Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0397	Kit Papanicolau G	UN	5000	KOLPLAST	10237610011	R$ 3,64	R$ 18.200,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 18200,00 - (DEZOITO MIL E DUZENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0398	Anlodipino 5 mg	CPR	300000	GEOLAB	154230207	R$ 0,05	R$ 15.000,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 15000,00 - (QUINZE MIL REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0399	Kit Papanicolau M	UN	8000	KOLPLAST	10237610011	R$ 3,41	R$ 27.280,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 27280,00 - (VINTE E SETE MIL, DUZENTOS E OITENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8080
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0400	Atenolol 100 mg	CPR	100000	PRATI DONADUZZI	125680146	R$ 0,13	R$ 13.000,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 13000,00 - (TREZE MIL REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8081
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0401	Kit Papanicolau P	UN	8000	KOLPLAST	10237610011	R$ 3,26	R$ 26.080,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 26080,00 - (VINTE E SEIS MIL E OITENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8082
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0402	Atenolol 50 mg	CPR	300000	PRATI DONADUZZI	125680146	R$ 0,27	R$ 81.000,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 81000,00 - (OITENTA E UM MIL REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8083
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0403	Óleo cicatrizante 200 ml	FR	3000	FRANCEFARMA	80451960191	R$ 7,03	R$ 21.090,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 21090,00 - (VINTE E UM MIL E NOVENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8084
Proc. Nº 07/08/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0404	Captopril 25 mg	CPR	500000	GEOLAB	154230282	R$ 0,04	R$ 20.000,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 20000,00 - (VINTE MIL REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8085
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0405	Coletor de Urina Tipo Saco 2000ml Descartável	UN	8000	MEDSONDA	80163570046	R$ 0,65	R$ 5.200,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 5200,00 - (CINCO MIL E DUZENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8086
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0406	Bolsa de Colostomia Permanente (Marca: Convatec)	UN	500	CONVATEC	80523029009	R$ 18,49	R$ 9.245,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 9245,00 - (NOVE MIL, DUZENTOS E QUARENTA E CINCO REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0407	Captopril 50 mg	CPR	100000	PHARLAB	141070100	R$ 0,13	R$ 13.000,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 13000,00 - (TREZE MIL REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0408	Digoxina 0,25 mg	CPR	75000	PHARLAB	141070059	R$ 0,26	R$ 19.500,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 19500,00 - (DEZENOVE MIL E QUINHENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0409	Enalapril 10 mg	CPR	350000	VITAMEDIC	103920177	R$ 0,11	R$ 38.500,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 38500,00 - (TRINTA E OITO MIL E QUINHENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8090
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0410	Nutri Enteral 1.5kcal	L	1800	NUTRIMED	574190041	R$ 54,86	R$ 98.748,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 98748,00 - (NOVENTA E OITO MIL, SETECENTOS E QUARENTA E OITO REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0411	Enalapril 20 mg	CPR	380000	VITAMEDIC	103920177	R$ 0,10	R$ 38.000,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 38000,00 - (TRINTA E OITO MIL REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8092
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0412	Nutri Enteral 1.2kcal	L	300	NUTRIMED	574190049	R$ 36,59	R$ 10.977,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 10977,00 - (DEZ MIL, NOVECENTOS E SETENTA E SETE REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8093
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0413	Furosemida 40 mg	CPR	150000	PRATI DONADUZZI	125680195	R$ 0,09	R$ 13.500,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 13500,00 - (TREZE MIL E QUINHENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8094
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0414	Isosource Soya Fiber	L	200	NESTLE	400761870	R$ 32,30	R$ 6.460,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 6460,00 - (SEIS MIL, QUATROCENTOS E SESSENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0415	Glibenclamida 5 mg	CPR	600000	MEDQUIMICA	109170126	R$ 0,04	R$ 24.000,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 24000,00 - (VINTE E QUATRO MIL REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8096
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0416	Isosource 1.5kcal - Nestlé	L	200	NESTLE	400761938	R$ 39,84	R$ 7.968,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 7968,00 - (SETE MIL, NOVECENTOS E SESSENTA E OITO REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8097
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0417	Hidroclorotiazida 25 mg	CPR	600000	MEDQUIMICA	109170093	R$ 0,04	R$ 24.000,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 24000,00 - (VINTE E QUATRO MIL REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8098
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0418	Mil Nutri soja 800g	LT	20	NESTLE	665770125	R$ 93,27	R$ 1.865,40

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 1865,4 - (MIL OITOCENTOS E SESSENTA E CINCO REAIS E QUARENTA CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8099
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0419	Metildopa 250 mg	CPR	80000	EMS	102350564	R$ 0,92	R$ 73.600,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 73600,00 - (SETENTA E TRÊS MIL E SEISCENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8100
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0422	Propranolol 40 mg	CPR	200000	PRATI DONADUZZI	125680168	R$ 0,05	R$ 10.000,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 10000,00 - (DEZ MIL REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0423	Frasco para Alimentação Enteral 500ml	FR	4000	BIOMEDICA	10442360012	R$ 1,82	R$ 7.280,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 7280,00 - (SETE MIL, DUZENTOS E OITENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0424	Equipo p/ Alimentação Enteral	UN	5000	CIRURGICA FERNANDES	10150470458	R$ 1,54	R$ 7.700,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 7700,00 - (SETE MIL E SETECENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8103
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0425	Tizanidina 2mg	CX	15	RANBAXY	123520196	R$ 1,09	R$ 16,35

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 16,35 - (DEZESSEIS REAIS E TRINTA E CINCO CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0426	Baclofeno 10mg	CPR	450	TEUTO	103700613	R$ 0,16	R$ 72,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 72,00 - (SETENTA E DOIS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8105
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0426	Baclofeno 10mg	CPR	450	TEUTO	103700613	R$ 0,16	R$ 72,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 72,00 - (SETENTA E DOIS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0427	Prolopa 200mg/50mg Levodopa + Cloridrato de Benserazida/ Tarja: Lilás	CX	60	ROCHE	101000064	R$ 2,55	R$ 153,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 153,00 - (CENTO E CINQUENTA E TRÊS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8107
Proc. Nº 07/08/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0428	Supositório a Base de Sorbitol ou Glicerina	UN	225	BELFAR	RDC 107/16	R$ 0,97	R$ 218,25

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 218,25 - (DUZENTOS E DEZOITO REAIS E VINTE E CINCO CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8108
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0430	Retemic (Oxibutina 10mg)	CPR	450	APSEN	101180108	R$ 1,17	R$ 526,50

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 526,5 - (QUINHENTOS E VINTE E SEIS REAIS E CINQUENTA CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8109
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0431	Retemic (Oxibutina 5mg)	CPR	900	APSEN	101180108	R$ 3,76	R$ 3.384,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 3384,00 - (TRÊS MIL, TREZENTOS E OITENTA E QUATRO REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8110
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0432	Depakene 250mg/5ml	FR	800	HIPOLABOR	113430142	R$ 6,99	R$ 5.592,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 5592,00 - (CINCO MIL, QUINHENTOS E NOVENTA E DOIS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8111
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0433	Lamotrigina 100mg	CPR	900	TEUTO	103700547	R$ 2,25	R$ 2.025,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 2025,00 - (DOIS MIL E VINTE E CINCO REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0434	Cloreto de Sódio 10% 10ml	FR	5000	FARMACE	110850001	R$ 0,68	R$ 3.400,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 3400,00 - (TRÊS MIL E QUATROCENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8113
Proc. Nº 07/08/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0436	ADAPTADOR DE COLETA DE SANGUE A VACUO	UN	30	LABOR IMPORT	10369469012	R$ 1,08	R$ 32,40

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 32,4 - (TRINTA E DOIS REAIS E QUARENTA CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8114
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0437	ÁGUA DESTILADA (5 LITROS)	GAL	800	FORTSAN	327570014	R$ 11,55	R$ 9.240,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 9240,00 - (NOVE MIL, DUZENTOS E QUARENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8115
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0438	BETA HCG	KIT	45	ECO DIAGNOSTICA	80954880004	R$ 135,14	R$ 6.081,30

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 6081,3 - (SEIS MIL E OITENTA E UM REAIS E TRINTA CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8116
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0439	COLETOR DE URINA Descartável	UN	5000	J. PROLAB	80097910001	R$ 0,38	R$ 1.900,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 1900,00 - (MIL E NOVECENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8117
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0441	CREATININA CINÉTICA AA LÍQUIDA	KIT	90	BIOANALÍTICA	81666810019	R$ 54,05	R$ 4.864,50

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 4864,5 - (QUATRO MIL, OITOCENTOS E SESSENTA E QUATRO REAIS E CINQUENTA CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0442	GLICEMIA ENZIMÁTICA AA LÍQUIDA	KIT	50	LABINBRAZ	10268590238	R$ 184,89	R$ 9.244,50

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 9244,5 - (NOVE MIL, DUZENTOS E QUARENTA E QUATRO REAIS E CINQUENTA CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0443	LÂMINAS PARA MICROSCOPIO FOSCA	CX	60	WILTEX	RDC 751/22	R$ 6,74	R$ 404,40

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 404,4 - (QUATROCENTOS E QUATRO REAIS E QUARENTA CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8120
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0444	LÂMINAS PARA MICROSCOPIO LISA	CX	30	LABOR IMPORT	RDC 751/22	R$ 7,27	R$ 218,10

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 218,1 - (DUZENTOS E DEZOITO REAIS E DEZ CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0445	LAMINULAS	UN	15000	PRECISION	RDC 751/22	R$ 0,04	R$ 600,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 600,00 - (SEISCENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0447	PLACA DE KLINE C/12 ESCAVACOES	UN	30	PRECISION	RDC 751/22	R$ 49,43	R$ 1.482,90

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 1482,9 - (MIL QUATROCENTOS E OITENTA E DOIS REAIS E NOVENTA CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8123
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0450	REAGENTE ÁCIDO URICO	KIT	75	VIDA	80785070002	R$ 90,34	R$ 6.775,50

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 6775,5 - (SEIS MIL, SETECENTOS E SETENTA E CINCO REAIS E CINQUENTA CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8124
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0451	REAGENTE ALT-TGP	KIT	75	DOLES	10231810066	R$ 162,50	R$ 12.187,50

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 12187,5 - (DOZE MIL, CENTO E OITENTA E SETE REAIS E CINQUENTA CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8125
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0452	REAGENTE AST-TGO	KIT	75	DOLES	10231810069	R$ 162,57	R$ 12.192,75

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 12192,75 - (DOZE MIL, CENTO E NOVENTA E DOIS REAIS E SETENTA E CINCO CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8126
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0483	Amplictil 100mg (Clorpromazina)	CPR	18000	UNIAO QUIMICA	104970155	R$ 0,36	R$ 6.480,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 6480,00 - (SEIS MIL, QUATROCENTOS E OITENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0484	Amplictil 25mg (Clorpromazina)	CPR	20000	CRISTALIA	102980474	R$ 0,38	R$ 7.600,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 7600,00 - (SETE MIL E SEISCENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8128
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0485	Amplictil Injetável (Cloridrato de Clorpromazina)	CPR	1500	UNIAO QUIMICA	10497015S	R$ 1,89	R$ 2.835,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 2835,00 - (DOIS MIL, OITOCENTOS E TRINTA E CINCO REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8129
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0486	Amytril 25mg	CPR	20000	CRISTÁLIA	102980225	R$ 0,06	R$ 1.200,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 1200,00 - (MIL E DUZENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8130
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0487	Amytril 75mg	CPR	20000	CRISTÁLIA	102980225	R$ 0,33	R$ 6.600,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 6600,00 - (SEIS MIL E SEISCENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8131
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0488	Biperideno 2mg	CPR	20000	CRISTALIA	102980096	R$ 0,36	R$ 7.200,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 7200,00 - (SETE MIL E DUZENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8132
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0489	Bromazepam 3mg	CPR	24000	UNIAO QUIMICA	104971206	R$ 0,14	R$ 3.360,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 3360,00 - (TRÊS MIL, TREZENTOS E SESSENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8133
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0490	Bromazepam 6mg	CPR	24000	UNIAO QUIMICA	104971206	R$ 0,22	R$ 5.280,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 5280,00 - (CINCO MIL, DUZENTOS E OITENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8134
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0491	Carbamazepina 200mg	CPR	35000	UNIAO QUIMICA	104971331	R$ 0,28	R$ 9.800,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 9800,00 - (NOVE MIL E OITOCENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8135
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0492	Carbonato de Litio 300mg	CPR	1000	BIOLAB	109740347	R$ 0,48	R$ 480,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 480,00 - (QUATROCENTOS E OITENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8136
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0493	Clonazepam 0,5mg	CPR	20000	GEOLAB	154230330	R$ 0,10	R$ 2.000,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 2000,00 - (DOIS MIL REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8137
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0494	Clonazepam 2,5mg/ml	FR	5000	GEOLAB	154230330	R$ 3,58	R$ 17.900,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 17900,00 - (DEZESSETE MIL E NOVECENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8138
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0495	Clonazepam 2mg	CPR	30000	GEOLAB	154230330	R$ 0,08	R$ 2.400,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 2400,00 - (DOIS MIL E QUATROCENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8139
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0496	Cloridrato de Fluoxetina 20mg	CPR	22000	MEDQUIMICA	109170103	R$ 0,13	R$ 2.860,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 2860,00 - (DOIS MIL, OITOCENTOS E SESSENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0497	Cloridrato de Paroxetina 20mg	CPR	22000	AUROBINDO	151670035	R$ 0,34	R$ 7.480,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 7480,00 - (SETE MIL, QUATROCENTOS E OITENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8141
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0498	Diazepam 10mg	CPR	25000	BRAINFARMA	155840121	R$ 0,09	R$ 2.250,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 2250,00 - (DOIS MIL, DUZENTOS E CINQUENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8142
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0499	Epilenil 250mg	CPR	8000	BIOLAB	109740046	R$ 0,69	R$ 5.520,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 5520,00 - (CINCO MIL, QUINHENTOS E VINTE REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0500	Epilenil 500mg	CPR	15000	BIOLAB	109740046	R$ 2,14	R$ 32.100,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 32100,00 - (TRINTA E DOIS MIL E CEM REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8144
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0501	Fenobarbital 100mg	CPR	25000	UNIAO QUIMICA	104970285	R$ 0,18	R$ 4.500,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 4500,00 - (QUATRO MIL E QUINHENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8145
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0502	Fenobarbital gotas	FR	2000	UNIAO QUIMICA	104971330	R$ 5,55	R$ 11.100,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 11100,00 - (ONZE MIL E CEM REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8146
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0503	Fernegan (Prometazina)	CPR	25000	CRISTALIA	102980042	R$ 0,18	R$ 4.500,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 4500,00 - (QUATRO MIL E QUINHENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8147
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0504	Haloperidol 5mg	CPR	20000	CRISTALIA	102980020	R$ 0,29	R$ 5.800,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 5800,00 - (CINCO MIL E OITOCENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8148
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0505	Levomepromazina 100mg (NEOZINE)	CPR	15000	HIPOLABOR	113430194	R$ 0,68	R$ 10.200,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 10200,00 - (DEZ MIL E DUZENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8149
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0506	Levomepromazina gotas 4% (NEOZINE)	FR	1500	CRISTALIA	183260316	R$ 11,62	R$ 17.430,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 17430,00 - (DEZESSETE MIL, QUATROCENTOS E TRINTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8150
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0507	Maleato de Levomepromazina 25mg	CPR	20000	CRISTALIA	183260316	R$ 0,52	R$ 10.400,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 10400,00 - (DEZ MIL E QUATROCENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8151
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0508	Oxcarbamazepina 600mg	CPR	10000	RANBAXY	123520211	R$ 2,95	R$ 29.500,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 29500,00 - (VINTE E NOVE MIL E QUINHENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8152
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0509	Risperidona 1mg	CPR	20000	PRATI DONADUZZI	125680269	R$ 0,17	R$ 3.400,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 3400,00 - (TRÊS MIL E QUATROCENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8153
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0510	Risperidona 2mg	CPR	20000	PRATI DONADUZZI	125680269	R$ 0,19	R$ 3.800,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 3800,00 - (TRÊS MIL E OITOCENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8154
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0511	Risperidona 3mg	CPR	20000	PRATI DONADUZZI	125680269	R$ 0,42	R$ 8.400,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 8400,00 - (OITO MIL E QUATROCENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8155
PROC. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0512	Risperidona Líquida	FR	3000	PRATI DONADUZZI	125680232	R$ 14,86	R$ 44.580,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 44580,00 - (QUARENTA E QUATRO MIL, QUINHENTOS E OITENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8156
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0513	Valproato de Sódio 250mg/ml (Depakene)	FR	1200	HIPOLABOR	113430142	R$ 6,99	R$ 8.388,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 8388,00 - (OITO MIL, TREZENTOS E OITENTA E OITO REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8157
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0514	Abridor de Boca /2	PC	200	MAQUIRA	80322400033	R$ 6,54	R$ 1.308,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 1308,00 - (MIL TREZENTOS E OITO REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8158
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0515	Ácido Fosfórico 37%	PC	300	INDUSBELLO	80213429009	R$ 9,32	R$ 2.796,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 2796,00 - (DOIS MIL, SETECENTOS E NOVENTA E SEIS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8159
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0516	Adesivo Magic Bond	UN	400	VIGODENT	10068870076	R$ 47,16	R$ 18.864,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 18864,00 - (DEZOITO MIL, OITOCENTOS E SESSENTA E QUATRO REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0517	Agulha Gengival Curta 30G C/100	CX	400	SR - SALDANHA	80026180040	R$ 25,81	R$ 10.324,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 10324,00 - (DEZ MIL, TREZENTOS E VINTE E QUATRO REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8161
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0518	Agulha Gengival Extra Curta 30G C/100	CX	50	SR - SALDANHA	80026180040	R$ 29,64	R$ 1.482,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 1482,00 - (MIL QUATROCENTOS E OITENTA E DOIS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8162
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0519	Agulha Gengival Longa 27G C/100	CX	250	SR - SALDANHA	80026180040	R$ 25,81	R$ 6.452,50

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 6452,5 - (SEIS MIL, QUATROCENTOS E CINQUENTA E DOIS REAIS E CINQUENTA CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8163
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0520	Algodão em Roletes C/100	PC	6000	BIODONT	80156070010	R$ 2,30	R$ 13.800,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 13800,00 - (TREZE MIL E OITOCENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0521	Anéstesico Local c/ Vaso S.S White 100 C/50	CX	3500	SS WHITE	104110001	R$ 64,86	R$ 227.010,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 227010,00 - (DUZENTOS E VINTE E SETE MIL E DEZ REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0522	Anéstesico S/ Vaso - Cloridrato de Mepivacaína 3%	CX	300	DFL	101770030	R$ 269,59	R$ 80.877,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 80877,00 - (OITENTA MIL, OITOCENTOS E SETENTA E SETE REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8166
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0523	Anéstesico Tópico gel 200mg/g	UN	300	DFL	101770027	R$ 13,88	R$ 4.164,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 4164,00 - (QUATRO MIL, CENTO E SESSENTA E QUATRO REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8167
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0524	Antisséptico Bucal	L	400	CEPACOL	RDC 752/22	R$ 13,91	R$ 5.564,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 5564,00 - (CINCO MIL, QUINHENTOS E SESSENTA E QUATRO REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0525	Babador Descartável C/100	PC	800	SS PLUS	RDC 142/17	R$ 15,68	R$ 12.544,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 12544,00 - (DOZE MIL, QUINHENTOS E QUARENTA E QUATRO REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0526	BICARBONATO DE SODIO AYRON 100G	UN	300	MAQUIRA	80322400053	R$ 15,85	R$ 4.755,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 4755,00 - (QUATRO MIL, SETECENTOS E CINQUENTA E CINCO REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0527	Broca 1011 Diamantada	UN	500	FAVA	81629170009	R$ 2,43	R$ 1.215,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 1215,00 - (MIL DUZENTOS E QUINZE REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0528	Broca 1012 Diamantada	UN	500	FAVA	81629170009	R$ 2,43	R$ 1.215,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 1215,00 - (MIL DUZENTOS E QUINZE REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0529	Broca 1012 HL Diamantada	UN	500	FAVA	81629170009	R$ 2,43	R$ 1.215,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 1215,00 - (MIL DUZENTOS E QUINZE REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0530	Broca 1013 Diamantada	UN	500	FAVA	81629170009	R$ 2,43	R$ 1.215,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 1215,00 - (MIL DUZENTOS E QUINZE REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8174
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0531	Broca 1015 Diamantada	UN	500	FAVA	81629170009	R$ 2,43	R$ 1.215,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 1215,00 - (MIL DUZENTOS E QUINZE REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8175
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0532	Broca 1190F Diamantada	UN	500	FAVA	81629170009	R$ 3,11	R$ 1.555,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 1555,00 - (MIL QUINHENTOS E CINQUENTA E CINCO REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8176
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0533	Broca 2135 Diamantada	UN	500	FAVA	81629170009	R$ 3,11	R$ 1.555,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 1555,00 - (MIL QUINHENTOS E CINQUENTA E CINCO REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8177
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0534	Broca 2135F Diamantada	UN	500	FAVA	81629170009	R$ 3,11	R$ 1.555,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 1555,00 - (MIL QUINHENTOS E CINQUENTA E CINCO REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8178
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0535	Broca 2200 Diamantada	UN	600	FAVA	81629170009	R$ 3,11	R$ 1.866,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 1866,00 - (MIL OITOCENTOS E SESSENTA E SEIS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0536	Broca 2200F Diamantada	UN	500	FAVA	81629170009	R$ 3,11	R$ 1.555,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 1555,00 - (MIL QUINHENTOS E CINQUENTA E CINCO REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8180
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0537	Broca 3118 Diamantada	UN	500	MICRODONT	81629170009	R$ 4,76	R$ 2.380,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 2380,00 - (DOIS MIL, TREZENTOS E OITENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0538	Broca 3118/10 Diamantada	UN	500	MICRODONT	81629170009	R$ 4,76	R$ 2.380,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 2380,00 - (DOIS MIL, TREZENTOS E OITENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8182
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0539	Broca 3118F Diamantada	UN	500	MICRODONT	81629170009	R$ 4,76	R$ 2.380,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 2380,00 - (DOIS MIL, TREZENTOS E OITENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8183
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0540	Broca 3139 Diamantada	UN	500	MICRODONT	81629170009	R$ 4,76	R$ 2.380,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 2380,00 - (DOIS MIL, TREZENTOS E OITENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8184
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0541	Broca 3168F Diamantada	UN	500	MICRODONT	81629170009	R$ 4,76	R$ 2.380,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 2380,00 - (DOIS MIL, TREZENTOS E OITENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8185
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0542	Broca 3195F Diamantada	UN	500	MICRODONT	81629170009	R$ 4,76	R$ 2.380,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 2380,00 - (DOIS MIL, TREZENTOS E OITENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8186
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0543	Broca 4138 Ponta Diamantada	UN	500	MICRODONT	81629170009	R$ 3,92	R$ 1.960,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 1960,00 - (MIL NOVECENTOS E SESSENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8187
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0544	Broca 4138F Diamantada	UN	500	MICRODONT	81629170009	R$ 3,92	R$ 1.960,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 1960,00 - (MIL NOVECENTOS E SESSENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8188
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0545	Broca CA 2 Diamantada	UN	200	KERR	10064010123	R$ 12,15	R$ 2.430,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 2430,00 - (DOIS MIL, QUATROCENTOS E TRINTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8189
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0546	Broca Carbide FG34 de Tugstênio	UN	500	ARAUJO & LOPES	81144440017	R$ 10,30	R$ 5.150,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 5150,00 - (CINCO MIL, CENTO E CINQUENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8190
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0547	Broca Cirúrgica 702	UN	400	MICRODONT	10434570013	R$ 8,82	R$ 3.528,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 3528,00 - (TRÊS MIL, QUINHENTOS E VINTE E OITO REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8191
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0548	Broca Cirúrgica FG701CIR	UN	500	ANGELUS	10349450075	R$ 23,65	R$ 11.825,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 11825,00 - (ONZE MIL, OITOCENTOS E VINTE E CINCO REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0549	Broca Cirúrgica FGZEKRYA23	UN	500	FAVA	10317690024	R$ 66,64	R$ 33.320,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 33320,00 - (TRINTA E TRÊS MIL, TREZENTOS E VINTE REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8193
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0550	Broca Cirúrgica FGZEKRYA28	UN	500	FAVA	10317690024	R$ 35,00	R$ 17.500,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 17500,00 - (DEZESSETE MIL E QUINHENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8194
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0551	Broca Diamantada FG3131F	UN	300	WILCOS	10347940135	R$ 14,73	R$ 4.419,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 4419,00 - (QUATRO MIL, QUATROCENTOS E DEZENOVE REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0552	Broca FG2133F Diamantada	UN	400	MEDICAL BURS	80520430001	R$ 20,49	R$ 8.196,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 8196,00 - (OITO MIL, CENTO E NOVENTA E SEIS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8196
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0553	Broca FG3139F Diamantada	UN	300	MEDICAL BURS	80520430001	R$ 14,73	R$ 4.419,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 4419,00 - (QUATRO MIL, QUATROCENTOS E DEZENOVE REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0554	Cabo p/ espelho odontológico	UN	800	SOUZA & LEONARDI	80442020025	R$ 7,03	R$ 5.624,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 5624,00 - (CINCO MIL, SEISCENTOS E VINTE E QUATRO REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0555	Cotosol (Obturador Provisório)	UN	200	VIGODENT	10068870064	R$ 9,32	R$ 1.864,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 1864,00 - (MIL OITOCENTOS E SESSENTA E QUATRO REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8199
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0556	Cunha Anatômica de Madeira C/100	PC	270	LYSANDA	10052220049	R$ 8,65	R$ 2.335,50

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 2335,5 - (DOIS MIL, TREZENTOS E TRINTA E CINCO REAIS E CINQUENTA CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8200
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0557	Escova de Robson	UN	1000	AAF DO BRASIL	80432410029	R$ 1,18	R$ 1.180,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 1180,00 - (MIL CENTO E OITENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8201
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0558	Espelho Odontológico	UN	800	PREVEN	80089620015	R$ 5,27	R$ 4.216,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 4216,00 - (QUATRO MIL, DUZENTOS E DEZESSEIS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0559	Evidenciador de Placa	UN	100	ASFER	80117929002	R$ 6,07	R$ 607,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 607,00 - (SEISCENTOS E SETE REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8203
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0560	Fio de Sutura de Seda 3-0	CX	200	SHALON	10243410013	R$ 56,11	R$ 11.222,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 11222,00 - (ONZE MIL, DUZENTOS E VINTE E DOIS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8204
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0561	Fio de Sutura de Seda 4-0	CX	200	BIOLINE	10243410013	R$ 59,46	R$ 11.892,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 11892,00 - (ONZE MIL, OITOCENTOS E NOVENTA E DOIS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0562	Fio Dental 500MT	UN	300	SOUZA & LEONARDI	80442020044	R$ 22,80	R$ 6.840,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 6840,00 - (SEIS MIL, OITOCENTOS E QUARENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8206
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0563	Flúor em Gel Neutro	UN	1000	SOUZA & LEONARDI	80442020007	R$ 4,59	R$ 4.590,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 4590,00 - (QUATRO MIL, QUINHENTOS E NOVENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8207
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0564	Forrador Dentário	UN	300	VIGODENT	10068870079	R$ 43,61	R$ 13.083,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 13083,00 - (TREZE MIL E OITENTA E TRÊS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0565	Germe-Rio (Germecin)	L	300	CINORD	333010014	R$ 28,11	R$ 8.433,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 8433,00 - (OITO MIL, QUATROCENTOS E TRINTA E TRÊS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8209
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0566	Hidróxido de Cálcio P.A	PC	270	MAQUIRA	80322400101	R$ 5,74	R$ 1.549,80

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 1549,8 - (MIL QUINHENTOS E QUARENTA E NOVE REAIS E OITENTA CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8210
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0568	Ionômero de Vidro Forrador	UN	200	3M DO BRASAIL	10002070147	R$ 43,00	R$ 8.600,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 8600,00 - (OITO MIL E SEISCENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0569	Ionômero de Vidro Restaurador	UN	200	MAQUIRA	80322400083	R$ 40,47	R$ 8.094,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 8094,00 - (OITO MIL E NOVENTA E QUATRO REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0570	Lâmina de Bisturi Nº 15	CX	60	MEDIX	80495510029	R$ 24,32	R$ 1.459,20

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 1459,2 - (MIL QUATROCENTOS E CINQUENTA E NOVE REAIS E VINTE CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8213
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0571	Lixa de Aço	UN	500	AAF DO BRASIL	80322400077	R$ 0,48	R$ 240,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 240,00 - (DUZENTOS E QUARENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8214
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0572	Lubrificante p/ Caneta de Alta e Baixa Rotação	UN	270	IODONTOSUL	80322400025	R$ 20,14	R$ 5.437,80

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 5437,8 - (CINCO MIL, QUATROCENTOS E TRINTA E SETE REAIS E OITENTA CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8215
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0573	Matriz de Aço 5x0,05mm	UN	270	AAF DO BRASIL	80432410015	R$ 1,62	R$ 437,40

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 437,4 - (QUATROCENTOS E TRINTA E SETE REAIS E QUARENTA CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8216
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0574	Matriz de Aço 7x0,05mm	UN	270	AAF DO BRASIL	80432410015	R$ 1,76	R$ 475,20

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 475,2 - (QUATROCENTOS E SETENTA E CINCO REAIS E VINTE CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8217
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0575	Otosporin	UN	270	FQM	103900154	R$ 16,89	R$ 4.560,30

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 4560,3 - (QUATRO MIL, QUINHENTOS E SESSENTA REAIS E TRINTA CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8218
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0576	Óxido de Zinco	UN	270	BELFAR	RDC 107/16	R$ 6,07	R$ 1.638,90

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 1638,9 - (MIL SEISCENTOS E TRINTA E OITO REAIS E NOVENTA CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8219
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0577	Papel Carbono p/ Articulação C/12	PC	270	AAF DO BRASIL	80432410033	R$ 0,25	R$ 67,50

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 67,5 - (SESSENTA E SETE REAIS E CINQUENTA CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8220
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0578	Pasta Profilática	UN	270	SOUZA & LEONARDI	80442020076	R$ 4,32	R$ 1.166,40

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 1166,4 - (MIL CENTO E SESSENTA E SEIS REAIS E QUARENTA CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8221
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0579	Pincel Microbush C/100	PC	270	MEDICAL BURS	80520430002	R$ 12,97	R$ 3.501,90

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 3501,9 - (TRÊS MIL, QUINHENTOS E UM REAIS E NOVENTA CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0580	Resina EA1	UN	270	DENTSCARE	80172310036	R$ 40,41	R$ 10.910,70

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 10910,7 - (DEZ MIL, NOVECENTOS E DEZ REAIS E SETENTA CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8223
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0581	Resina EA2	UN	270	DENTSCARE	80172310036	R$ 52,57	R$ 14.193,90

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 14193,9 - (QUATORZE MIL, CENTO E NOVENTA E TRÊS REAIS E NOVENTA CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8224
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0582	Resina EA3`	UN	270	DENTSCARE	80172310036	R$ 47,16	R$ 12.733,20

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 12733,2 - (DOZE MIL, SETECENTOS E TRINTA E TRÊS REAIS E VINTE CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8225
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0583	Resina EA3,5	UN	270	DENTSCARE	80172310036	R$ 38,12	R$ 10.292,40

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 10292,4 - (DEZ MIL, DUZENTOS E NOVENTA E DOIS REAIS E QUARENTA CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0584	Resina EA4	UN	270	DENTSCARE	80172310036	R$ 41,76	R$ 11.275,20

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 11275,2 - (ONZE MIL, DUZENTOS E SETENTA E CINCO REAIS E VINTE CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8227
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0585	Restaurador Provisório - Eugenol	UN	270	AAF DO BRASIL	80432410034	R$ 9,32	R$ 2.516,40

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 2516,4 - (DOIS MIL, QUINHENTOS E DEZESSEIS REAIS E QUARENTA CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8228
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0586	Seringa Carpulé	UN	400	FAVA	10317690029	R$ 18,51	R$ 7.404,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 7404,00 - (SETE MIL, QUATROCENTOS E QUATRO REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8229
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0587	Solução Hemostática Hemopare	UN	270	MAQUIRA	80322400007	R$ 16,82	R$ 4.541,40

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 4541,4 - (QUATRO MIL, QUINHENTOS E QUARENTA E UM REAIS E QUARENTA CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0588	Sugador Descartável Cirúrgico	UN	8000	2I ODONTO	81130719006	R$ 52,70	R$ 421.600,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 421600,00 - (QUATROCENTOS E VINTE E UM MIL E SEISCENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8231
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0589	Sugador Descartável Simples	UN	12000	SUGBEM	81443040001	R$ 8,51	R$ 102.120,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 102120,00 - (CENTO E DOIS MIL, CENTO E VINTE REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8232
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0590	Tiras de Poliéster C/50	PC	270	MAQUIRA	80322400058	R$ 1,35	R$ 364,50

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 364,5 - (TREZENTOS E SESSENTA E QUATRO REAIS E CINQUENTA CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0591	TENOXICAM 20MG	AMP	5000	UNIAO QUIMICA	104971418	R$ 10,78	R$ 53.900,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 53900,00 - (CINQUENTA E TRÊS MIL E NOVECENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0592	PROPOFOL 10MG/ML	AMP	4560	FRESENIUS KABI	100410160	R$ 20,27	R$ 92.431,20

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 92431,2 - (NOVENTA E DOIS MIL, QUATROCENTOS E TRINTA E UM REAIS E VINTE CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0593	BENZIL PENICILINA 600UI	AMP	5000	TEUTO	103700100	R$ 9,62	R$ 48.100,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 48100,00 - (QUARENTA E OITO MIL E CEM REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8236
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0594	CEFALOTINA 1G	AMP	20000	BLAU	116370100	R$ 6,04	R$ 120.800,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 120800,00 - (CENTO E VINTE MIL E OITOCENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8237
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0595	CEFTRIAXONA 1G	AMP	26000	BLAUSIEGEL	116370174	R$ 4,59	R$ 119.340,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 119340,00 - (CENTO E DEZENOVE MIL, TREZENTOS E QUARENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8238
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0596	CIPROFLOXACINO 2MG/ML 100ML	AMP	5000	FRESENIUS KABI	100410153	R$ 14,19	R$ 70.950,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 70950,00 - (SETENTA MIL, NOVECENTOS E CINQUENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0597	HIDROCORTISONA 100MG	AMP	15000	TEUTO	103700463	R$ 4,84	R$ 72.600,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 72600,00 - (SETENTA E DOIS MIL E SEISCENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8240
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0598	HIDROCORTISONA 500MG	AMP	15000	TEUTO	103700463	R$ 7,01	R$ 105.150,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 105150,00 - (CENTO E CINCO MIL, CENTO E CINQUENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8241
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0599	OMEPRAZOL 40MG	AMP	4500	CRISTALIA	102980327	R$ 8,92	R$ 40.140,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 40140,00 - (QUARENTA MIL, CENTO E QUARENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8242
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0600	BENZILPENICILINA 1.200.000UI	AMP	8000	TEUTO	103700100	R$ 9,24	R$ 73.920,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 73920,00 - (SETENTA E TRÊS MIL, NOVECENTOS E VINTE REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8243
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0601	ÁGUA P/ INJEÇÃO 500ML	FR	10000	FRESENIUS KABI	100410100	R$ 6,08	R$ 60.800,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 60800,00 - (SESSENTA MIL E OITOCENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8244
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0602	LOSARTANA 50MG	CPR	350000	GEOLAB	154230173	R$ 0,09	R$ 31.500,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 31500,00 - (TRINTA E UM MIL E QUINHENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0603	METFORMINA 850MG	CPR	350000	PRATI DONADUZZI	125680151	R$ 0,25	R$ 87.500,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 87500,00 - (OITENTA E SETE MIL E QUINHENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8246
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0604	METILDOPA 500MG	CPR	10000	EMS	102350564	R$ 1,14	R$ 11.400,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 11400,00 - (ONZE MIL E QUATROCENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8247
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0605	CARBAMAZEPINA XAROPE 20MG/ML	FR	5000	HIPOLABOR	113430180	R$ 10,81	R$ 54.050,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 54050,00 - (CINQUENTA E QUATRO MIL E CINQUENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0606	HALOPERIDOL GOTAS 2MG/ML	FR	2500	CRISTALIA	102980020	R$ 5,54	R$ 13.850,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 13850,00 - (TREZE MIL, OITOCENTOS E CINQUENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0607	MÁSCARA DESCARTÁVEL CAIXA C/ 50	CX	4000	MEDIX	80495510061	R$ 4,73	R$ 18.920,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 18920,00 - (DEZOITO MIL, NOVECENTOS E VINTE REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8250
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0608	TOUCA DESCARTÁVEL	UN	38400	LABOR IMPORT	10369469013	R$ 0,09	R$ 3.456,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 3456,00 - (TRÊS MIL, QUATROCENTOS E CINQUENTA E SEIS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8251
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0609	PROPÉ DESCARTÁVEL	UN	45000	PROTDESC	80404440014	R$ 0,19	R$ 8.550,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 8550,00 - (OITO MIL, QUINHENTOS E CINQUENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0610	COMPRESSA CAMPO OPERATÓRIO	PC	750	AMERICA	80037490005	R$ 56,76	R$ 42.570,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 42570,00 - (QUARENTA E DOIS MIL, QUINHENTOS E SETENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0611	COMPRESSA DE GAZE 7,5CM X 7,5CM	PC	22000	ERIMAR	80698139001	R$ 0,51	R$ 11.220,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 11220,00 - (ONZE MIL, DUZENTOS E VINTE REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8254
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0612	FITA ADESIVA HOSPITALAR	UN	8000	CRAL	10071159056	R$ 4,16	R$ 33.280,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 33280,00 - (TRINTA E TRÊS MIL, DUZENTOS E OITENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8255
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0613	ALGODÃO HIDRÓFILO 500G	RL	6000	EURO MED	80262590001	R$ 14,59	R$ 87.540,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 87540,00 - (OITENTA E SETE MIL, QUINHENTOS E QUARENTA REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8256
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0614	AVENTAL HOSPITALAR DESCARTÁVEL	UN	15000	PROTMED	81100920001	R$ 1,34	R$ 20.100,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 20100,00 - (VINTE MIL E CEM REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8257
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0615	BISTURI DESCARTÁVEL Nº 24	UN	30000	CIRURGICA FERNANDES	10150470234	R$ 11,34	R$ 340.200,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 340200,00 - (TREZENTOS E QUARENTA MIL E DUZENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0616	Esparadrapo impermeável	RL	20000	MISSNER	80003300006	R$ 12,54	R$ 250.800,00

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 250800,00 - (DUZENTOS E CINQUENTA MIL E OITOCENTOS REAIS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8259
Proc. Nº 03/08/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0619	Resina DA3,0	UN	270	FGM	80172310036	R$ 40,14	R$ 10.837,80

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 10837,8 - (DEZ MIL, OITOCENTOS E TRINTA E SETE REAIS E OITENTA CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8260
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0620	Resina DA3,5	UN	270	FGM	80172310036	R$ 40,14	R$ 10.837,80

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 10837,8 - (DEZ MIL, OITOCENTOS E TRINTA E SETE REAIS E OITENTA CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8261
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0621	Rseina DA2	UN	270	FGM	80172310036	R$ 40,14	R$ 10.837,80

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 10837,8 - (DEZ MIL, OITOCENTOS E TRINTA E SETE REAIS E OITENTA CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.

Fls 8262
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

PREFEITURA MUNICIPAL DE CHAPADINHA
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 023/2023-SRP
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 3530/2023-SEMUS
DATA DA SESSÃO PÚBLICA: 08/08/2023 ÀS 08H:30M

ITEM	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	QUANT	MARCA	NÚMERO DO REGISTRO	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
0622	Rseina DA2,5	UN	270	FGM	80172310036	R$ 40,14	R$ 10.837,80

Prazo de validade da proposta (em dias, conforme estabelecido no edital): 90 (NOVENTA) DIAS
PREÇO PARA O LOTE ÚNICO: R$ 10837,8 - (DEZ MIL, OITOCENTOS E TRINTA E SETE REAIS E OITENTA CENTAVOS)
Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital). Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de pequeno porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.
Data: Timon, 07 de Agosto de 2023.
Observação: por força da legislação vigente, e vedada a identificação do licitante.



FRESENIUS KABI

Fls 8264
Proc. Nº 023/2023
Ass

Epikabi
(hemitartarato de norepinefrina)

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Solução injetável
2 mg/ml

Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

FRESENIUS KABI
Fls 3265
Proc. Nº 023/2023
Ass

Epikabi

hemitartarato de norepinefrina

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Nome comercial: Epikabi
Nome genérico: hemitartarato de norepinefrina

APRESENTAÇÃO
Solução injetável

hemitartarato de norepinefrina 8 mg/4 mL: caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 4 mL.

USO INTRAVENOSO
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada ampola com 4 mL contém 8 mg de hemitartarato de norepinefrina.
Cada mL da solução contém 2 mg de hemitartarato de norepinefrina equivalente a 1 mg de norepinefrina base.
Excipientes: cloreto de sódio, bissulfito de sódio, edetato dissódico di-hidratado, água para injetáveis.
Para ajuste de pH, pode ser utilizado hidróxido de sódio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Este medicamento é destinado ao tratamento de certos estados hipotensivos agudos causados por, por exemplo, infarto do miocárdio, transfusão sanguínea e reações a drogas. É indicado também como coadjuvante no tratamento da parada cardíaca e hipotensão profunda (grande queda da pressão arterial).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
A norepinefrina é uma droga simpaticomimética, ou seja, ela irá mimetizar as ações produzidas pela estimulação dos nervos simpáticos adrenérgicos. A estimulação desses nervos causa aumento da pressão sistólica (pressão exercida para o movimento de contração do coração) e diastólica (pressão exercida para o movimento de dilatação do coração e das artérias). A resistência vascular periférica (vasos sanguíneos das extremidades) aumenta na maioria dos leitos vasculares (vasos sanguíneos) e o fluxo sanguíneo apresenta-se diminuído para os rins. Em geral, o fluxo sanguíneo coronariano (em cada uma das artérias que irrigam o coração) aumenta.
A estimulação desses nervos causa estimulação do coração e do sistema nervoso central, vasoconstrição dos vasos sanguíneos que irrigam a pele e as membranas mucosas, dilatação dos brônquios e dos vasos sanguíneos que irrigam os músculos esqueléticos e modulação do metabolismo.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Epikabi (hemitartarato de norepinefrina) é contraindicado em pacientes que tenham apresentado reações de hipersensibilidade a quaisquer componentes da formulação.
Epikabi (hemitartarato de norepinefrina) não deve ser administrado em pacientes que se encontram hipotensos por déficit no volume sanguíneo, exceto como medida emergencial para manter a pressão arterial coronariana e cerebral até que a reposição do volume sanguíneo possa ser completada.

Fls 8266
FRESENIUS KABI
Nº 023/2023
Ass

A administração contínua de Epikabi (hemitartarato de norepinefrina) para manutenção da pressão sanguínea, na ausência de volume sanguíneo adequado, pode acarretar severa vasoconstrição periférica e visceral, diminuição da perfusão renal e do débito urinário, fluxo sanguíneo sistêmico insuficiente apesar da pressão sanguínea "normal", hipóxia tissular e acidose láctica.
Epikabi (hemitartarato de norepinefrina) também não deve ser administrado em pacientes com trombose vascular mesentérica ou periférica (em razão do risco de aumento da isquemia e extensão da área de infarto) a menos que, na opinião do médico assistente, sua administração seja necessária como procedimento salva-vidas.
Epikabi (hemitartarato de norepinefrina) não deve ser administrado durante a anestesia com anestésicos ciclopropano e halotano devido ao risco de surgimento de taquicardia ventricular ou fibrilação.
Os mesmos tipos de arritmias cardíacas podem resultar do uso de Epikabi (hemitartarato de norepinefrina) em pacientes com hipóxia profunda ou hipercarbia.

Epikabi (hemitartarato de norepinefrina) somente deve ser administrado a mulheres grávidas se absolutamente necessário.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Epikabi (hemitartarato de norepinefrina) contém em sua formulação bissulfito de sódio, um sulfito que pode causar, em pessoas susceptíveis, reações alérgicas, incluindo sintomas anafiláticos com risco à vida ou episódios asmáticos menos graves.
A prevalência total da sensibilidade ao sulfito, na população geral, é desconhecida. Esta sensibilidade é vista mais frequentemente em asmáticos do que na população não asmática.
Em razão da potência do hemitartarato de norepinefrina e das respostas variadas às substâncias pressoras, sempre existe a possibilidade de ocorrer elevação da pressão sanguínea a um nível perigosamente alto com doses excessivas deste agente pressor. A velocidade do fluxo deve ser vigiada ininterruptamente e o paciente nunca deve deixar de ser assistido enquanto receber Epikabi (hemitartarato de norepinefrina).
Cefaleia pode ser um sintoma de hipertensão devido à superdosagem.
Sempre que possível, as infusões de Epikabi (hemitartarato de norepinefrina) devem ser feitas numa veia de grande porte, particularmente numa veia antecubital porque, quando administrado nesta veia, o risco de necrose da pele suprajacente, por vasoconstrição prolongada, é, aparentemente, muito pequeno. Devem-se evitar as veias da perna em pacientes idosos ou naqueles que sofrem dos seguintes distúrbios: arteriosclerose, endarterite diabética, doença de Buerger. Foi reportada gangrena numa extremidade inferior quando se administraram infusões de Epikabi (hemitartarato de norepinefrina) em uma veia do tornozelo. O local da infusão deve ser observado constantemente quanto ao fluxo livre. Deve-se ter cuidado para evitar o extravasamento de Epikabi (hemitartarato de norepinefrina) nos tecidos, uma vez que pode surgir necrose local devido à ação vasoconstritora do medicamento.
Epikabi (hemitartarato de norepinefrina) deve ser usado com extrema cautela em pacientes em tratamento com inibidores da monoamino-oxidase (IMAO), ou antidepressivos dos tipos triptilina ou imipramina, porque pode causar grave e prolongada hipertensão.
Uso pediátrico: a segurança e a efetividade de Epikabi (hemitartarato de norepinefrina) em crianças ainda não foram estabelecidas.
Uso em idosos: Epikabi (hemitartarato de norepinefrina) deve ser administrado com cautela em pacientes com idade superior a 65 anos, por serem mais sensíveis aos efeitos do medicamento, assim como naqueles com circulação coronariana ou cerebral debilitadas, pois a diminuição do débito cardíaco poderá ser prejudicial.
Uso na gravidez e lactação: não existem, em animais, estudos disponíveis sobre a reprodução, conduzidos com Epikabi (hemitartarato de norepinefrina). É também desconhecido se Epikabi (hemitartarato de norepinefrina) pode causar dano fetal quando administrado em mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. Logo, Epikabi (hemitartarato de norepinefrina) somente deve ser administrado a mulheres grávidas se absolutamente necessário.

Fls 8267
Proc Nº 023/2023
Ass

FRESENIUS KABI

Amamentação: é desconhecido se esta droga (hemitartarato de norepinefrina) é excretado no leite humano, uma vez que muitos medicamentos são excretados por esta via. Deve-se ter cuidado quando da administração de Epikabi (hemitartarato de norepinefrina) a lactantes.
Categoria de risco durante a gravidez C - não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
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?

Epikabi (hemitartarato de norepinefrina) deve ser armazenado em sua embalagem original, protegido da luz e umidade, devendo ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Após diluição em solução de glicose 5%, a solução é estável em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) por 24 horas.
Epikabi (hemitartarato de norepinefrina), sob a forma de solução injetável, destina-se a administração em dose única. As soluções não utilizadas deverão ser descartadas.

Atenção: medicamentos parenterais devem ser bem inspecionados visualmente antes da administração, para se detectar alterações de coloração ou presença de partículas sempre que o recipiente e a solução assim o permitirem.

Epikabi (hemitartarato de norepinefrina) apresenta-se como solução límpida, incolor a praticamente incolor e isenta de partículas estranhas. Após diluição a solução apresenta-se límpida, incolor a praticamente incolor. Portanto, caso a cor da solução seja diferente da especificada, ou contiver precipitado, não deverá ser utilizada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O medicamento deve ser utilizado conforme prescrição médica. O volume disponível em cada unidade não pode ser inferior ao volume declarado. Para retirada do conteúdo total do medicamento deve-se aspirar o volume declarado no item "Composição", podendo permanecer solução remanescente na ampola devido à presença de um excesso mínimo para permitir a retirada e administração do volume declarado.
Epikabi (hemitartarato de norepinefrina) deve ser utilizado apenas em infusão intravenosa. Deve-se diluir antes do uso e descartar as porções não utilizadas.

Restabelecimento da pressão sanguínea em estados hipotensivos agudos:
Dose média: adicionar uma ampola de 4 mL de Epikabi (hemitartarato de norepinefrina) a 1000 mL de uma solução contendo 5% de glicose. Cada mL desta diluição conterá: 8 µg de Epikabi (hemitartarato de norepinefrina) (equivalente a 4 µg de norepinefrina base).

Fls 8268
Proc Nº 023/2023
Ass

FRESENIUS KABI

A solução diluída em glicose 5% é estável por 24 horas em temperatura ambiente, com pequena perda de atividade, desde que protegida da luz e calor. Portanto, utilize equipo âmbar ou envolva-o em papel alumínio (Martindale / The Extra Pharmacopoeia - 29th edition - pág. 1470 e *Handbook on injectable drugs 11º edition).*

Obs.: é primordial o controle do débito de perfusão, pois a sensibilidade ao produto varia consideravelmente de pessoa a pessoa. Administrar esta solução por infusão intravenosa. Inserir um cateter plástico para uso intravenoso com uma agulha de calibre apropriado, firmemente fixado com fita adesiva, evitando, sempre que possível, a técnica de cateter preso, já que esta provoca êntase (ação muscular espasmódica) e concentração maior do medicamento. Um gotejador IV ou outro dispositivo adequado de medir é essencial para permitir uma acurada avaliação da velocidade do fluxo, em gotas por minuto. Após a observação da resposta a uma dose inicial de 2 a 3 mL (de 2 a 6 mg de norepinefrina base), por minuto, ajustar a velocidade do fluxo até estabelecer e manter uma pressão sanguínea baixa (normalmente de 80 a 100 mmHg de pressão sistólica), suficiente para manter a circulação nos órgãos vitais. Em pacientes previamente hipertensos, recomenda-se que a pressão sanguínea não deve ser elevada a mais que 40 mmHg abaixo da pressão sistólica pré-existente. As doses médias de manutenção variam de 0,5 mL a 1 mL por minuto (de 2 µg a 4 µg de norepinefrina base).

Dose alta: ocorre grande variação individual na dose necessária para se atingir e manter uma adequada pressão sanguínea. Em todos os casos, as doses do Epikabi (hemitartarato de norepinefrina) devem ser determinadas de acordo com a resposta do paciente. Ocasionalmente, doses diárias muito grandes ou mesmo elevadas, 68 mg de norepinefrina base (17 ampolas por 24 Hs), podem ser administradas desde que a pressão venosa central do paciente seja monitorada.

Duração da terapia: a infusão deve ser continuada até que a pressão sanguínea e a perfusão tissular estejam nos parâmetros normais e possam ser mantidas sem terapia. As infusões de Epikabi (hemitartarato de norepinefrina) devem ser reduzidas gradualmente, evitando-se uma retirada abrupta. Em alguns dos casos reportados de colapso vascular devido a infarto agudo do miocárdio, foi requerido tratamento por até seis dias.

Administração de fluído:

O grau de diluição depende das necessidades clínicas de volume de fluído. Se grandes volumes de fluído (glicose) forem necessários a uma taxa de fluxo que envolva uma dose excessiva do agente pressor por unidade de tempo, uma solução mais diluída que 4 µg/mL pode ser utilizada. Por outro lado, se grandes volumes de fluído são clinicamente indesejados, uma concentração superior a 4 µg/mL pode ser necessária.

Tratamento adjuvante da parada cardíaca:

Infusões de Epikabi (hemitartarato de norepinefrina) são usualmente administradas intravenosamente durante a ressuscitação cardíaca, para restaurar e manter uma pressão sanguínea adequada, depois que a pulsação cardíaca e a ventilação tenham sido restabelecidas. Admite-se também que o poder da ação estimuladora beta-adrenérgica de Epikabi (hemitartarato de norepinefrina) aumenta a força e a efetividade das contrações sistólicas, desde que elas ocorram.

Dose média: para a manutenção da pressão sanguínea sistêmica durante o manejo da parada cardíaca, o Epikabi (hemitartarato de norepinefrina) é usado da mesma forma como descrito anteriormente, no item *Restabelecimento da pressão sanguínea em estados hipotensivos agudos*.

Obs.: sempre as soluções para uso parenteral devem ser examinadas visualmente antes do uso, com vista à presença de partículas estranhas e mudança de cor. Evitar contato do medicamento com sais de ferro, álcalis ou agentes oxidantes.

Portanto, caso a cor da mesma seja diferente da especificada, ou contiver precipitado, não utilizar.

POSIÇÃO ADEQUADA PARA ABERTURA DA AMPOLA COM ANEL DE RUPTURA

1. Deixar a ampola na posição de aproximadamente 45 (minimizando o risco de que partículas caiam dentro da ampola).

Fls 8269
Proc. Nº 023/2023
Ass

FRESENIUS KABI



2. Com a ponta do dedo polegar fazer apoio no estrangulamento. Com o dedo indicador envolver a parte superior da ampola (balão), pressionando-a para trás.



Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

As seguintes reações podem ocorrer:

No corpo como um todo: lesões isquêmicas devido à potente ação vasoconstritora e hipóxia tissular.

Sistema cardiovascular: bradicardia, provavelmente como um resultado reflexo de uma subida da pressão sanguínea e arritmias.

Sistema nervoso: ansiedade, cefaleia transitória.

Sistema respiratório: dificuldade respiratória.

Pele e anexos: necrose por extravasamento no local da injeção.

A administração prolongada de qualquer vasopressor potente pode resultar em depleção do volume plasmático a qual deve ser continuamente corrigida por terapia apropriada e de reposição de líquido e eletrólitos. Se o volume plasmático não é corrigido, a hipotensão pode recidivar quando Epikabi (hemitartarato de norepinefrina) for descontinuado, ou a pressão sanguínea pode ser mantida ao risco de severa vasoconstrição periférica e visceral (por exemplo, perfusão renal diminuída) com diminuição no fluxo e na perfusão sanguínea tissulares com subsequente hipóxia tissular e acidose láctica e provável lesão isquêmica. Raramente tem sido reportada gangrena nas extremidades.

Doses muito altas ou doses convencionais em pessoas hipersensíveis (por exemplo, pacientes hipertireoideos) causam severa hipertensão com cefaleia violenta, fotofobia, dor retroesternal pungente, palidez, sudorese intensa e vômitos.

Fls 8270
Proc. Nº 023/2023
Ass

FRESENIUS KABI

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?

Superdosagem com Epikabi (hemitartarato de norepinefrina) pode resultar em cefaleia, severa hipertensão, bradicardia reflexa, aumento marcado da resistência periférica e diminuição do débito cardíaco. Em caso de superdosagem acidental, evidenciada por excessiva elevação da pressão sanguínea, o uso de Epikabi (hemitartarato de norepinefrina) deve ser descontinuado até que as condições do paciente se estabilizem.

O tratamento clínico da superdosagem inclui medidas de suporte adequadas, recomendando-se o uso de atropina no caso de bradicardia reflexa, fentolamina para o caso de extravasamento e propranolol na ocorrência de arritmias.

Em caso de uso de uma grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro MS 1.0041.0226.

Farmacêutico Responsável: Cíntia M. P. Garcia
CRF-SP 34871

Fabricado por:
Fresenius Kabi Brasil Ltda.
Anápolis – GO

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

USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Takeda
Fls 3271
Proc. Nº 023/2023
Ass

NORIPURUM® EV

sacarato de hidróxido férrico 100 mg/5 mL

APRESENTAÇÕES

Solução injetável endovenosa 20 mg/mL (100 mg/5 mL). Embalagens contendo cinco ampolas de 5 mL cada.

VIA ENDOVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de 5 mL contém:

sacarato de hidróxido férrico (equivalente a 100 mg de ferro III) ..... 2.700 mg

Excipientes: água para injetáveis e hidróxido de sódio.

1. INDICAÇÕES

- Anemias ferropênicas graves (pós-hemorrágicas, pós-partos, pós-cirúrgicas)
- Distúrbios de absorção gastrointestinal ou impossibilidade de se utilizar a ferroterapia por via oral nos casos de intolerância aos preparados orais de ferro em doenças inflamatórias gastrointestinais, que poderiam ser agravadas pela ferroterapia oral, e nos casos em que a falta de resposta à ferroterapia seja suspeita de falta de adesão ao tratamento
- Anemias ferropênicas graves no 3º trimestre da gravidez ou no puerpério
- Correção da anemia ferropênica no pré-operatório de grandes cirurgias
- Anemia ferropriva que acompanha a insuficiência renal crônica

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os dados de eficácia clínica foram obtidos exclusivamente dos estudos nos quais se usou a presente formulação de NORIPURUM, ou seja, ampolas contendo ferro na forma de ferro-sacarose (1 mL correspondendo a 20 mg de ferro). O conteúdo das ampolas geralmente foi diluído em uma solução de soro fisiológico a 0,9% para infusão.

Suplementação de ferro intravenoso com tratamento de ferro-sacarose EV e r-HuEPO em pacientes com insuficiência renal crônica e anemia ferropriva

Al-Momen (1999) observou em um estudo controlado, no qual avaliou durante 12 semanas 123 pacientes com IRC e em diálise divididos em dois grupos - grupo A (ferro sacarose) e grupo B (controle) - uma elevação significativa dos valores de hemoglobina, hematócrito e eritrócitos em ambos os grupos. O aumento da hemoglobina alvo no grupo A foi atingido apesar de os pacientes terem recebido doses mais baixas de r-HuEPO (grupo A = 180,0 ± 52,2 U/kg/semana *vs.* grupo B = 238,5 ± 73,0 U/kg/semana, $p < 0,001$) e em período mais curto que no grupo B (58,4 ± 33,1 *vs.* 76,8 ± 28,0 dias, $p < 0,001$). Pode-se concluir que a suplementação de ferro EV aumenta o efeito e reduz o custo do tratamento com r-HuEPO (eritropoietina humana recombinante) em pacientes de hemodiálise com reservas normais de ferro.

Resultados semelhantes foram obtidos no estudo controlado realizado por Yavuz (1999), que avaliou 30 pacientes, também com IRC e em diálise, divididos em 2 grupos (grupo 1 = 17 pacientes e grupo 2 = 13 pacientes), por 6 meses. Em ambos os grupos foram observados aumentos estatisticamente significativos dos parâmetros hematológicos, mais acentuados no grupo que recebeu suplementação de ferro EV adicional à r-HuEPO. Além disso, em pacientes tratados com ferro EV a dose de r-HuEPO pôde ser reduzida em aproximadamente 30%, enquanto as doses tiveram de ser aumentadas no grupo sem suplementação de ferro.

A eficácia de ferrossacarose por via EV (grupo 1) em comparação à da suplementação com ferro por via oral (sulfato ferroso; grupo 2) em pacientes de hemodiálise manifestou-se simultaneamente com a administração da dose baixa de r-HuEPO (25 U/kg, duas vezes por semana) e foi investigada em um estudo controlado realizado por Hussain (1999) envolvendo 20 pacientes com ferritina sérica >200 ng/mL e saturação de transferrina >30%. Após 3 meses, a média de hemoglobina estava significativamente mais elevada no grupo 1 do que no grupo 2 (Hb 11,60±0,7 g/dL *vs.* 10,6±1,2 g/dL; $p<0,05$) e a dose média final de r-HuEPO foi 31% mais baixa nos pacientes tratados com a suplementação de ferro EV. A saturação de transferrina e a média da ferritina sérica exibiram um aumento mais pronunciado no grupo 1 do que no grupo 2.

Um estudo controlado realizado por Schaefer *et al.* (1999) mostrou que em pacientes estáveis com hemodiálise em tratamento com r-HuEPO (fase de manutenção de tratamento com ferro), a eficácia e a segurança das doses altas de ferrossacarose (250 mg de ferro como NORIPURUM uma vez por mês) comparadas com doses baixas de gluconato de ferro (62,5 mg de ferro como Ferriecit® uma vez por semana) são semelhantes em ambos os tratamentos com relação aos níveis de hemoglobina (manutenção), estado de ferro e demandas de dose de r-HuEPO. Durante o período de seis meses do estudo, a hemoglobina pôde ser mantida, a ferritina aumentou e a dose de r-HuEPO foi mantida constante em ambos os tratamentos. Previamente

Fls 8272
Takeda Nº 023/2023
Ass

se demonstrou em pacientes de hemodiálise que uma frequência alta de administração de ferro intravenoso em dose baixa parece associar-se com risco maior de óbitos por infecção. Portanto, pode ser uma vantagem em termos de segurança administrar o ferro em dose mais alta uma vez por mês, por exemplo com NORIPURUM, em vez de numa dose semanal baixa, como seria com Ferriecit®, cuja dose única máxima recomendada é de 62,5 mg de ferro.

O estudo de van Zyl-Smit *et al.* incluiu 131 pacientes com anemia associada a hemodiálise submetidos a hemodiálise de manutenção (dsuas a três sessões por semana), com Hb ≤100 g/L, saturação de transferrina sérica ≤20% e ferritina sérica ≤200 µg/L. Entre os pacientes, 48% receberam ferro por via oral sem sucesso antes da inclusão no estudo (Hb <100 g/L). O tratamento com NORIPURUM foi iniciado em todos os pacientes (27 pacientes com tratamento adicional de r-HuEPO). O valor médio de hemoglobina aumentou em 28% (p≤0,0001) no final do período de tratamento de duas semanas e permaneceu constante por um período de duas semanas de acompanhamento. Os valores médios de MCV e MCH em comparação com os basais aumentaram em 9% (p≤0,0001) na semana 4. Os valores médios de ferritina sérica estavam de seis a sete vezes mais altos na semana 2 e na avaliação final em comparação com o valor basal (p≤0,0001). A média da capacidade total de ligação do ferro nestes dois períodos foi aproximadamente 22% inferior ao valor basal (p≤0,0001). A saturação de transferrina sérica estava duplicada na semana 2 e na avaliação final (p≤0,0001).

Boren *et al.* (1999) mostraram que NORIPURUM também é seguro e bem tolerado sem a aplicação de uma dose de teste. Num total de 77 pacientes de hemodiálise, uma proporção significativa de pacientes avaliáveis atingiu hemoglobina de ≥11,0 g/dL (basal = 10,2 g/dL) na visita final de tratamento e nas visitas de acompanhamento de duas e de cinco semanas, tornando o tratamento global eficaz para 87% dos pacientes avaliáveis. Além disso, observaram-se aumentos médios significativos em todas as determinações secundárias de eficácia, isto é, hematócrito (aumento de 32,3% para 36,0%), ferritina sérica (83,6 ng/mL para 360,3 ng/mL) e saturação de transferrina sérica (16,9% para 25,8%) da fase basal até o final do tratamento (dia 24) para todos os pacientes com eficácia avaliável. Na visita de acompanhamento de cinco semanas observaram-se elevações máximas na saturação de transferrina (27,6%).

Charytan *et al.* (1999) investigaram a resposta da administração de ferrossacarose por via EV em 23 pacientes com deficiência de ferro e com histórico documentado de reações anafiláticas leves ou graves a ferrodextrana, submetidos à terapia com r-HuEPO para anemia associada à diálise. Em todos os pacientes observaram-se elevações significativas do nível médio de hemoglobina e dos valores médios de hematócrito, ferritina sérica e saturação de transferrina sérica observadas da fase basal até o final do tratamento (dia 24). Os autores concluíram que o ferrossacarose EV foi eficaz na elevação dos parâmetros hematológicos médios e que pode ser administrado com segurança a pacientes com prévias reações anafilactoides leves ou graves ao ferro-dextrana.

Suplementação intravenosa de ferro por tratamento com ferro-sacarose EV e r-HuEPO em mulheres no pós-parto

No estudo realizado por Lebrecht *et al*, (1995), as mulheres cuja hemoglobina era <90 g/L receberam r-HuEPO (n=24) ou placebo (n=12). Todas as pacientes receberam uma dose única de 400 mg de ferro EV em forma de ferrossacarose no dia 2, seguida de 200 mg de fumarato ferroso por via oral e 1 mg de ácido fólico diariamente por 4 semanas. Em ambos os grupos observou-se uma clara melhora dos parâmetros hematológicos (hemoglobina, hematócrito, contagem de hemácias, contagem de reticulócitos) no decorrer das semanas após o tratamento em comparação com os valores iniciais, porém não houve diferença estatística significativa entre os dois grupos no final do tratamento de quatro semanas, demonstrando que não se justifica a administração de eritropoietina no tratamento da anemia pós-parto.

Em outro estudo (Breymann *et al.* 1996), 90 mulheres no pós-parto foram randomizadas para receber uma dose única de 100 mg de ferro em forma de ferro-sacarose ou uma dose de 300 U de r-HuEPO SC ou 300 U de r-HuEPO EV mais uma dose única de 100 mg de ferro em forma de ferro-sacarose EV. Além disso, todos os grupos receberam 80 mg de ferro em forma de sulfato de ferro oral duas vezes ao dia. Após duas semanas, o grupo tratado com r-HuEPO EV e ferro EV apresentou um aumento significativamente maior de hemoglobina que os outros grupos. Apesar da suplementação com dose única de ferro EV (100 mg de ferro) e do ferro oral, todas as pacientes exibiram baixo nível de ferritina, revelando a necessidade de uma suplementação mais intensa de ferro intravenoso para reabastecer as reservas de ferro.

Breymann *et al.* (2000) trataram em um estudo prospectivo, randomizado e controlado com placebo, de centro único, 60 mulheres no pós-parto, cuja hemoglobina média era de 8,6 g/dl (critério de inclusão <10 g/dL) em 24-72 h após o parto. As pacientes randomizadas para o grupo I (n=20) receberam tratamento com r-HuEPO (300 U/kg.dia) e 200 mg de ferro em forma de ferro-sacarose EV, enquanto o grupo II (n=20) recebeu placebo e 200 mg de ferro-sacarose EV e o grupo III (n=20) recebeu 80 mg de ferro oral como sulfato de ferro, além de ácido fólico (0,35 mg, duas vezes ao dia). Do dia 5 em diante, todos os grupos receberam até o dia 14 suplementação de ferro oral e ácido fólico nas mesmas doses que o grupo III. O estudo revelou um aumento maior do hematócrito após a r-HuEPO e a ferro-sacarose EV do que após o ferro isolado (ferro por via EV ou oral). Os níveis de ferritina aumentaram significativamente após a terapia com ferro parenteral (grupos I e II), enquanto no grupo III diminuíram continuamente até o dia 14. No grupo I, a contagem de reticulócitos foi mais alta do que no grupo III no dia 4 e do que nos grupos II e III no dia 7. De acordo com os autores, os resultados do estudo confirmam que a ferro-sacarose EV libera níveis suficientes de ferro plasmático para elevar a eritropoiese após a terapia com r-HuEPO em pacientes com condições inflamatórias após o parto. Por outro lado, pôde-se observar suprimento insuficiente de ferro nas pacientes que foram tratadas apenas com ferro por via oral. Os autores concluíram que o ferro EV e a r-HuEPO são mais eficazes por causa de uma sinergia: a r-HuEPO estimula a eritropoiese, enquanto que a ferro-sacarose é mais eficaz na liberação de ferro para a síntese de hemoglobina. A r-HuEPO aumenta a eficácia da ferro-sacarose isolada. Como o ferro EV isolado é mais econômico na restauração do hematócrito na população anêmica do pós-parto, a r-HuEPO poderia ser destinada às pacientes com sintomas significativos.

Khurram *et al.* (2000) compararam o tratamento de ferro com ferro-sorbitol EV ou ferro-sacarose EV em 68 pacientes do sexo feminino internadas em hospital de ginecologia e obstetrícia e apresentando anemia (Hb 6-8 g/dL). Entre estas, 45 eram pacientes obstétricas (11 anteparto e 34 pós-parto) e 23 eram ginecológicas. Quarenta e duas pacientes receberam uma ampola de ferro-sorbitol por via intramuscular diariamente ou em dias

Fls 8273
TaRoda 02/2023
Ass

alternados (12 ± 3 ampolas) e 26 pacientes receberam o complexo de ferro-sacarose por infusão intravenosa (6 ± 2 ampolas) em duas a três doses divididas de 7 mg/kg de peso corporal (dose máxima de 500 mg diluída em 500 mL administrada em pelo menos 3,5 horas). A dose total foi baseada no déficit de ferro calculado individualmente. Em ambos os grupos administrou-se uma dose de teste, isto é, 0,1 mL de ferro-sorbitol por via intraglútea ou 1 mL de ferro-sacarose em 10 mL de soro fisiológico normal em 20 min. O nível médio de hemoglobina na inclusão no estudo foi de 7,3 g/dL. A taxa de resposta em ambos os grupos de tratamento foi comparável, com os níveis de hemoglobina subindo de 7,3 para 11 g/dL em ambos os grupos e a ferritina aumentando de 10,8 µg/L para 15,1 (ferro-sorbitol) e 15,2 (ferro-sacarose) µg/L. Entretanto, houve necessidade de menos visitas para o tratamento com NORIPURUM (uma a três visitas *vs.* 10-15 visitas com o ferro-sorbitol). No grupo de NORIPURUM, uma paciente apresentou náusea e uma apresentou edema generalizado (concentrado nos braços e nas pernas), que se resolveram dentro de quatro horas sem tratamento. Os autores concluíram que o ferro-sorbitol via IM é econômico, mas é doloroso e implica risco de manchar, devendo, portanto, ser desestimulado, enquanto NORIPURUM propicia adesão melhor.

Gravier *et al.* (1999) investigaram a eficácia e a segurança de NORIPURUM em 30 mulheres no pós-parto com nível médio de hemoglobina de 7,07 ± 0,428 g/dL. As pacientes receberam 200 mg de ferro nos dias 0 e 3 em forma de ferro-sacarose EV diluídos em 250 mL de NaCl 0,9% durante 1 hora. Duas pacientes com nível de hemoglobina <8 g/dL no dia 7 receberam um ciclo adicional. Os resultados mostraram uma elevação estatisticamente significativa do nível médio de hemoglobina, com o tratamento por ferro-sacarose permitindo melhora rápida do "conforto" das pacientes e evitando transfusões durante o pós-parto.

Vinte mulheres com anemia grave (Hb = 5,52±1,24 g/dL) após parto vaginal (n=12) ou por cesariana (n=8) receberam uma dose média de 1.200 mg (900-1.500 mg) de ferro EV em forma de ferro-sacarose durante um período médio de quatro dias (Delaporte-Cerceau *et al.*, 1999). No final do tratamento relatou-se um aumento médio de 2 g/dL na Hb e nenhuma paciente precisou de transfusão.

O mesmo grupo [Frappier *et al.* (1999)] relatou sobre 10 mulheres no pós-parto que receberam ferro-sacarose (NORIPURUM) para tratar hemorragia (n=5) ou anemia hemolítica (n=3) (Hb 5,7 ± 0,8 g/dL) ou uma deficiência de ferro pré-parto agravada (n=2) após parto vaginal (n=5) ou cesariana (n=8). As pacientes receberam uma dose total de 28 mg/kg em forma de NORIPURUM durante 4 dias. O aumento nos níveis de hemoglobina após a ferro-sacarose foi de 0,37 g/dL/dia ao longo de 6 dias, e o hematócrito aumentou 1%/dia durante 6 dias. Nenhuma das pacientes precisou de transfusão com sangue homólogo e não se observou reação adversa. Os autores concluíram que os resultados comprovam a eficácia e a boa tolerabilidade da ferro-sacarose no tratamento de anemia grave pós-parto.

Suplementação intravenosa de ferro-sacarose no tratamento de anemia ferropriva na gravidez

Al-Momen *et al.* (1996) relataram uma restauração mais rápida dos valores de hemoglobina em 52 mulheres grávidas com anemia ferropriva grave (Hb <90 g/L, MCV <78 fL, MCH <30 pg, ferritina sérica <20 µg/L, com ferro baixo e capacidade elevada de ligação do ferro) após a administração de NORIPURUM quando comparadas com 59 mulheres grávidas tratadas com sulfato ferroso por via oral.

Chamate (1962) estudou 120 mulheres com anemia ferropriva na gravidez, no puerpério, no pós-parto e após aborto com nível de hemoglobina menor que 100 g/L. Os resultados do estudo mostraram que a ferro-sacarose é eficiente e bem tolerada no tratamento da anemia ferropriva nas situações clínicas mencionadas. O tratamento intravenoso com NORIPURUM produziu resultados clínicos e hematológicos favoráveis, com um aumento médio de hemoglobina acima de 40 g/L durante um período de tratamento de 15-30 dias.

Polatti *et al.* (1983) trataram 30 mulheres acometidas de anemia ferropriva após a 24ª semana gestacional com ferro-sacarose EV (100 mg de ferro) diariamente por 14 dias até a dose de ferro total calculada individualmente. Os parâmetros hematológicos (contagem de hemácias, hematócrito, hemoglobina e contagem de reticulócitos) medidos na fase basal melhoraram significativamente após 5 e 14 dias de tratamento. Resultados semelhantes foram descritos por Breymann *et al.* [65] em onze mulheres grávidas que receberam r-HuEPO em combinação com ferro-sacarose EV, e pelo mesmo grupo [87] em duas mulheres grávidas com doença inflamatória intestinal concomitante. Além disso, no estudo de Khurram *et al.* (2000) [88] também foram incluídas pacientes grávidas.

Suplementação de ferro por via intravenosa com ferro-sacarose EV e tratamento com r-HuEPO em pacientes agendados para procedimentos ortopédicos ou de cirurgia de grande porte

Um estudo realizado por Béris et al. demonstrou a influência de NORIPURUM sobre a doação de sangue autólogo em pacientes não anêmicos (n=45) submetidos a um procedimento cirúrgico eletivo que requeria cinco ou mais unidades de sangue. Neste estudo comparativo controlado, 24 pacientes (grupo A) receberam aproximadamente 150 U/kg de r-HuEPO por via SC (dependendo do peso corporal), seis vezes durante um período de 14 dias, e 21 pacientes (grupo B) receberam placebo equivalente. Todos os pacientes foram adicionalmente tratados com infusões de cinco vezes 200 mg de ferro em forma de NORIPURUM administradas durante 45 minutos nos dias -35, -28, -21, -14 e -7 antes da cirurgia. O aumento na contagem de reticulócitos no grupo A foi estatisticamente significativo quando comparado com o do grupo B. A doação de cinco unidades de sangue (420 mL cada) foi possível para 79% dos pacientes (n=18) no grupo A (r-HuEPO) e para 67% (n=14) no grupo B (apenas o ferro EV). Os pacientes no grupo placebo doaram uma média de 4,6±0,8 unidades de sangue em comparação com 4,7±0,6 unidades para aqueles no grupo com r-HuEPO (p=0,52). Mais pacientes do grupo placebo receberam sangue alogênico em comparação aos do grupo de r-HuEPO (43% *vs.* 26%). Os resultados do grupo placebo revelaram que NORIPURUM pode suprir a quantidade de ferro perdida durante a doação de cinco unidades de sangue (1.000 mg de ferro) quase imediatamente após a administração EV e que, portanto, ele pode apoiar a eritropoiese.

Kipnis *et al.* mostraram que a administração de NORIPURUM isolado permite evitar a transfusão de sangue autólogo em pacientes agendados para cirurgia ortopédica de grande porte. Vinte e quatro pacientes com cirurgia ortopédica receberam NORIPURUM durante quatro a oito dias após os procedimentos cirúrgicos e apresentaram uma elevação clinicamente significativa de Hb e Hct, tornando desnecessária a transfusão de sangue homólogo.

Fls 8274
Takeda Proc Nº 023/2023
Ass

Suplementação intravenosa de ferro com ferro-sacarose em pacientes intolerantes à terapia de ferro por via oral ou não aderentes

Em estudo que incluiu 121 pacientes (Ahsan N. *et al*, 1996) divididos em 2 grupos (grupo gluconato de ferro = 50 pacientes e grupo ferro-sacarose = 71 pacientes) com má absorção ou intolerância ao ferro oral, a eficácia do gluconato de ferro por via EV foi comparada com a do ferro-sacarose por via EV Quanto à eficácia, ambos os preparados de ferro parenteral foram igualmente eficazes na correção da anemia ferropriva e na repleção das reservas de ferro em pacientes com intolerância ao ferro oral. No entanto, o gluconato de ferro foi administrado em doses extremamente altas, duas vezes a dose única máxima realmente recomendada pelo fabricante.

Suplementação intravenosa de ferro com ferro-sacarose em pacientes com doença inflamatória intestinal em que os preparados de ferro por via oral são ineficazes

Em dois estudos, Gasché *et al.* investigaram a eficácia e a segurança da ferro-sacarose em pacientes com doença inflamatória intestinal intolerantes aos preparados de ferro oral ou com má absorção de ferro. Com base nos resultados do primeiro estudo conduzido em 40 pacientes anêmicos com doença de Crohn pode-se concluir que 75% dos pacientes com esta condição respondem significativamente ao ferro isolado por via EV. A r-HuEPO exerce um efeito adicional sobre a concentração de hemoglobina, como se observa nos estudos anteriores. Os resultados mostraram que a combinação de r-HuEPO e NORIPURUM se associa com uma elevação maior e mais rápida das concentrações de hemoglobina em comparação à dos pacientes tratados apenas com NORIPURUM . Conclusões muito semelhantes podem ser tiradas dos achados do segundo estudo realizado em 20 pacientes com colite ulcerativa, no qual quinze pacientes (75%) apresentaram resposta completa (aumento médio de hemoglobina de 4,5±1,5 g/dL) apenas com suplementação de ferro EV. A adição de r-HuEPO foi altamente eficaz nos pacientes sem resposta prévia.

Outros estudos realizados em pacientes com anemia ferropriva de várias origens em que os preparados de ferro oral não podem providenciar suplementação suficiente

Silverberg *et al.* (2000) avaliaram a eficácia e a segurança da ferro-sacarose intravenosa em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. O aumento significativo dos parâmetros hematológicos teve um efeito benéfico adicional sobre outras variáveis: a LVEF média aumentou em 27,8%, a classe de NYHA caiu significativamente e a média de hospitalização caiu em 91,9%.

Referências

1.Al-Momen A.K. *et al.* Enhancement of r-HuEPO effect by iron saccharate in hemodialysis patients; 2.Synopsis of the Clinical study report. 26.2.1999; 3.Yavuz M. *et al.* Treatment of iron deficient patients on hemodialysis with i.v. iron(III-)hydroxide sucrose complex and rHuEPO simultaneously;4.Synopsis of the Clinical study report. 15.1.1999.; 5.Hussain R. *et al.* Experience of Venoferrum (iron sucrose) supplementation in hemodialysis patients treated with erythropoietin; 6.Synopsis of the Clinical study report. 27.1.1999; 7.Van Zyl-Smit R. *et al.* A multicenter study to investigate the tolerance, safety and efficacy of intravenous iron sucrose in haemodialysis patients with anaemia. Summary of the Study Report 26.5.1997; 8.Schaefer R.M. *et al.* A single centre, open, randomised, controlled parallel-group study for comparison of two intravenous iron preparations in stable renal patients treated with erythropoietin; 9.Synopsis of the Study report 1999; 10.Roland M. Schaefer *et al.* A randomized, controlled parallel-group trial on efficacy and safety of iron sucrose (Venofer®) vs iron gluconate (Ferriecit®) in haemodialysis patients treated with rHuEpo; 11.Nephrol Dial Transplant (2001); 12.Lebrecht A. *et al.* Postpartum Anaemia: Intravenous Iron Supplementation Renders Therapy with rHuEPO Redundant (translation);13.Geburtshilfe Frauenheilkd. 1995; 55: 167-170;14.Breymann C. *et al.* Use of recombinant human erythropoietin in combination with parenteral iron in the treatment of postpartum anaemia; 15.Eur J Clin Invest. 1996; 26: 123-130; 16.Zimmermann R. *et al.* rhEPO treatment of postpartum anaemia; 17.J. Perinat. Med. 1995; 23: 111-117; 18.Al-Momen A.K. *et al.* Intravenous iron sucrose complex in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy; 19.Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1996; 69: 121-124;20.Chamate E. Treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy and in the immediate puerperium, and of other ferropenic conditions, with saccharated iron administered intravenously in fractionated doses (translation); 21.XIVth Int. Congress of Haematology. 1972, São Paulo, Brasil; 22.Polatti F. and Mandelli B. Treatment with intravenous Fe of hypochromic anaemia in pregnancy (translation); 23.Bollettino della Società Medico-Chirurgica di Piava. 1983; 97: 13-16; 24.Breymann C. *et al.* Recombinant human erythropoietin and parenteral iron in the treatment of pregnancy anaemia: A pilot study.
J Perinat Med. 1995; 23: 89-98; 25.Boren K.R., Van Wyck David B. *et al.* A phase II/III open label study of the safety and efficacy of Venofer [iron sucrose injection] in patiens with dialysis-associated anemia; 26.Synopsis of the Clinical study report. 19.11.1999; 27.Charytan C., Van Wyck David B. *et al.* Efficacy and Safety of Iron Sucrose for Iron Deficiency in Patients with dialysis-associated anemia: North American Clinical Trial
Am J Kidney Dis., Vol 37, No2 (February), 2001: pp 300-307; 28.Charytan C., van Wyck David B. *et al.* An open-label study of the safety of Venofer [iron sucrose injection] in patients with anaphylactoid reactions to iron dextran; 29.Synopsis of the Clinical study report. 26.7.1999.
van Wyck D.B. *et al.* Safety and efficacy of iron sucrose in patients sensitive to iron dextran: North American clinical trial.
Am J Kidney Dis. 2000; 36 (1): 88-97; 30.Breymann C. *et al.* Effectiveness of recombinant erythropoietin and iron sucrose vs. iron therapy only, in patients with postpartum anaemia and blunted erythropoiesis; 31.Eur J Clin Inv. 2000; 30: 154-161; 32.Gravier A. *et al.* Avoiding postpartum transfusions: The utility of intravenous iron supplementation (translation); 33.J Gynecol Obstet Biol Reprod. 1999; 28: 77-78.; 34.Khurram A. *et al.*;35.Injectable iron therapy; intramuscular vs intravenous therapy. Biomedica. 2000; 16: 44-47.; 36.Delaporte-Cerceau S. *et al.* Intravenous iron therapy for correction of severe post partum anaemia; 37.ESA Cowes, April, 2000, Viena, Áustria; 38.Frappier J *et al.* Managing severe postpartum anemia: The utility of intravenous iron saccharate (translation);39. 41e Congrès National d'Anesthésie et de Réanimation, 23-26 September, 1999, Paris, França; 40.Silverberg DS *et al.* The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant

Fls 8275
Takeda Proc Nº 023/2023
Ass

congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations; 41.J Am Coll Cardiol. 2000; 35(7): 1737-1744.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O ferro presente em NORIPURUM EV está na forma trivalente de complexo coloidal macromolecular de sacarato de hidróxido férrico.

O núcleo de hidróxido férrico polinuclear é superficialmente rodeado por um grande número de moléculas de sacarose ligadas não covalentemente, resultando em um complexo cuja massa molecular é de aproximadamente 43 kDa. É suficientemente grande para impedir a eliminação renal. O complexo resultante é estável e não libera íons de ferro sob condições fisiológicas. O ferro nos núcleos polinucleares está ligado a uma estrutura similar, como ocorre fisiologicamente com a ferritina.

O ferro trivalente do complexo coloidal de sacarato de hidróxido férrico presente em NORIPURUM EV combina-se sem alteração de valência com a transferrina. Parte dele forma ferro de depósito (ferritina) e outra parte destina-se à gênese de hemoglobina, de mioglobina e de enzimas contendo ferro. A aplicação pela via endovenosa promove utilização instantânea do ferro, o que constitui um fator relevante, particularmente em casos de anemias muito pronunciadas.

Estudos clínicos demonstraram que a resposta hematológica é mais rápida com a administração endovenosa do complexo de sacarato de hidróxido férrico do que com a administração oral de produtos solúveis à base de ferro.

O ligante do complexo é a sacarose (dissacarídeo). Não contém nenhum dextrano (polissacarídeo), de modo que não ocorre nenhuma reação com o anticorpo específico para dextrano, o que causaria uma reação anafilática induzida por este.

Propriedades farmacodinâmicas

A ferrocinética de NORIPURUM EV marcado com 59Fe e 52Fe foi avaliada em 6 pacientes com anemia e falência renal crônica. A depuração de 52Fe no plasma se deu em 60 a 100 minutos. O 52Fe foi distribuído para o fígado, o baço e a medula óssea. Duas a quatro semanas após a administração, a máxima utilização de 59Fe pelos glóbulos vermelhos do sangue alcançou 68% a 97%.

Propriedades farmacocinéticas

Após uma injeção de 100 mg de ferro (uma ampola de NORIPURUM EV) em indivíduos sadios, a concentração plasmática máxima foi em média de 538 µmol/L, 10 minutos após a injeção. O volume de distribuição do compartimento central se correlaciona bem com o volume sérico (aproximadamente 3 L).

O ferro injetado foi rapidamente eliminado do plasma e a meia-vida foi de aproximadamente 6 horas.

O volume de distribuição no estado de equilíbrio foi de aproximadamente 8 L, o que indica baixa distribuição do ferro nos fluidos corporais.

Um estudo clínico realizado com 10 pacientes anêmicos e não anêmicos, utilizando-se complexo de sacarato de hidróxido férrico marcado com 59Fe, mostrou que, após 5 e 10 dias, respectivamente 50% e 80% da dose administrada foi incorporada aos eritrócitos.

Devido à baixa estabilidade da sacarose de ferro em comparação com a transferrina, observou-se uma troca competitiva do ferro com a transferrina. Isso resultou em transporte de aproximadamente 31 mg de ferro/24 horas. Quatro horas após a primeira administração, a saturação da transferrina é superior a 90% e, após 24 horas, o nível de ferritina é o dobro.

A eliminação renal do ferro ocorrida nas primeiras quatro horas após a injeção corresponde a menos de 5% da depuração total.

Após 24 horas, os níveis de ferro são reduzidos aos níveis pré-dose e aproximadamente 75% da dose de sacarose foi excretada.

Não se sabe ainda se o complexo sacarato de hidróxido férrico passa através da barreira placentária, mas há evidências de uma pequena passagem do ferrodextrano. O ferro que habitualmente passa a barreira placentária está ligado à transferrina e o que passa para o leite materno está ligado à lactoferrina.

Dados de segurança pré-clínicos

Dados pré-clínicos baseados em estudos convencionais de toxicidade repetida, genotoxicidade e toxicidade na reprodução em animais não mostraram riscos especiais.

Observou-se toxicidade em animais apenas com doses suficientemente altas em comparação com a dose máxima para seres humanos. Os dados experimentais em animais demonstram não haver riscos à segurança de seres humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de NORIPURUM EV é contraindicado em:

- hipersensibilidade conhecida ao sacarato de hidróxido férrico, NORIPURUM EV ou a qualquer um dos seus excipientes;
- todas as anemias não ferropênicas, como por exemplo anemia hemolítica, anemia megaloblástica causada por deficiência de vitamina B12, distúrbios na eritropoiese, hipoplasia de medula, as anemias falciformes puras e as anemias associadas a infecções ou neoplasias;
- situações de sobrecarga férrica, como por exemplo hemocromatose, hemosiderose;
- distúrbios da utilização do ferro, como por exemplo anemia sídero-acrística, talassemia, anemias provocadas por chumbo, porfiria cutânea tardia.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Fls 8276
Takeda
Proc Nº 023/2023
Ass

NORIPURUM EV somente deve ser administrado quando a indicação da ferroterapia tiver sido confirmada por meio de investigação apropriada com exames laboratoriais (por ex. ferro sérico, ferritina sérica e/ou hemoglobina e/ou hematócrito e/ou contagem de eritrócitos e/ou hematimetria - VCM, HCM,CHCM).

A administração parenteral de preparados de ferro pode causar reações alérgicas ou anafiláticas, que podem ser potencialmente letais. Deve haver disponibilidade de suporte para ressuscitação cardiopulmonar e tratamento antialérgico.

Reações de hipersensibilidade também foram relatadas após doses anteriores sem eventos de qualquer complexo de ferro parenteral, incluindo sacarato de hidróxido férrico. Cada paciente deve ser observado para efeitos adversos durante pelo menos 30 minutos após cada aplicação de NORIPURUM EV.

Administrar o produto com cuidado em pacientes com histórico de asma, eczema, outras alergias ou reações alérgicas por outros preparados parenterais de ferro, uma vez que tais pacientes apresentam risco acentuado de apresentar reação alérgica.

Entretanto, demonstrou-se em diversos estudos com pacientes que tiveram histórico de reações de hipersensibilidade ao dextrano de ferro ou ao gluconato férrico que NORIPURUM EV foi bem tolerado.

NORIPURUM EV deve ser administrado com cuidado a pacientes com disfunção hepática.

Deve-se ter cuidado especial na administração do produto em pacientes que sofram de infecções agudas ou crônicas. É recomendado que a administração de NORIPURUM EV seja interrompida em pacientes com bacteriemia. Em pacientes com infecção crônica, uma avaliação de risco / benefício deve ser realizada

Deve-se evitar o extravasamento paravenoso, pois o extravasamento de NORIPURUM EV no local da injeção pode causar dor, inflamação e manchas na pele.

A estabilidade de sistemas coloidais é limitada. Por isso, particularmente nos casos de armazenagem inadequada, há possibilidade de formação de sedimentos nas ampolas do preparado.

Uso em gravidez e amamentação:

Gravidez

Não há ou há apenas uma quantidade limitada de dados (menos de 300 casos de gravidez) do uso de sacarato de hidróxido férrico em mulheres grávidas no primeiro trimestre. Uma quantidade moderada de dados (entre 300-1.000 casos da gravidez) do uso de NORIPURUM EV em mulheres grávidas no segundo e terceiro trimestres não mostrou preocupações de segurança para a mãe ou para o recém-nascido.

NORIPURUM EV deve ser utilizado durante gravidez somente se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto, particularmente durante o primeiro trimestre.

Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos com relação à toxicidade reprodutiva (ver secção "Dados de segurança pré-clínica").

Amamentação

A informação sobre a excreção de ferro no leite materno após a administração de sacarato de hidróxido férrico intravenoso é limitada. Em um estudo clínico, dez mães saudáveis amamentando com deficiência de ferro receberam 100 mg de ferro sob a forma de sacarato de hidróxido férrico. Quatro dias após o tratamento, o conteúdo de ferro no leite materno não tinha aumentado e não havia nenhuma diferença em relação ao grupo controle (n = 5). Não se pode excluir a possibilidade de que recém-nascidos/lactentes podem ser expostos a ferro derivado de NORIPURUM EV através do leite materno, portanto, o risco/benefício deve ser avaliado.

Dados pré-clínicos não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos para a criança em amamentação. Em ratas lactantes, tratadas com sacarato de hidróxido férrico com Ferro 59 marcado, foi observada baixa secreção de ferro no leite e transferência de ferro para a prole. É pouco provável que o sacarato de hidróxido férrico não metabolizado passe para o leite materno.

Fertilidade

Não foram observados efeitos do tratamento de sacarato de hidróxido férrico sobre a fertilidade, o desempenho sexual e o desenvolvimento embrionário inicial em ratos.

Categoria B de risco na gravidez - **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.** NORIPURUM EV deve ser utilizado durante gravidez somente se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto, particularmente durante o primeiro trimestre.

Pacientes pediátricos: Se houver necessidade clínica, recomenda-se não exceder a dose de 0,15 mL de NORIPURUM EV (3 mg de ferro) por kg de peso corporal, uma a três vezes por semana, dependendo do nível de hemoglobina.

Pacientes idosos: Não existem cuidados especiais para administração endovenosa de NORIPURUM EV em pacientes idosos.

Dirigir e operar máquinas: É improvável que NORIPURUM EV influencie a capacidade de dirigir ou utilizar máquinas. No entanto, se sintomas como tonturas, confusão ou delírios ocorrerem após a administração de NORIPURUM EV, pacientes afetados não devem conduzir veículos ou utilizar máquinas até que os sintomas tenham diminuído.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Até o momento não há relatos de casos de interação medicamentosa com o produto.

Assim como todos os preparados à base de ferro para uso parenteral, NORIPURUM endovenoso não deve ser administrado concomitantemente aos compostos orais de ferro, uma vez que a absorção oral do ferro seria reduzida.

Fls 8277
Takeda Proc. Nº 025/2023
Ass.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Não armazenar em temperatura superior a 25°C. Não congelar.

NORIPURUM EV solução injetável 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.

NORIPURUM EV é uma solução aquosa e viscosa, de cor marrom, apresentada em ampolas de vidro incolor.

As ampolas devem ser visualmente inspecionadas antes da utilização quanto a sedimentos e danos. Somente aquelas livres de sedimento e que apresentem solução homogênea devem ser usadas. O armazenamento inadequado do produto poderá levar à formação de sedimentos visíveis a olho nu.

Após aberto, NORIPURUM EV deverá ser utilizado imediatamente. Estudos de estabilidade físico-química demonstram que NORIPURUM EV, diluído em solução fisiológica estéril, é estável dentro das primeiras 12 horas após a diluição, desde que mantido em temperatura abaixo de 25°C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente. Se não for usado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento antes do uso são de responsabilidade do usuário. Normalmente não deveriam exceder 3 horas a temperaturas abaixo de 25°C, a menos que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

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

Cálculo da posologia

A posologia de NORIPURUM EV deverá ser determinada individualmente, conforme a necessidade total de ferro, levando-se em conta três fatores:

1) Grau de deficiência de ferro (em mg), déficit total de ferro em mg

2) Peso do paciente em kg

3) Reserva necessária de ferro

Pode-se encontrar a dose total (em mL) para um tratamento completo com NORIPURUM endovenoso, por meio das seguintes fórmulas:

Deficiência total de Fe (mg) = [peso (kg) x DHb (g/dl) x 2,4] + reservas de Fe (mg)

$$\text{Total em mL de NORIPURUM EV a administrar} = \frac{\text{deficiência total de Fe (mg)}}{20\ \text{mg/mL}}$$

Onde:

DHb = diferença entre a hemoglobina ideal para o sexo e a idade do paciente e a hemoglobina encontrada no exame laboratorial do paciente (em g/dl).

2,4 = 0,34% (porcentagem de ferro presente em cada molécula de hemoglobina) X 7% (volume percentual aproximado de sangue no organismo).

Valores normais de hemoglobina (Hb) desejados e reservas de ferro para os seguintes pesos aproximados:

	Valores médios de hemoglobina desejados	Reservas de ferro desejadas
< 35 kg de peso corporal	13,0 g/ dL	15 mg/kg
> 35 kg de peso corporal	15,0 g/ dL	500 mg

Para a determinação fácil e rápida do total de mL ou de ampolas com 5 mL necessárias, pode-se usar a seguinte tabela:

HEMOGLOBINA ATUAL DO PACIENTE	6,0 g/dL		7,5 g/dL		9,0 g/dL		10,5 g/dL	
PESO EM KG	mL	Nº de ampolas com 5 mL	mL	Nº de ampolas com 5 mL	mL	Nº de ampolas com 5 mL	mL	Nº de ampolas com 5 mL
5	8	1,5	7	1,5	6	1	5	1
10	16	3	14	3	12	2,5	11	2
15	24	5	21	4,5	19	3,5	16	3
20	32	6,5	28	5,5	25	5	21	4
25	40	8	35	7	31	6	26	5,5
30	48	9,5	42	8,5	37	7,5	32	6,5
35	63	12,5	57	11,5	50	10	44	9
40	68	13,5	61	12	54	11	47	9,5
45	74	15	66	13	57	11,5	49	10
50	79	16	70	14	61	12	52	10,5
55	84	17	75	15	65	13	55	11
60	90	18	79	16	68	13,5	57	11,5
65	95	19	84	16,5	72	14,5	60	12
70	101	20	88	17,5	75	15	63	12,5
75	106	21	93	18,5	79	16	66	13
80	111	22,5	97	19,5	83	16,5	68	13,5
85	117	23,5	102	20,5	86	17	71	14
90	122	24,5	106	21,5	90	18	74	14,5

Fls 8278
Takeda 023/2023
Ass

Para converter Hb (mM) para Hb (g/dL), multiplicar o primeiro por 1,6.

Se a dose total necessária exceder a dose única máxima permitida, a administração deve ser dividida. A dose total administrada não deve exceder a dose calculada.

Cálculo da posologia para reposição de ferro secundária à perda de sangue e para compensar a doação de sangue autóloga
A dose de NORIPURUM EV requerida para compensar a deficiência de ferro é calculada segundo as fórmulas a seguir:
1) Se a quantidade de sangue perdido for conhecida: a administração intravenosa de 200 mg de ferro (=10 mL de NORIPURUM EV) resulta em um aumento do nível de hemoglobina equivalente a uma unidade de sangue (=400 mL com índice 150 g/L de hemoglobina)
Ferro a ser reposto [mg] = número de unidades de sangue perdido x 200 ou
quantidade de NORIPURUM EV necessária [mL] = número de unidades de sangue perdido x 10

2) Se o nível de hemoglobina for reduzido: aplicar a fórmula anterior, considerando que a reserva de ferro não precisa ser restaurada.
Ferro a ser reposto [mg] = peso corporal [kg] x 0,24 x (hemoglobina ideal – hemoglobina real) [g/L]
Por exemplo: peso corporal de 60 kg e déficit de hemoglobina de 10 g/L ⇨ ferro a ser reposto ≅ 150 mg ⇨ necessidade de 7,5 mL de NORIPURUM® EV.

Posologia média recomendada
Adultos e pacientes idosos: 5 – 10 mL de **NORIPURUM EV** (100 a 200 mg de ferro) uma a três vezes por semana, dependendo do nível de hemoglobina.
- Crianças: há uma quantidade moderada de dados referentes a crianças nas situações estudadas. Se houver necessidade clínica, recomenda-se não exceder a dose de 0,15 mL de **NORIPURUM EV** (3 mg de ferro) por kg de peso corporal, por mais que três vezes na semana, dependendo do nível de hemoglobina.

Dose única máxima tolerada
- Adultos e pacientes idosos:

Injeção: 10 mL de NORIPURUM EV (200 mg de ferro) administrados em no mínimo 10 minutos.
Infusão: Quando a situação clínica exigiu, chegaram-se a administrar doses de até 500 mg. A dose única máxima tolerada é de 7 mg de ferro por kg de peso corporal administrada uma vez por semana, mas não excedendo 25 mL de NORIPURUM EV (500 mg de ferro) diluídos em 500 mL de solução fisiológica estéril, administrados em no mínimo 3,5 horas.
Os tempos de infusão recomendados neste item devem ser estritamente seguidos até mesmo se o paciente não receber a dose única máxima tolerada.

MODO DE USAR
Cuidados na administração
As ampolas devem ser visualmente inspecionadas quanto a sedimentos e danos antes de serem utilizadas. Devem-se usar somente aquelas livres de sedimento e que apresentem solução homogênea.
Uma vez aberta a ampola, a administração deve ser imediata.
Estudos de estabilidade físico-química demonstram que NORIPURUM EV, diluído em solução fisiológica estéril é estável dentro das primeiras 12 horas após a diluição, desde que mantido em temperatura abaixo de 25°C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente. Se não for usado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento antes do uso são de responsabilidade do usuário. Normalmente não deveriam exceder 3 horas a temperatura abaixo de 25°C, a menos que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

NORIPURUM EV deve ser diluído somente com solução de cloreto de sódio estéril 0,9% p/v. Não devem ser usadas outras soluções ou medicamentos de diluição intravenosa, uma vez que há potencial para precipitação e/ou interação. Não se conhece a compatibilidade com recipientes que não sejam de vidro, polietileno ou PVC.

NORIPURUM EV deve ser administrado por via intravenosa e nunca por via intramuscular pois, em função de seu elevado pH. Pode-se administrar a solução por infusão, por injeção endovenosa lenta ou diretamente na linha do dialisador.

NORIPURUM EV não é adequado para dose total de infusão (TDI), em que a dose total de ferro necessária, correspondendo à deficiência total de ferro do paciente, seja administrada em uma única infusão completa.

A solução diluída deve ser marrom e límpida.
Cada ampola de NORIPURUM EV é destinada a uma única aplicação. Produto não utilizado ou resíduos devem ser descartados de acordo com as normas aplicáveis.

Infusão endovenosa:

Fls 8279
Takeda Proc. Nº 023/2023
Ass

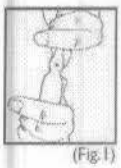
NORIPURUM EV deve ser exclusivamente diluído em soro fisiológico estéril, em uma diluição de 1 mL de NORIPURUM EV (20 mg de ferro) em 20 mL de solução de cloreto de sódio estéril a 0,9% p/v [5 mL (100 mg de ferro) em no máximo 100 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9% p/v, até 25 mL (500 mg de ferro) em no máximo 500 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9% p/v]. A diluição deve ser feita imediatamente antes da infusão e a solução deve ser administrada como segue:

Concentração de ferro	100 mg	200 mg	300 mg	400 mg	500 mg
Velocidade mínima de infusão	15 min.	30 min.	1,5 h	2,5 h	3,5 h

Para administração da dose única máxima tolerada de 7 mg de ferro/kg de peso corporal, deve-se respeitar o tempo de infusão de no mínimo três horas e meia, qualquer que seja a dose total.

Injeção endovenosa:
NORIPURUM EV pode ser administrado não diluído, por injeção endovenosa lenta, a uma velocidade máxima de 1 mL por minuto (uma ampola de 5 mL em 5 minutos), não excedendo a dose de 10 mL (200 mg de ferro) por injeção. Após a aplicação, estender o braço do paciente.
Deve-se ter cautela com o extravasamento paravenoso (vide "Precauções e advertências").
Injeção direta no dialisador: NORIPURUM EV pode ser administrado diretamente na linha do dialisador, seguindo-se as mesmas recomendações para injeção endovenosa ou infusão endovenosa.

Instruções para abertura da ampola:
A ampola de NORIPURUM EV apresenta no local de ruptura uma microincisão, o que facilita sua abertura. A ampola apresenta em sua haste duas identificações coloridas: um ponto azul, que é o ponto de ruptura, e acima um anel roxo para identificação do produto. Portanto, siga as instruções a seguir para a correta abertura da ampola:


(Fig.1)

1) Segure a ampola com uma das mãos, deixando o ponto de ruptura azul voltado para fora. Deve-se ter cautela para não deixar o produto entrar em contato com a roupa, pois causa manchas (Fig.1).


(Fig.2)

2) Quebre a ampola pressionando com o polegar da outra mão a parte superior da ampola e fazendo uma flexão para trás com o dedo indicador (Fig. 2).

9. REAÇÕES ADVERSAS

A reação adversa ao medicamento mais comumente relatada em estudos clínicos com NORIPURUM EV foi a disgeusia, que ocorreu em uma proporção de 4,5 eventos por 100 pacientes. As reações de hipersensibilidade são as reações adversas graves ao medicamento associadas ao NORIPURUM EV mais importantes, as quais ocorreram a uma proporção de 0,25 eventos por 100 pacientes em estudos clínicos.
As reações adversas ao medicamento relatadas após a administração de NORIPURUM EV em 4.046 sujeitos em estudos clínicos, assim como as relatadas no pós-comercialização, são apresentadas a seguir:

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10): disgeusia, hipotensão, hipertensão, náusea, reações no local da injeção/infusão*.

Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100): hipersensibilidade, dor de cabeça, vertigem, parestesia, hipoestesia, rubor, flebite, dispneia, vômitos, dor abdominal, diarreia, constipação, prurido, erupção cutânea, espasmos musculares, mialgia, artralgia, dor nas extremidades, dor nas costas, calafrios, astenia, fadiga, edema periférico, dor, aumento da gama-glutamil transferase, aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da ferritina sérica.

Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000): síncope, sonolência, palpitações, cromatúria, dor no peito, hiperidrose, pirexia, aumento da lactato desidrogenase sérica.

Frequência desconhecida[1]: Reações anafilactoides, angioedema, nível reduzido de consciência, estado de confusão, perda da consciência, tremor, ansiedade, bradicardia, taquicardia, colapso circulatório, tromboflebite, broncoespasmo, urticária, eritema, suor frio, mal-estar, palidez.

*) As mais frequentemente relatadas são: dor, extravasamento, irritação, reações, mudança de cor da pele, inchaço e queimação no local da injeção/infusão.

[1]) Relatos pós-comercialização espontâneos

Fls 8280
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

10. SUPERDOSE

Uma superdose pode causar sobrecarga aguda de ferro, que pode manifestar-se como hemosiderose. Superdoses podem ser tratadas com medidas de suporte e, se requerido, um agente quelante de ferro.

Ver item *8.* **POSOLOGIA E MODO DE USAR - Dose única máxima tolerada.**

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

MS – 1.0639.0255
Farm. Alex Bernacchi
CRF-SP 33.461

Importado por:
Takeda Pharma Ltda.
Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm. - Jaguariúna-SP
CNPJ 60.397.775/0001-74

Fabricado por:
Takeda Austria GmbH
Linz - Áustria

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/04/2021

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com

NOEV_1215_0421_VPS

Fls 8281
Proc. Nº 023/2023
Ass

União Química
farmacêutica nacional S/A

OXITON®

(ocitocina)

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Solução injetável

5 UI/mL

Fls 8282
Proc. Nº 02[illegible]/2023
Ass

OXITON®

ocitocina

União Química
Farmacêutica Nacional S/A

Solução injetável

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Solução injetável 5 UI/mL: embalagem contendo 50 ampolas de 1 mL.

USO INTRAMUSCULAR / INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada mL contém:
ocitocina ..... 5 UI
Veículo: acetato de sódio tri-hidratado, clorobutanol, ácido acético, álcool etílico e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Antes do parto:
- indução do parto por razões médicas, como por exemplo, em casos de gestação pós-termo, ruptura prematura das membranas, hipertensão induzida pela gravidez (pré-eclâmpsia).
- estímulo das contrações em casos selecionados de inércia uterina.
- OXITON também pode ser indicado nos estágios iniciais da gravidez como terapia auxiliar do abortamento incompleto, inevitável ou retido.

Pós-parto:
- durante a operação cesárea, depois da retirada da criança.
- prevenção e tratamento da atonia uterina e hemorragia pós-parto.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A ocitocina injetável é utilizada para a indução e aumento do trabalho de parto. Revisões recentes fazem recomendações para o uso de ocitocina injetável na indução do trabalho de parto, aumento das contrações por inércia uterina, abortamento incompleto e, no período pós-parto, para redução da perda sanguínea e prevenção da atonia uterina.

Referências bibliográficas
1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Induction of labour: evidence-based clinical guideline: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/inductionoflabourrcogrep.pdf.
2. Smith JG *et al*. Oxytocin for induction of labor. Clin Obstet Gynecol 2006;49(3):594-608.
3. Department of Reproductive Health and Research. Induction and augmentation of labour. In: WHO. Managing complications in pregnancy and childbirth: a guide for midwives and doctors. Geneva: WHO, 2003. P17-P26.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Grupo farmacoterapêutico: hormônios do lóbulo posterior da hipófise (Código ATC: H01B B02).

Mecanismo de ação e farmacodinâmica
A ocitocina é um nonapeptídio cíclico obtido por síntese química. Esta forma sintética é idêntica ao hormônio natural que é armazenado no lóbulo posterior da hipófise e liberado para a circulação sistêmica em resposta à sucção e ao trabalho de parto.
A ocitocina estimula o músculo liso do útero com maior potência no final da gravidez, durante o trabalho de parto e imediatamente após o parto.
Nestes momentos, os receptores de ocitocina no miométrio são aumentados. Os receptores de ocitocina são acoplados à proteína G. A ativação do receptor de ocitocina provoca a liberação de cálcio dos estoques intracelulares e, portanto, leva à contração miometrial. A ocitocina provoca contrações rítmicas do segmento superior do útero, semelhantes em frequência, força e duração às observadas durante o trabalho de parto. Sendo sintética, a ocitocina em OXITON não contém vasopressina, porém, mesmo em sua forma pura, a ocitocina possui uma atividade antidiurética intrínseca fraca similar à vasopressina.
Baseado em estudos *in vitro*, a exposição prolongada à ocitocina foi relatada como a causa da dessensibilização dos receptores de ocitocina devido à regulação negativa dos sítios de ligação de ocitocina, desestabilização do mRNA dos receptores de ocitocina e internalização dos receptores de ocitocina.

Níveis plasmáticos e início/duração do efeito
Infusão intravenosa. Quando se administra OXITON por infusão intravenosa contínua em doses adequadas para a indução do parto ou estímulo das contrações, a resposta uterina se estabelece gradativamente e alcança um estado de equilíbrio geralmente dentro de 20 a 40 minutos. Os níveis plasmáticos correspondentes da ocitocina são comparáveis aos medidos durante o primeiro estágio do parto espontâneo. Por exemplo, em 10 mulheres grávidas a termo recebendo 4 miliunidades por minuto por infusão intravenosa, os níveis plasmáticos de ocitocina foram de 2 a 5 microunidades/mL. Com a interrupção da infusão, ou depois de uma redução substancial da velocidade de infusão, como por exemplo, no caso de um superestímulo, a atividade uterina diminui rapidamente, mas pode continuar em nível inferior adequado.

Fls 8283
Proc. Nº 023/2023
Ass

Injeção intravenosa e intramuscular. Quando administrada por via intravenosa ou intramuscular para a prevenção ou tratamento da hemorragia pós-parto, a ocitocina age rapidamente, com um período de latência inferior a 1 minuto por injeção intravenosa e de 2 a 4 minutos por via intramuscular. A resposta ocitócica mantém-se por 30 a 60 minutos após a administração intramuscular, podendo ser mais breve com a injeção intravenosa.

Farmacocinética
- Absorção
A ocitocina é rápida e suficientemente absorvida a partir do local da administração intramuscular. Os níveis plasmáticos de ocitocina após uma infusão intravenosa de 4 miliunidades por minuto em mulheres grávidas à termo foram de 2 a 5 microunidades/mL.

- Distribuição
O volume de distribuição no estado de equilíbrio determinado em 6 homens saudáveis após injeção intravenosa é 12,2 L ou 0,17 L/kg. A ligação da ocitocina às proteínas plasmáticas é desprezível. Ela atravessa a placenta em ambas as direções. A ocitocina pode ser encontrada em pequenas quantidades no leite materno.

- Biotransformação / Metabolismo
A ocitocinase é uma glicoproteína aminopeptidase que é produzida durante a gravidez, está presente no plasma e é capaz de degradar a ocitocina. Ela é produzida tanto pela mãe quanto pelo feto. O fígado e o rim desempenham um papel fundamental na metabolização e eliminação da ocitocina do plasma. Portanto, o fígado, o rim e a circulação sistêmica contribuem para a biotransformação da ocitocina.

- Eliminação
O intervalo da meia-vida plasmática da ocitocina é de 3 a 20 min. Os metabólitos são excretados na urina, enquanto menos de 1% da ocitocina é excretada de forma inalterada na urina. A taxa de *clearance* (depuração) metabólico é de 20 mL/kg/min em mulheres grávidas.

- Insuficiência renal
Nenhum estudo foi realizado em pacientes com insuficiência renal. No entanto, considerando a excreção da ocitocina e sua reduzida excreção urinária devido a suas propriedades antidiuréticas, o possível acúmulo de ocitocina pode resultar em uma ação prolongada.

- Insuficiência hepática
Nenhum estudo foi realizado em pacientes com insuficiência hepática. Alterações farmacocinéticas em pacientes com insuficiência hepática são improváveis, uma vez que a enzima metabolizadora, ocitocinase, não se limita apenas ao fígado e os níveis de ocitocinase na placenta durante a gravidez são significativamente aumentados, portanto a biotransformação da ocitocina em pacientes com insuficiência hepática pode não resultar em mudanças substanciais no *clearance* (depuração) metabólico de ocitocina (ver item "5. Advertências e precauções").

Ensaios clínicos
A ocitocina injetável é um produto bem estabelecido. Não há ensaios clínicos recentes disponíveis.

Dados de segurança pré-clínicos
Dados pré-clínicos para ocitocina não revelaram riscos especiais para humanos baseados em estudos convencionais de dose única de toxicidade aguda, genotoxicidade e mutagenicidade.

- Mutagenicidade
Foi realizado um estudo *in vitro* de genotoxicidade e mutagenicidade com ocitocina. Testes foram negativos para aberrações cromossômicas e trocas entre cromátides-irmãs em culturas de linfócitos periféricos humanos. Nenhuma mudança significativa no índice mitótico foi observada. A ocitocina não possui propriedade genotóxica. O potencial genotóxico da ocitocina não foi determinado *in vivo*.

- Carcinogenicidade, teratogenicidade e toxicidade reprodutiva
Para toxicidade reprodutiva, vide "Advertências e Precauções - Dados Animais".
Não estão disponíveis estudos padrões de teratogenicidade e carcinogenicidade com a ocitocina.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Conhecida hipersensibilidade à ocitocina ou a qualquer excipiente de OXITON.
Hipertonia uterina, sofrimento fetal quando a expulsão não é iminente.
Qualquer estado em que, por razões fetais ou maternas, se desaconselha o parto espontâneo e/ou o parto vaginal seja contraindicado, por exemplo:
- desproporção céfalo-pélvica significativa.
- má apresentação fetal.
- placenta prévia e vasos prévios.
- descolamento prematuro da placenta.
- apresentação ou prolapso do cordão umbilical.
- distensão uterina excessiva ou diminuição da resistência uterina à ruptura, como por exemplo, em gestações múltiplas;
- poli-hidrâmnios.
- grande multiparidade.
- presença de cicatriz uterina resultante de intervenções cirúrgicas, inclusive da operação cesárea clássica.

OXITON não deve ser administrado dentro de 6 horas após a administração de prostaglandinas vaginais (ver item "6. Interações medicamentosas").

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Indução do parto
A indução do parto por meio da ocitocina somente deverá ser efetuada quando estiver estritamente indicada por razões médicas e não por conveniência. A administração deve ser feita somente em condições hospitalares e sob controle médico qualificado.

Fls 8284
Proc. Nº 023/2023
Ass.

OXITON não deve ser usado por períodos prolongados em pacientes com inércia uterina resistente à ocitocina, toxemia pré-eclâmptica grave ou distúrbios cardiovasculares graves.
OXITON não deve ser administrado por infusão intravenosa em *bolus*, uma vez que pode causar hipotensão aguda de curta duração acompanhada de rubor e taquicardia reflexa.

Distúrbios cardiovasculares
OXITON deverá ser utilizado com cautela em pacientes com predisposição à isquemia miocárdica devido à doença cardiovascular pré-existente (como cardiomiopatia hipertrófica, doença cardíaca valvular e/ou doença cardíaca isquêmica incluindo vasoespasmo arterial coronariano), para evitar alterações significantes na pressão arterial e frequência cardíaca nestes pacientes.

Síndrome QT
OXITON deve ser utilizado com cautela nos pacientes com conhecida síndrome do QT longo ou sintomas relacionados e nos pacientes em uso de medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc (ver item "6. **Interações medicamentosas**").
Quando OXITON é administrado para a indução e estímulo do trabalho de parto:
- Somente deve ser administrado sob infusão intravenosa e nunca por injeção subcutânea, intramuscular ou intravenosa em *bolus*.
- Sofrimento fetal e morte fetal: administração de ocitocina em doses excessivas resulta em uma superestimulação uterina, podendo causar sofrimento, asfixia e morte fetal, ou conduzir a hipertonia, contrações tetânicas ou ruptura uterina. É importante monitorar cuidadosamente a frequência cardíaca fetal e a motilidade uterina (frequência, intensidade e duração das contrações) a fim de poder ajustar a dose à resposta individual.
- Requer-se atenção particular em presença de desproporção céfalo-pélvica limite, de inércia uterina secundária, de graus leves ou moderados de hipertensão induzida pela gravidez ou cardiopatias, assim como em pacientes com mais de 35 anos de idade ou com antecedentes de operação cesárea do segmento uterino inferior.
- Coagulação intravascular disseminada: em circunstâncias raras, a indução farmacológica do parto usando agentes uterotônicos, incluindo a ocitocina, aumenta o risco de coagulação intravascular disseminada pós-parto (CIVD). Esse risco é relacionado à própria indução farmacológica e não em particular ao agente uterotônico. O risco aumenta se a mulher possuir fatores de risco adicionais para CIVD tais como idade igual ou superior a 35 anos, complicações durante a gestação e período de gestação maior que 40 semanas. Nesses casos, a ocitocina ou qualquer outro fármaco deve ser usado com cautela e o médico deve estar atento aos sinais de CIVD.
- A possibilidade de aumento da perda de sangue deve ser considerada ao administrar o medicamento.

Morte intrauterina
No caso de morte fetal intrauterina e/ou na presença de mecônio no líquido amniótico, deve-se evitar um trabalho de parto tumultuado, pois pode provocar embolia por líquido amniótico.

Intoxicação hídrica
Como a ocitocina possui uma leve atividade antidiurética, a sua administração intravenosa prolongada em doses altas, junto com grandes volumes de líquido, como pode ocorrer no tratamento do abortamento inevitável ou incompleto com feto morto, ou no tratamento da hemorragia pós-parto, pode provocar intoxicação hídrica associada à hiponatremia. A combinação do efeito antidiurético da ocitocina com a infusão EV pode causar sobrecarga volumétrica provocando edema pulmonar agudo hemodinâmico sem hiponatremia. A fim de evitar essa complicação rara, deverão ser observadas as seguintes precauções sempre que se administrarem altas doses de ocitocina durante tempo prolongado: deve-se utilizar um diluente que contenha eletrólitos (não a glicose); o volume do líquido infundido deve ser mantido baixo (infundindo-se a ocitocina a uma concentração mais alta que a recomendada para a indução do parto ou o estímulo das contrações); a ingestão oral de líquidos deve ser restringida; deve-se manter um controle do balanço hídrico e avaliar os eletrólitos séricos quando se suspeita de um desequilíbrio eletrolítico.

Insuficiência renal
Recomenda-se cautela na administração de ocitocina à pacientes com insuficiência renal grave devido à possível retenção de água e possível acúmulo de ocitocina (ver item "3. Características farmacológicas").

Anafilaxia em mulheres com alergia ao látex
Tem havido relatos de anafilaxia após a administração de ocitocina em mulheres com alergia conhecida ao látex. A alergia/intolerância ao látex pode ser um importante fator de risco predisponente para anafilaxia após a administração de ocitocina.

Gravidez
Resumo do risco
Dados pré-clínicos para a ocitocina não revelam riscos especiais com base em estudos convencionais de toxicidade aguda de dose única, genotoxicidade e mutagenicidade. Não estão disponíveis estudos padrão de teratogenicidade e estudos de performance reprodutiva com ocitocina (ver "Dados de segurança pré-clínicos" no item "3. Características farmacológicas").
Quando a ocitocina é utilizada conforme indicação, baseado na ampla experiência com esse fármaco, na sua estrutura química e nas propriedades farmacológicas, não se espera a presença de riscos de anormalidades fetais.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Dados animais
O tratamento de ratas com ocitocina no início da gestação, em doses consideradas suficientemente superiores à dose máxima recomendada em humanos, causou perda embriônica em um estudo.
Nenhum estudo de desempenho reprodutivo padrão com ocitocina está disponível.

Lactação
Resumo do risco
A ocitocina pode ser encontrada no leite materno em pequenas quantidades. Porém, não se espera que a ocitocina cause efeitos nocivos em neonatos, uma vez que passa pelo trato alimentar onde sofre rápida inativação.

Fls 8285
Proc. Nº 023/2023
Ass

Mulheres e homens com potencial reprodutivo
Não aplicável para OXITON por causa das indicações específicas.

Infertilidade
Não há dados sobre os efeitos da ocitocina na performance reprodutiva.

Efeitos na habilidade de dirigir e/ou operar máquinas
OXITON pode induzir o parto, portanto deve-se ter cautela ao dirigir ou operar máquinas. Mulheres com contrações uterinas não devem dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Interações resultando em uso concomitante não recomendado
- Prostaglandinas e seus análogos
Prostaglandinas e seus análogos facilitam a contração do miométrio, portanto a ocitocina pode potencializar a ação uterina das prostaglandinas e análogos e vice-versa (ver item "4. Contraindicações").

- Medicamentos que causam prolongamento do intervalo QT
A ocitocina deve ser considerada como potencialmente arritmogênica, particularmente em pacientes com outros fatores de risco para *torsades de pointes*, tais como medicamentos que prolongam o intervalo QT ou em pacientes com histórico de síndrome do QT longo (ver item "5. Advertências e precauções").

Interações a serem consideradas
- Anestésicos inalatórios
Anestésicos inalatórios (ex.: ciclopropano, halotano, sevoflurano, desflurano) apresentam um efeito relaxante no útero e produzem uma notável inibição do tônus uterino e, portanto, podem diminuir o efeito uterotônico da ocitocina.

- Vasoconstritores / simpatomiméticos
A ocitocina pode aumentar os efeitos vasopressores de vasoconstritores e simpatomiméticos, mesmo aqueles contidos em anestésicos locais.

- Anestésicos caudais
Quando administrada durante ou após a anestesia epidural, a ocitocina pode potencializar o efeito pressor dos agentes vasoconstritores simpaticomiméticos.

Incompatibilidade
Na ausência de estudos de incompatibilidade, OXITON não deve ser misturado com outros medicamentos durante a aplicação.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar sob refrigeração (entre 2° e 8°C); proteger da luz.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

Após o preparo, utilizar o medicamento em até 24 horas.

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

Aspecto físico: líquido límpido, incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
População alvo geral
Indução do parto ou estímulo das contrações
OXITON deve ser administrado sob infusão intravenosa gota a gota ou, de preferência, por meio de uma bomba de infusão de velocidade variável. Para a infusão gota a gota recomenda-se adicionar 5 UI de OXITON em 500 mL de solução eletrolítica fisiológica (como cloreto de sódio 0,9%). Para as pacientes nas quais se deve evitar uma infusão de cloreto de sódio, pode-se utilizar solução de glicose a 5% como diluente (ver item "5. Advertências e precauções"). A fim de garantir uma mistura uniforme da solução, a bolsa ou frasco deve ser colocado de cabeça para baixo várias vezes antes do uso.
A velocidade inicial de infusão deve ser regulada para 1 a 4 miliunidades/minuto (2 a 8 gotas/minuto). Pode-se aumentar gradativamente em intervalos não inferiores a 20 minutos, e incrementos de não mais que 1-2 miliunidades/minuto, até se estabelecer um padrão de contrações análogo ao do parto normal. Na gravidez próxima ao termo, isto pode ser frequentemente obtido com uma velocidade de infusão inferior a 10 miliunidades/minuto (20 gotas/minuto), sendo a velocidade máxima recomendada de 20 miliunidades/minuto (40 gotas/minuto). Nos raros casos em que se necessitem doses mais elevadas, como pode acontecer no tratamento da morte fetal intrauterina ou para a indução do parto em um estágio precoce da gravidez, quando o útero é menos sensível à ocitocina, aconselha-se utilizar uma solução mais concentrada de OXITON, por exemplo, 10 UI em 500 mL.
Quando se utiliza uma bomba de infusão acionada por motor que libera volumes menores do que os administrados por infusão gota a gota, deve-se calcular a concentração adequada para a infusão dentro dos limites posológicos recomendados, de acordo com as especificações da bomba.
A frequência, intensidade e duração das contrações, assim como a frequência cardíaca fetal, devem ser cuidadosamente observadas durante a infusão. Uma vez alcançado um nível adequado de atividade uterina, pode-se quase sempre reduzir a velocidade da infusão. Em caso de hiperatividade uterina e/ou sofrimento fetal, a infusão deve ser imediatamente interrompida.

Fls 8286
Proc. Nº 025/2023
Ass

Se, em mulheres que estejam a termo ou quase a termo, não forem estabelecidas contrações regulares após a infusão de uma quantidade total de 5 UI, recomenda-se cessar a indução do parto, podendo-se repetir no dia seguinte com uma velocidade inicial de 1 a 4 miliunidades/minuto.
Nas pacientes a quem se administra Oxiton para a indução do parto ou estímulo das contrações, deve-se continuar a infusão a uma velocidade acelerada durante o terceiro estágio do parto e durante mais algumas horas.

Abortamento incompleto, inevitável ou retido
5 UI por infusão intravenosa (5 UI diluídos em solução fisiológica eletrolítica e administrados com gotejador por infusão intravenosa, ou preferivelmente por bomba de infusão de velocidade variável por 5 minutos) ou 5 a 10 UI I.M. seguida, se necessário, por uma infusão intravenosa a uma velocidade de 20 a 40 miliunidades/minuto.

Operação cesárea
5 UI por infusão intravenosa (5 UI diluídos em solução fisiológica eletrolítica e administrados com gotejador por infusão intravenosa, ou preferivelmente por bomba de infusão de velocidade variável por 5 minutos), imediatamente após a retirada do feto.

Prevenção da hemorragia uterina pós-parto
A dose usual é de 5 UI, por infusão intravenosa (5 UI diluídos em solução fisiológica eletrolítica e administrados com gotejador por infusão intravenosa, ou preferivelmente por bomba de infusão de velocidade variável por 5 minutos) ou de 5 a 10 UI I.M., após a expulsão da placenta.

Tratamento da hemorragia uterina pós-parto
5 UI por infusão intravenosa (5 UI diluídos em solução fisiológica eletrolítica e administrados com gotejador por infusão intravenosa, ou preferivelmente por bomba de infusão de velocidade variável por 5 minutos) ou 5 a 10 UI I.M., seguida, nos casos graves, de infusão intravenosa de uma solução com 5-20 UI de ocitocina em 500 mL de um diluente eletrolítico, a uma velocidade necessária para controlar a atonia uterina.

Populações especiais
- Insuficiência renal
Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência renal.

- Insuficiência hepática
Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência hepática.

- Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)
Não foram realizados estudos em pacientes pediátricos.

- Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)
Não foram realizados estudos em pacientes geriátricos.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Quando se utiliza a ocitocina por infusão EV para a indução do parto ou para o estímulo das contrações, a sua administração em doses excessivas produz um superestímulo uterino que pode causar sofrimento fetal, asfixia e morte, ou pode conduzir a hipertonia, tetania ou ruptura uterina.
A administração intravenosa rápida em *bolus* de ocitocina em doses equivalentes a várias UI pode provocar uma hipotensão aguda de curta duração acompanhada por rubor e taquicardia reflexa (ver item "5. Advertências e precauções"). Estas alterações hemodinâmicas rápidas podem resultar em isquemia do miocárdio, particularmente em pacientes com doença cardiovascular pré-existente. A administração intravenosa rápida em *bolus* de ocitocina em doses equivalentes a várias UI também podem provocar prolongamento do intervalo QTc.
Em raras circunstâncias (taxa de incidência < 0,0006) a indução farmacológica do trabalho de parto utilizando agentes uterotônicos, incluindo ocitocina, aumenta os riscos de coagulação intravascular disseminada pós-parto (ver item "5. Advertências e precauções").

Intoxicação hídrica
Tem-se observado intoxicação hídrica associada à hiponatremia materna e neonatal em casos onde foram administradas altas doses de ocitocina junto a grandes quantidades de líquido sem eletrólitos por longos períodos de tempo (ver item "5. Advertências e precauções").
A combinação do efeito antidiurético da ocitocina com a infusão EV pode causar sobrecarga volumétrica levando à forma hemodinâmica do edema pulmonar agudo sem hiponatremia (ver item "5. Advertências e precauções").
As seguintes reações adversas foram relatadas, independentemente do modo de administração:
As reações adversas (Tabela 1 e Tabela 2) estão listadas por ordem de frequência, com as mais frequentes primeiro, usando a seguinte convenção: muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100, < 1/10); incomum (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000), muito raro (< 1/10.000), incluindo reportes isolados. As reações adversas tabuladas abaixo são baseadas nos resultados dos ensaios clínicos, assim como, nos relatos de pós-comercialização.
As reações adversas ao medicamento são derivadas da experiência de pós-comercialização com ocitocina através de relatos espontâneos e casos da literatura. Uma vez que estas reações são voluntariamente relatadas a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar suas frequências de maneira confiável e, portanto, são categorizadas como desconhecidas. As reações adversas ao medicamento são listadas de acordo com a classe de sistemas de órgãos do MedDRA. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1 - Reações adversas na mãe

Distúrbios do sistema imunológico	
Raro:	reação anafilática/anafilactoide associada a dispneia, hipotensão ou choque anafilático/anafilactoide
Distúrbios do sistema nervoso	
Comum:	cefaleia
Distúrbios cardíacos	
Comum:	taquicardia, bradicardia

Fls 8287
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Incomum:	arritmia
Desconhecido:	isquemia do miocárdio
	prolongamento do intervalo QTc no eletrocardiograma
Distúrbios vasculares	
Desconhecido:	hipotensão, hemorragia
Distúrbios gastrintestinais	
Comum:	náusea, vômito
Distúrbios do tecido subcutâneo e pele	
Raro:	erupções cutâneas (*rash*)
Gravidez, condições puerperal e perinatal	
Desconhecido:	hipertonicidade uterina, contrações tetânicas do útero, ruptura uterina
Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Desconhecido:	intoxicação hídrica, hiponatremia maternal
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Desconhecido:	edema pulmonar agudo
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Desconhecido:	rubor
Distúrbios do sangue e sistema linfático	
Desconhecido:	coagulação intravascular disseminada
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Desconhecido:	angiodema

Tabela 2 - Reações adversas no feto

Gravidez, condições puerperal e perinatal	
Desconhecido:	síndrome do sofrimento fetal, asfixia e morte
Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Desconhecido:	hiponatremia neonatal

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

10. SUPERDOSE

Os sintomas e as consequências da superdose são os mencionados nos itens "5. Advertências e precauções" e "9. Reações adversas". Além disso, como consequência do superestímulo uterino, observou-se abrupção da placenta e/ou embolia do líquido amniótico.

Tratamento

Quando ocorrerem sinais ou sintomas de superdose durante a administração EV contínua de OXITON, a infusão deve ser interrompida imediatamente devendo-se administrar oxigênio à mãe. Em caso de intoxicação hídrica, é necessário restringir a administração de líquidos, promover a diurese, corrigir o desequilíbrio eletrolítico e controlar as convulsões que possam eventualmente ocorrer.

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

ESTE MEDICAMENTO É DE VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA E SUA ADMINISTRAÇÃO SOMENTE DEVE SER REALIZADA EM CONDIÇÕES HOSPITALARES E COM SUPERVISÃO MÉDICA QUALIFICADA.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Registro MS – 1.0497.0149

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-095
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

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

Fabricado na unidade fabril:
Av. Pref. Olavo Gomes de Oliveira, 4.550
Bairro Aeroporto
Pouso Alegre – MG – CEP 37560-100
CNPJ: 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

OU

Registrado por:
UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-095
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Fls 8288
Proc. Nº 02312023
Ass

Fabricado na unidade fabril:
Av. Pref. Olavo Gomes de Oliveira, 4.550
Bairro Aeroporto
Pouso Alegre – MG – CEP 37560-100
CNPJ: 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

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

OU

Registrado por:
UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-095
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Anovis Industrial Farmacêutica Ltda
Taboão da Serra – SP
Indústria Brasileira

SAC 0800 011 1559

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 11/03/2021.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
10/2022	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 5 UI/mL
25/02/2022	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	02/03/2021	0817120/21-3	11042 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de local de fabricação de medicamento estéril	17/01/2022	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 5 UI/mL
29/06/2021	2520018/21-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 5 UI/mL
02/04/2020	0989800/20-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE	VP VPS	Solução injetável 5 UI/mL

Fls 8289
Proc. Nº 025/2023
Ass.

							ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS		
08/07/2019	0597826/19-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/01/2019	0093973/19-1	11111 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Mudança dos cuidados de conservação do medicamento	03/06/2019	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9.REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 5 UI/mL
							VIA DE ADMINISTRAÇÃO 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?		
23/12/2016	2643063/13-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? VIA DE ADMINISTRAÇÃO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Solução injetável 5 UI/mL
19/05/2016	1779884/16-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/01/2016	1155349/16-9	10136 – SIMILAR – Inclusão de local de embalagem secundária	07/03/2016	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 5 UI/mL

Fls 8290
Proc. Nº 02/2023
Ass

17/12/2015	1096131/15-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR 5. ADEVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Solução injetável 5 UI/mL
04/02/2015	0104724/15-8	10756 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula para adequação à intercambialidade.	N/A	N/A	N/A	N/A	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO	VP VPS	Solução injetável 5 UI/mL
25/06/2014	0501936/14-2	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VERSÃO INICIAL	VP VPS	Solução injetável 5 UI/mL

Fls 8291
Proc. Nº 0231/2023
Ass

Fls 8292
Proc. Nº 023/2023
Ass.

HYPOFARMA

cloridrato de ondansetrona

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

Solução injetável

2mg/mL

Fls 8293
Proc. Nº 023/2023
Ass.

HYPOFARMA

APRESENTAÇÕES

- Solução injetável 2 mg/mL, caixa com 100 ampolas de vidro âmbar 2mL
- Solução injetável 2mg/mL, caixa com 50 ampolas de vidro âmbar 2mL
- Solução injetável 2mg/mL, cartucho com 10 ampolas de vidro âmbar 2mL
- Solução injetável 2mg/mL, caixa com 100 ampolas de vidro âmbar 4mL
- Solução injetável 2mg/mL, caixa com 50 ampolas de vidro âmbar 4mL
- Solução injetável 2mg/mL, cartucho com 10 ampolas de vidro âmbar 4mL

VIA INTRAVENOSA OU INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E USO PEDIÁTRICO A PARTIR DE 1 MÊS DE IDADE

(para o controle de náuseas e vômitos pós-operatórios)

USO ADULTO E USO PEDIÁTRICO A PARTIR DE 6 MESES DE IDADE

(para o controle de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia e radioterapia)

COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL de solução injetável contém:

cloridrato de ondansetrona di-hidratado ..... 2,5 mg

(equivalente a 2,00 mg de ondansetrona base)

excipientes (ácido cítrico, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio e água para injetáveis)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O cloridrato de ondansetrona é indicado para uso em adultos e crianças a partir de 6 meses de idade para o controle de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia ou radioterapia.

Também é indicado para a prevenção e tratamento de náuseas e vômitos pós-operatório, em adultos e crianças a partir de 1 mês de idade.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O cloridrato de ondansetrona demonstrou eficácia no controle de náuseas e vômitos em 75% dos pacientes tratados com quimioterapia com cisplatina[1].

[1]MARTY M. et al. Comparison of the 5-hydroxytryptamine3 (serotonin) antagonist ondansetron (GR 38032F) with high-dose metoclopramide in the control of cisplatin-induced emesis. N Engl J Med, 32;322(12): 816-21, 1990.

Fls 8294
Proc. Nº 023/2023
Ass

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A ondansetrona é um potente antagonista, altamente seletivo, dos receptores 5-HT_3. Seu mecanismo de ação no controle da náusea e do vômito ainda não é bem conhecido.

Os agentes quimioterápicos e a radioterapia podem causar liberação de 5-HT no intestino delgado, iniciando um reflexo de vômitos pela ativação dos aferentes vagais nos receptores 5-HT_3. A ondansetrona bloqueia o início desse reflexo.

A ativação dos aferentes vagais pode ainda causar liberação de 5-HT em área extrema localizada no assoalho do quarto ventrículo, e isso também pode promover vômitos através de um mecanismo central. Desse modo, o efeito da ondansetrona no controle de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia citotóxica e radioterapia se devem ao antagonismo da droga aos receptores 5-HT_3 dos neurônios do sistema nervoso periférico e sistema nervoso central.

Não se conhece o mecanismo de ação na náusea e no vômito pós-operatórios, no entanto as vias devem ser comuns às da náusea e do vômito induzidos por agentes citotóxicos.

O cloridrato de ondansetrona injetável possui um rápido início de ação, e por isso pode ser administrado na indução da anestesia ou imediatamente antes da quimioterapia ou radioterapia, conforme o caso.

Efeitos farmacodinâmicos

A ondansetrona não altera as concentrações de prolactina plasmática.

- Prolongamento do intervalo QT

O efeito da ondansetrona no intervalo QTc foi avaliado em um estudo cruzado, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e controle positivo (moxifloxacino), em 58 adultos saudáveis (homens e mulheres). As doses de ondansetrona incluíram 8 mg e 32 mg infundidos intravenosamente durante 15 minutos. Na dose mais elevada testada, de 32 mg, a diferença máxima média (limite superior de 90% do IC) no intervalo QTcF em relação ao placebo após a correção na linha de base foi de 19,6 (21,5) msec. Na dose mais baixa testada, de 8 mg, a diferença máxima média (limite superior de 90% do IC) em relação ao placebo após correção na linha de base foi de 5,8 (7,8) msec. Neste estudo, não houve medições do intervalo QTcF maiores que 480 msec e nenhum prolongamento do intervalo QTcF foi maior que 60 msec.

Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas da ondansetrona permanecem inalteradas em dosagens repetidas.

Absorção

Observou-se exposição sistêmica equivalente após a administração intramuscular e intravenosa da ondansetrona.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 70% a 76%. Em adultos, a disponibilidade da ondansetrona após dose oral é similar a observada após a administração intravenosa ou intramuscular; o volume de distribuição é de cerca de 140 L no estado de equilíbrio.

Metabolismo

A ondansetrona é depurada da circulação sistêmica predominantemente por metabolismo hepático, através de diversas vias enzimáticas. A ausência da enzima CYP2D6 (polimorfismo da debrisoquina) não interfere na farmacocinética da ondansetrona.

Eliminação

Fls 8295
Proc. Nº 023/2023
Ass

A ondansetrona é eliminada da circulação sistêmica predominantemente por metabolismo hepático. Menos de 5% da dose absorvida é excretada inalterada na urina. A disponibilidade da ondansetrona após dose oral é similar à observada após a administração intravenosa ou intramuscular; a meia-vida de eliminação terminal é de aproximadamente três horas.

Populações especiais de pacientes

- Sexo

Foi demonstrado que, após dose oral, indivíduos do sexo feminino apresentam taxa e extensão de absorção maiores, bem como *clearance* sistêmico e volume de distribuição reduzidos.

- Crianças e adolescentes (de 1 mês a 17 anos):

Pacientes pediátricos com idade entre 1 e 4 meses de vida (n=19) submetidos à cirurgia apresentaram um *clearance* aproximadamente 30% menor do que em pacientes entre 5 e 24 meses (n=22), mas comparável a pacientes entre 3 e 12 anos de idade, quando normalizado ao peso corporal. A meia-vida em pacientes entre 1 e 4 meses foi em média 6,7 horas, comparado a 2,9 horas para pacientes entre 5 e 24 meses e 3 e 12 anos. As diferenças nos parâmetros farmacocinéticos na população com idade entre 1 a 4 meses podem ser explicadas em parte pela maior porcentagem de água corporal em neonatos e bebês e pelo maior volume de distribuição de drogas hidrossolúveis como a ondansetrona. Em pacientes pediátricos com idade entre 3 e 12 anos de idade submetidos a cirurgia eletiva com anestesia geral verificou-se a redução dos valores absolutos do *clearance* e do volume de distribuição da ondansetrona quando comparados com os valores em pacientes adultos. Ambos os parâmetros aumentaram de forma linear com o peso, e a partir de 12 anos de idade os valores se aproximaram dos obtidos em adultos jovens. Quando o *clearance* e o volume de distribuição foram normalizados de acordo com o peso corporal, os valores desses parâmetros mostraram-se similares nos diversos grupos de idade.

O uso de doses ajustadas ao peso corpóreo compensou as alterações relacionadas à idade e é eficaz para normalizar a exposição sistêmica em pacientes pediátricos.

A análise da farmacocinética da ondansetrona foi realizada em 428 indivíduos (pacientes com câncer, pacientes submetidos à cirurgia e voluntários saudáveis) com idade entre 1 mês e 44 anos após a administração de ondansetrona por via intravenosa. Com base nesta análise, a exposição sistêmica (ASC) de ondansetrona após a administração por via oral ou IV em crianças e adolescentes foi comparável a adultos, com exceção em bebês com 1 a 4 meses de vida. O volume de distribuição estava relacionado a idade e foi menor em adultos do que em bebês e crianças. O *clearance* estava relacionado ao peso e não à idade, exceto em bebês com 1 a 4 meses de vida. É difícil concluir se houve uma redução adicional do *clearance* relacionada a idade em bebês entre 1 a 4 meses de vida ou se simplesmente houve variabilidade neste grupo devido ao baixo número de indivíduos estudados nesta faixa etária. Considerando que pacientes com menos de 6 meses de idade receberão apenas uma dose única em casos de náuseas e vômitos no pós-operatório, a diminuição do *clearance* possivelmente não será clinicamente relevante.

- Idosos:

Os primeiros estudos de Fase I em voluntários idosos saudáveis mostraram uma ligeira diminuição relacionada com a idade na depuração, e um aumento na meia-vida da ondansetrona. Entretanto, a grande variabilidade inter-individual resultou em uma considerável sobreposição nos parâmetros farmacocinéticos entre jovens (<65 anos de idade) e idosos (≥65 anos de idade) e não foram observadas diferenças na segurança e eficácia observadas entre pacientes com câncer de jovens e idosos matriculados em ensaios clínicos em náuseas e vômitos para suportar uma recomendação de dosagem diferente para os idosos. Com base nas concentrações plasmáticas mais recentes e em modelos de exposição-resposta, um efeito maior sobre QTcF é previsto em pacientes ≥75 anos de idade quando comparado com adultos jovens. Informações específicas de doses para administração intravenosa são fornecidas para pacientes acima de 65 anos de idade e acima de 75 anos de idade (ver Posologia e Administração – Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia e radioterapia – Idosos).

Fls 8296
Proc. Nº 023/2023

- Pacientes com disfunção renal:

Em pacientes com disfunção renal moderada (*clearance* de creatinina de 15 a 60 mL/min), tanto o *clearance* sistêmico quanto o volume de distribuição foram reduzidos após administração intravenosa de ondansetrona, resultando em um leve e clinicamente insignificante aumento da meia-vida de eliminação (5,4 horas). Em pacientes com disfunção renal grave que requer hemodiálise regular (estudados entre as diálises), a ondansetrona demonstrou perfil farmacocinético essencialmente inalterado após a administração intravenosa.

- Pacientes com disfunção hepática:

Nos pacientes com disfunção hepática grave, o *clearance* sistêmico da ondansetrona reduziu-se acentuadamente, a meia-vida de eliminação prolongou-se (15-32 horas) e a biodisponibilidade oral foi de aproximadamente 100% devido à redução do metabolismo pré-sistêmico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O cloridrato de ondansetrona é contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

Tendo como base os relatos de hipotensão profunda e perda de consciência quando cloridrato de ondansetrona foi administrado com cloridrato de apomorfina, o uso concomitante dessas substâncias é contraindicado.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Há relatos de reações de hipersensibilidade em pacientes que já apresentaram esse tipo de reação a outros antagonistas seletivos de receptores 5-HT_3.

Ondansetrona prolonga o intervalo QT de maneira dose-dependente. Além disso, casos pós-comercialização de *Torsades de Pointes* têm sido relatados em pacientes usando ondansetrona. Evitar o uso de ondansetrona em pacientes com síndrome do QT longo congênito. O cloridrato de ondansetrona deve ser administrado com precaução em pacientes que possuem ou podem desenvolver prolongamento do QTc. Essas condições incluem pacientes com distúrbios eletrolíticos, pacientes com a síndrome do QT longo congênito, ou pacientes que tomam outros medicamentos que levam ao prolongamento QT ou distúrbios eletrolíticos.

Isquemia miocárdica tem sido relatada em pacientes tratados com ondansetrona. Em alguns casos, predominantemente durante a administração intravenosa, os sintomas apareceram imediatamente após a administração, mas se recuperaram com tratamento imediato. Portanto, deve-se ter cautela durante e após a administração de ondansetrona.

Hipocalemia e hipomagnesemia devem ser corrigidas antes da administração de ondansetrona.

Síndrome serotoninérgica tem sido descrita após o uso concomitante de cloridrato de ondansetrona e outros fármacos serotoninérgicos (ver Interações Medicamentosas). Se o tratamento concomitante com cloridrato de ondansetrona e outras drogas serotoninérgicas é clinicamente justificado, é recomendada a observação apropriada do paciente.

A monitorização cardíaca (eletrocardiograma) deve ser considerada em pacientes com anormalidades eletrolíticas (como hipocalemia ou hipomagnesemia), insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias ou pacientes que tomam outros medicamentos que levam ao prolongamento do intervalo QT com base no julgamento do tratamento médico.

Tendo-se em vista que a ondansetrona aumenta o tempo de trânsito no intestino grosso, pacientes com sinais de obstrução intestinal subaguda devem ser monitorados após a administração.

A ondansetrona injetável não deve ser administrada na mesma seringa nem infundida com qualquer outra medicação.

A ondansetrona injetável deve ser administrada somente com soluções de infusão recomendadas (ver Posologia e Modo de usar).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Em testes psicomotores, cloridrato de ondansetrona não comprometeu o desempenho do paciente nessas atividades nem causou sedação. Não são previstos efeitos negativos em cada uma dessas atividades pela farmacologia de cloridrato de ondansetrona.

Fls 8297
Proc. Nº 023/2023
Ass

Gravidez, lactação e mulheres e homens com potencial reprodutivo

Gravidez

Resumo do risco

Em estudos epidemiológicos em humanos, foi observado um aumento nas fendas orofaciais em bebês de mulheres que receberam ondansetrona durante o primeiro trimestre de gravidez (ver Dados em Humanos).

Estudos reprodutivos em ratos e coelhos não mostraram evidência de dano ao feto (ver Dados em Animais).

O uso de ondansetrona durante a gravidez não é recomendado.

Dados em Humanos

Três estudos epidemiológicos nos Estados Unidos avaliaram o risco de anomalias congênitas específicas, incluindo fendas orofaciais e malformações cardíacas em crianças nascidas de mães expostas à ondansetrona durante o primeiro trimestre da gravidez.

Um estudo de coorte com 88.467 gestações expostas à ondansetrona mostrou um aumento do risco de fendas orais (3 casos adicionais por 10.000 mulheres tratadas, risco relativo ajustado (RR), 1,24 (IC 95% 1,03-1,48)) sem um aumento aparente no risco de malformações cardíacas. Uma análise de subgrupo publicada separadamente de 23.877 gestações expostas à ondansetrona intravenosa não encontrou um risco aumentado de fendas orais ou malformações cardíacas.

Um estudo caso-controle utilizando registros populacionais de defeitos congênitos com 23.200 casos em dois conjuntos de dados relatou um risco aumentado de fenda palatina em um conjunto de dados e nenhum risco aumentado no outro conjunto de dados. Não houve aumento do risco de malformações cardíacas neste estudo.

O segundo estudo de coorte com 3.733 gestações expostas à ondansetrona encontrou um risco ligeiramente aumentado de defeito septal ventricular, risco relativo ajustado 1,7 (IC 95% 1,0-2,9), mas nenhum aumento estatisticamente significativo no risco de malformações cardíacas

Dados em Animais

Até o momento, os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos em relação à toxicidade reprodutiva.

Em estudos de desenvolvimento embrio-fetal em ratos e coelhos, as fêmeas grávidas receberam doses orais de ondansetrona até 15 mg/kg/dia e 30 mg/kg/dia, respectivamente, durante o período de organogênese. Com a exceção de uma ligeira diminuição no ganho de peso materno nos coelhos, não houve efeitos significativos da ondansetrona nos animais maternos ou no desenvolvimento da descendência. Em doses de 15 mg/kg/dia em ratos e 30 mg/kg/dia em coelhos, a dose materna foi aproximadamente 6 e 24 vezes a dose oral humana máxima recomendada de 24 mg/dia, respectivamente, com base na área de superfície corporal. Em um estudo de toxicidade de desenvolvimento pré e pós-natal, ratas grávidas receberam doses orais de ondansetrona até 15 mg/kg/dia do dia 17 da gravidez ao dia 21 da ninhada. Com a exceção de uma ligeira redução no ganho de peso corporal materno, não houve nenhum efeito sobre as ratas grávidas e o desenvolvimento pré e pós-natal de seus descendentes, incluindo o desempenho reprodutivo da geração F1 acoplada. Em uma dose de 15 mg/kg/dia em ratas, a dose materna foi aproximadamente 6 vezes a dose oral máxima recomendada para o ser humano de 24 mg/dia com base na área de superfície corporal.

Lactação

Resumo do risco

Não se sabe se o cloridrato de ondansetrona é transferido para o leite humano. Não existem dados sobre os efeitos do cloridrato de ondansetrona na criança que está sendo amamentada ou os efeitos do cloridrato de ondansetrona na produção de leite. No entanto, foi demonstrado que a ondansetrona é excretada no leite de animais. Por esse motivo, recomenda-se que lactantes sob tratamento com a ondansetrona não amamentem.

Fls 8298
Proc. Nº 023/2023
Ass

Mulheres e homens com potencial reprodutivo

Testes de gravidez: O estado de gravidez deve ser verificado para as mulheres com potencial reprodutivo antes de iniciar o tratamento com cloridrato de ondansetrona.

Contracepção

As mulheres com potencial reprodutivo devem ser avisadas sobre a possibilidade de cloridrato de ondansetrona causar danos ao feto em desenvolvimento. Recomenda-se que mulheres com potencial reprodutivo sexualmente ativas usem métodos contraceptivos eficazes (métodos que resultem em taxas de gravidez inferiores a 1%) durante o tratamento e por dois dias após a interrupção do tratamento com cloridrato de ondansetrona.

Infertilidade

Não há efeito de cloridrato de ondansetrona na fertilidade.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos específicos demonstraram que não há interações farmacocinéticas quando a ondansetrona administrada com álcool, temazepam, furosemida, tramadol ou propofol.

A ondansetrona é metabolizada por múltiplas enzimas hepáticas do citocromo P450: CYP3A4, CYP2D6 e CYP1A2. Devido à multiplicidade de enzimas capazes de metabolizar a ondansetrona, a inibição ou redução da atividade de uma dessas enzimas (por exemplo, a deficiência genética de CYP2D6) é normalmente compensada por outras enzimas e resulta em pouca ou nenhuma mudança no *clearance* da ondansetrona, não tornando necessário o ajuste de dose.

Deve-se ter cautela quando ondansetrona é coadministrada com drogas que prolongam o intervalo QT e/ou causam distúrbios eletrolíticos. (ver o item Advertências e Precauções)

apomorfina

Tendo como base os relatos de hipotensão profunda e perda de consciência quando cloridrato de ondansetrona foi administrado com cloridrato de apomorfina, o uso concomitante dessas substâncias é contraindicado.

fenitoína, carbamazepina e rifampicina

Em pacientes tratados com indutores potentes da CYP3A4, como fenitoína, carbamazepina e rifampicina, o *clearance* oral da ondansetrona foi aumentado e as concentrações plasmáticas reduzidas.

fármacos serotoninérgicos

Síndrome serotoninérgica (incluindo estado mental alterado, instabilidade autonômica e anormalidades neuromusculares) tem sido descrita após o uso concomitante de cloridrato de ondansetrona e outros fármacos serotoninérgicos, incluindo inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) (ver Advertências e Precauções).

tramadol

Dados de estudos pequenos indicam que a ondansetrona pode reduzir o efeito analgésico do tramadol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Fls 8299
Proc. Nº 023/2023
Ass.

As ampolas de cloridrato de ondansetrona devem ser armazenadas em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegidas da luz. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

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

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

As ampolas de cloridrato de ondansetrona devem ser usadas somente uma vez, injetadas ou diluídas imediatamente após serem abertas. Qualquer solução remanescente deve ser descartada. As ampolas não devem ser autoclavadas.

Aspectos físicos / Características organolépticas

O cloridrato de ondansetrona injetável é uma solução límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

Via intravenosa ou intramuscular.

As soluções para injeção de cloridrato de ondansetrona não devem ser administradas na mesma seringa ou infusão que qualquer outro medicamento.

As soluções para injeção de cloridrato de ondansetrona devem ser usadas somente uma vez e injetadas ou diluídas imediatamente após serem abertas. Qualquer solução remanescente deve ser descartada. As ampolas não devem ser autoclavadas.

Estudos de compatibilidade foram realizados com bolsas e equipos de PVC. A estabilidade é verificada usando-se bolsas PET ou frascos de vidro tipo 1.

Diluições da ondansetrona em solução de NaCl a 0,9% p/v ou em solução de glicose a 5% p/v demonstraram ser estáveis em seringas de polipropileno. Portanto, considera-se que a ondansetrona diluída com os fluidos compatíveis de infusão recomendados abaixo poderão ser estáveis em seringas de polipropileno.

Segundo as boas práticas farmacêuticas, as soluções intravenosas devem ser preparadas no momento da infusão e sob condições adequadas de assepsia.

Compatibilidade com fluidos intravenosos:

O cloridrato de ondansetrona injetável deve somente ser misturado com os líquidos de infusão recomendados. Estudos de compatibilidade têm demonstrado que a solução de cloridrato de ondansetrona injetável é estável durante sete dias em temperatura abaixo de 25°C, sob luz fluorescente ou em refrigerador, com os seguintes fluidos de infusão intravenosa:

- solução intravenosa de cloreto de sódio a 0,9% p/v;
- solução intravenosa de glicose a 5% p/v;
- solução intravenosa de manitol a 10% p/v;
- solução intravenosa de Ringer;
- solução intravenosa de cloreto de potássio a 0,3% p/v + cloreto de sódio a 0,9% p/v;
- solução intravenosa de cloreto de potássio a 0,3% p/v + glicose a 5% p/v.

Compatibilidade com outras drogas:

Fls 5300
Proc. Nº 023/2023
Ass

O cloridrato de ondansetrona injetável pode ser administrado por infusão intravenosa de 1 mg/hora, por exemplo, através de um frasco de infusão ou de uma bomba de infusão. As seguintes drogas podem ser administradas, com ondansetrona, nas concentrações de 16 a 160 µg/mL (8 mg/500 mL e 8 mg/50 mL, respectivamente, por exemplo), através de equipo em Y.

cisplatina

Concentrações de até 0,48 mg/mL (240 mg em 500 mL, por exemplo) administradas durante uma a oito horas.

fluoruracila

Concentrações de até 0,8 mg/mL (2,4 g em três litros ou 400 mg em 500 mL, por exemplo) administradas a uma velocidade de pelo menos 20 mL/h (500 mL por 24 horas). Altas concentrações de 5-fluoruracila podem causar precipitação da ondansetrona. A infusão de 5-fluoruracila pode conter até 0,045% p/v de cloreto de magnésio em adição a outros excipientes que se mostraram compatíveis.

carboplatina

Concentrações na faixa de 0,18 mg/mL a 9,9 mg/mL (90 mg em 500 mL a 990 mg em 100 mL, por exemplo) administradas durante dez minutos a uma hora.

etoposida

Concentrações na faixa de 0,144 mg/mL a 0,25 mg/mL (72 mg em 500 mL a 250 mg em 1.000 mL, por exemplo) administradas durante 30 minutos a uma hora.

ceftazidima

Doses na faixa de 250 mg a 2.000 mg reconstituídas com água estéril para injeções, como recomendado pelo produtor (2,5 mL para 250 mg e 10 mL para 2 g de ceftazidima, por exemplo), e administradas como injeção intravenosa em *bolus* durante aproximadamente cinco minutos.

ciclofosfamida

Doses na faixa de 100 mg a 1 g reconstituídas com água estéril para injeções, 5 mL por 100 mg de ciclofosfamida, 5 mL por 100 mg de ciclofosfamida, como recomendado pelo fabricante, e administradas como injeção intravenosa em *bolus* durante aproximadamente cinco minutos.

doxorrubicina

Doses na faixa de 10 mg a 100 mg reconstituídas com água estéril para injeções por 10 mg de doxorrubicina, 5 mL por 10 mg de doxorrubicina, como recomendado pelo fabricante, e administradas como injeção intravenosa em *bolus* durante aproximadamente cinco minutos.

dexametasona

Podem ser administrados 20 mg de fosfato sódico de dexametasona como injeção intravenosa lenta durante dois a cinco minutos através de equipo em Y de uma infusão, liberando-se 8 mg ou 16 mg de ondansetrona diluída em 50 mL a 100 mL de um líquido de infusão compatível durante aproximadamente 15 minutos. A compatibilidade entre o fosfato sódico de dexametasona e a ondansetrona foi demonstrada com a administração dessas drogas através do mesmo equipo, o que resultou em concentrações na faixa de 32 µg a 2,5 mg/mL de fosfato sódico de dexametasona e de 8 µg a 1 mg/mL de ondansetrona.

Posologia

– Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia e radioterapia

O potencial emetogênico do tratamento de câncer varia de acordo com as doses e combinações dos regimes de quimioterapia e radioterapia usados. A seleção do regime de dose deve ser determinada pela gravidade emetogênica.

Adultos

Fls 0301
Proc. Nº 023/2023
Ass

A dose intravenosa ou intramuscular recomendada é de 8 mg, administrada imediatamente antes do tratamento.
Para quimioterapia altamente emetogênica, uma dose intravenosa inicial máxima de 16 mg de ondansetrona infundida durante 15 minutos pode ser usada. Não deve ser administrada uma dose intravenosa única maior que 16 mg.
A eficácia de cloridrato de ondansetrona em quimioterapia altamente emetogênica pode ser aumentada pela adição de uma dose única intravenosa de 20 mg de fosfato sódico de dexametasona administrada antes da quimioterapia. Recomenda-se tratamento oral para proteger contra êmese prolongada ou retardada após as primeiras 24 horas.
Doses intravenosas maiores que 8 mg a até um máximo de 16 mg devem ser diluídas em 50 mL a 100 mL de cloreto de sódio 0,9% injetável ou dextrose 5% injetável antes da administração e infundidas por não menos que 15 minutos (ver Modo de Usar). Doses de cloridrato de ondansetrona de 8 mg ou menos não precisam ser diluídas e devem ser administradas como uma injeção intramuscular ou intravenosa lenta em não menos que 30 segundos.
A dose inicial de cloridrato de ondansetrona deve ser seguida por 2 doses adicionais intramusculares ou intravenosas de 8 mg com duas ou quatro horas de intervalo, ou por uma infusão constante de 1 mg/h por até 24 horas.

Crianças e adolescentes (de 6 meses a 17 anos de idade)
A dose em casos de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia pode ser calculada baseada na área de superfície corporal ou peso. Em estudos clínicos pediátricos, ondansetrona foi administrada através de infusão intravenosa diluída em 25 a 50 mL de solução salina ou outro fluido de infusão compatível e infudida por um período superior a 15 minutos.

- Posologia baseada em área de superfície corporal
O cloridrato de ondansetrona deve ser administrado imediatamente antes da quimioterapia em uma dose única por via intravenosa na dose de 5 mg/m^2. A dose intravenosa não deve exceder 8 mg. A dose oral pode começar doze horas depois e pode continuar por até 5 dias (tabela 1). Não deve ser excedida a dose de adultos.

Tabela 1: Dosagem baseada em área de superfície corporal para náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (idade entre 2 a 17 anos)

Área de superfície corporal	Dia 1	Dias 2 a 6
≥0,6 m^2 a ≤1,2 m^2	5 mg/m^2 por via intravenosa, mais 4 mg por via oral após 12 horas.	4 mg por via oral a cada 12 horas
> 1,2 m^2	5 ou 8 mg/ m^2 por via intravenosa, mais 8 mg por via oral após 12 horas.	8 mg por via oral a cada 12 horas

- Posologia baseada por peso corporal
O cloridrato de ondansetrona deve ser administrado imediatamente antes da quimioterapia em uma dose única intravenosa de 0,15 mg/kg. A dose intravenosa não deve exceder 8 mg. No dia 1, duas doses adicionais por via intravenosa podem ser dadas com intervalos de 4 horas. A administração por via oral pode começar doze horas mais tarde e pode continuar por até 5 dias (tabela 2). Não deve ser excedida a dose de adultos.

Tabela 2: Posologia baseada em peso corporal para náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (idade entre 2 a 17 anos)

Peso corporal	Dia 1	Dias 2 a 6
> 10 kg	Até 3 doses de 0,15 mg/kg por via intravenosa a cada 4h	4 mg por via oral a cada 12 horas

Fls 8302
Proc. Nº 023/2023
Ass

Idosos

Em pacientes com idade a partir de 65 anos, todas as doses intravenosas devem ser diluídas e infundidas durante 15 minutos e, se repetidas, deve ser dado um intervalo de não menos que quatro horas.

Em pacientes de 65 a 74 anos de idade, a dose intravenosa inicial de cloridrato de ondansetrona 8 mg ou 16 mg, infundidas durante 15 minutos, deve ser seguida por duas doses de 8 mg infundidas durante 15 minutos, após intervalo de não menos que 4 horas.

Em pacientes de 75 anos de idade ou mais, a dose inicial intravenosa de cloridrato de ondansetrona não deve exceder 8 mg infundidas durante 15 minutos. A dose inical de 8 mg deve ser seguida por duas doses de 8 mg, infundidas durante 15 minutos e após um intervalo de não menos que 4 horas (ver População especial de pacientes – Idosos).

Pacientes com insuficiência renal

Não é necessária nenhuma alteração da via de administração, da dose diária nem da frequência de dose.

Pacientes com insuficiência hepática

O *clearance* de cloridrato de ondansetrona é significativamente reduzido e a meia-vida plasmática significativamente prolongada em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. Para esses pacientes, a dose total diária, por via intravenosa ou oral, não deve exceder 8 mg.

Pacientes com deficiência do metabolismo de esparteína / debrisoquina

A meia-vida de eliminação da ondansetrona não é alterada em indivíduos que têm deficiência do metabolismo de esparteína e debrisoquina. Consequentemente, em tais pacientes, doses repetidas não provocarão níveis diferentes de exposição a droga dos que ocorrem na população em geral. Não é necessário alterar a dosagem diária nem a frequência de dose.

- Náuseas e vômitos pós-operatórios

Adultos

Para prevenção de náuseas e vômitos pós-operatórios, recomenda-se usar cloridrato de ondansetrona em dose única de 4 mg, que pode ser administrada através de injeção intramuscular ou intravenosa lenta na indução da anestesia.

Para tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios já estabelecidos, recomenda-se uma dose única de 4 mg administrada através de injeção intramuscular ou intravenosa lenta.

Crianças e adolescentes (de 1 mês a 17 anos de idade)

Para prevenção e tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios em pacientes pediátricos submetidos a cirurgia sob anestesia geral, pode-se administrar ondansetrona através de injeção intravenosa lenta na dose de 0,1 mg/kg, até o máximo de 4 mg, antes, durante ou depois da indução da anestesia ou ainda após a cirurgia.

Idosos

Existem poucos estudos com o uso de cloridrato de ondansetrona na prevenção e no tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios em pessoas idosas, entretanto cloridrato de ondansetrona é bem tolerado por pacientes acima de 65 anos de idade submetidos a quimioterapia.

Pacientes com insuficiência renal

Não é necessária nenhuma alteração da via de administração, da dose diária nem da frequência de dose.

Pacientes com insuficiência hepática

Fls 8303
Proc. Nº 023/2023
Ass

O *clearance* de cloridrato de ondansetrona é significativamente reduzido e a meia-vida plasmática significativamente prolongada em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. Para esses pacientes, a dose total diária, por via intravenosa ou oral, não deve exceder 8 mg. Recomenda-se, portanto, a administração parenteral ou oral.

Pacientes com deficiência do metabolismo de esparteína/debrisoquina

A meia-vida de eliminação da ondansetrona não é alterada em indivíduos que têm deficiência do metabolismo de esparteína e debrisoquina. Consequentemente, em tais pacientes, doses repetidas não provocarão níveis diferentes de exposição à droga dos que ocorrem na população em geral. Não é necessário alterar a dosagem diária nem a frequência de dose.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos muito comuns, comuns e incomuns são determinados geralmente a partir de dados de estudos clínicos. A incidência no grupo placebo foi levada em consideração. Os eventos raros e muito raros são determinados a partir de dados espontâneos pós- comercialização. As frequências seguintes são estimadas na dose padrão recomendada para cloridrato de ondansetrona de acordo com indicação e formulação.

Reação muito comum (> 1/10): cefaleia.

Reações comuns (>1/100 e < 1/10): sensação de calor ou rubor; constipação; reações no local da injeção intravenosa.

Reações incomuns (>1/1.000 e < 1/100): convulsão; transtornos do movimento (inclusive distúrbios extrapiramidais, tais como crises oculógiras, reações distônicas e discinesia, observados sem evidências definitivas de persistência de sequelas clínicas); arritmias; dor torácica, com ou sem depressão do segmento ST; bradicardia; hipotensão; soluços; aumento assintomático de testes funcionais hepáticos (essas reações foram observadas em pacientes submetidos à quimioterapia com cisplatina).

Reações raras (>1/10.000 e < 1/1.000): reações de hipersensibilidade imediata, às vezes grave, inclusive anafilaxia; tontura predominantemente durante a administração intravenosa rápida; distúrbios visuais passageiros (como visão turva), predominantemente durante a administração intravenosa; prolongamento do intervalo QT (incluindo *Torsades de Pointes*).

Reações muito raras (< 1/10.000): cegueira passageira, predominantemente durante a administração intravenosa; erupção cutânea tóxica, incluindo necrólise epidérmica tóxica.

A maior parte dos casos de cegueira relatados foi resolvida em até 20 minutos. A maioria dos pacientes recebeu agentes quimioterápicos, inclusive cisplatina. Alguns casos de cegueira passageira foram relatados como de origem cortical.

Reações adversas a medicamentos de notificações espontâneas e casos da literatura (frequência desconhecida)

As seguintes reações adversas a medicamentos foram derivadas da experiência pós-comercialização com cloridrato de ondansetrona através relatos espontâneos e casos da literatura. Como essas reações são relatadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança sua frequência, que é, portanto, categorizada como desconhecida. As reações adversas ao medicamento estão listadas de acordo com as classes de sistema de órgãos do MedDRa.

• **Distúrbios cardíacos:** isquemia miocárdica.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

A experiência com casos de superdosagem da ondansetrona é limitada. Na maioria deles, os sintomas são muito similares aos relatados acerca dos pacientes que recebem doses recomendadas (ver Reações adversas). A ondansetrona prolonga o intervalo QT de maneira dose dependente. O monitoramento por ECG é recomendado em casos de superdosagem. Têm sido relatados casos de síndrome serotoninérgica em crianças pequenas após superdosagem por via oral.

Fls 8304
Proc. Nº 023/2023
Ass

Tratamento

Não existe antídoto específico contra a ondansetrona. Dessa forma, em casos de superdose, recomenda-se conduzir terapias sintomáticas e de suporte apropriadas. O uso de ipecacuanha para tratar a superdosagem de ondansetrona não é recomendável, uma vez que é pouco provável que se obtenha resposta satisfatória em razão da própria ação antiemética de cloridrato de ondansetrona.

Tratamentos adicionais devem ser clinicamente indicados ou recomendados por centros de toxicologia, quando houver.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0387.0058

Farmacêutica Responsável: Cristal Mel Guerra e Silva
CRF – MG n° 26.287

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

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR: 0800-7045144

USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/10/2013	0894041/13-0	10459 - GENÉRICO – Inclusão inicial de Texto de Bula- RDC 60/12	———	———	———	———	NA	VP/VPS	TODAS
07/10/2015	08907741/59	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	———	———	———	———	Adequação da bula conforme RDC 47, de 08 de setembro de 2009 em harmonização à bula padrão	VP/VPS	TODAS
							aprovada pela Anvisa em 13/07/2015; Alteração dos Dizeres Legais.		
15/05/2018	0388286/18-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	———	———	———	———	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 24/07/2017.	VP/VPS	TODAS
21/05/2019	0449264/19-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	———	———	———	———	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 30/10/2018.	VP/VPS	TODAS

Fls 8305
Proc. Nº 025/2023
Ass

26/08/2020	2880097/20-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	———	———	———	———	Apresentações 5. Advertências e precauções Posologia e modo de usar Reações adversas	VPS	TODAS
10/12/2020	4371513/20-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	10/12/2020	4371513/20-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	10/12/2020	Alteração no item 9. Reações Adversas	VP/VPS	TODAS
26/03/2021	1167452/21-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	———	———	———	———	Alteração dos Dizeres Legais	VP/VPS	TODAS
06/07/2021	*Será gerado após peticionamento	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	06/07/2021	*Será gerado após peticionamento	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	06/07/2021	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 08/04/2021	VP/VPS	TODAS

Fls 8306
Proc. Nº 025/2023
Ass

Fls 8307
Proc. Nº 023/2023
Ass

Eurofarma

oxacilina sódica

Bula para profissional da saúde

Pó para solução injetável

500 mg

Fls 8308
Proc. Nº 0231/2023
Ass

Eurofarma

oxacilina sódica

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

Pó para solução injetável

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES:

Embalagem contendo 50 frascos-ampola acompanhados de 50 ampolas de diluente com 5 mL.

USO INTRAVENOSO E INTRAMUSCULAR
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Composição:
Cada frasco-ampola contém:
oxacilina (na forma de oxacilina sódica) ..... 500 mg*

Cada ampola de diluente contém:
água para injetáveis q.s.p.....5 mL

*Cada 1,05 de oxacilina sódica equivale a 1,00 mg de oxacilina base.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
A oxacilina sódica é indicada no tratamento de infecções por estafilococos produtores de penicilinase sensíveis ao fármaco..
Estudos bacteriológicos deverão ser realizados inicialmente para se determinar os microrganismos causadores e sua sensibilidade à oxacilina.
Oxacilina sódica pode ser usada antes da avaliação dos resultados dos testes laboratoriais para se iniciar a terapia em pacientes com suspeita de infecção estafilocócica (estafilococos produtores de penicilinase).
Oxacilina sódica deve ser usada somente em infecções causadas por estafilococos produtores de penicilinase. Não deve ser administrada em infecções causadas por microrganismos suscetíveis à penicilina G.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Abrams e cols. randomizaram 37 usuários de droga endovenosa, dos quais 20 apresentavam endocardite infecciosa aguda e subaguda do coração direito necessitando terapia com uma penicilina resistente à penicilinase (oxacilina). Dez pacientes foram randomizados para receber monoterapia com oxacilina (12 g/dia) durante quatro semanas e 10 pacientes foram randomizados para receber terapia combinada com oxacilina e gentamicina (80 mg a cada 8 h) nas primeiras duas semanas. A terapia combinada com a gentamicina foi tão efetiva quanto a monoterapia com oxacilina por quatro semanas, não tendo ocorrido ausência de resposta clínica ou microbiológica em nenhum dos grupos (RR 1,0, IC 95% 0,02–45, 64) [1].
As diretrizes baseadas em evidências do *American Heart Association* para o diagnóstico e tratamento da endocardite infecciosa recomendam o uso da oxacilina em infusão intermitente (dose diária total de 12 gramas administrada a cada 4 ou 6 horas) por até 6 semanas quando o agente etiológico for *Staphylococcus aureus* sensível a meticilina [2].
O uso consagrado da oxacilina no tratamento das infecções em pele e tecidos moles (Outros transtornos dos tecidos moles, não classificados em outra parte) pode ser demonstrado pelas recomendações para uso deste antimicrobiano nas Diretrizes para o Manejo de Infecções de Pele e Tecidos Moles elaborada pela *Infectious Diseases Society of America*, no qual o uso da oxacilina é recomendado para o tratamento do impetigo e das infecções de pele, fascia e músculo que cursam com necrose e nas quais o agente etiológico for *Staphylococcus aureus* sensível a meticilina [3].

Versão 03- esta versão altera a Versão 02

Fls 8309
Proc. Nº 023/2023
Ass

Wynn e cols conduziram uma análise retropectiva de 1.515 pacientes portadores de infecções por *Staphylococcus aureus* sensível a meticilina que foram tratados com monoterapia com antimicrobianos administrados por via parenteral. A avaliação de eficácia foi possível de ser realizada em 1.252 pacientes. As condições clínicas avaliadas foram: Infecção pós-traumática de ferimento (n=331), infecções em pele e tecidos moles (Outros transtornos dos tecidos moles, não classificados em outra parte; n=273), osteomielite aguda hematogênica (n=165) artrite piogênica (n=153), bacteremia (n= 100), osteomielite crônica (n=94), infecções em próteses articulares (Infecção e reação inflamatória devidas à prótese articular interna; n=52), endocardite aguda não especificada (n=30), discite (n=30) e infecções em cateteres (n=24). Os seis antibióticos mais frequentemente utilizados (ceftriaxona, cefazolina, vancomicina, oxacilina, nafcilina e clindamicina) apresentaram resultados equivalentes nos resultados de eficácia [4].

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Oxacilina sódica é uma penicilina semi-sintética, ácido-resistente e penicilinase resistente. Cada grama de oxacilina sódica injetável contém aproximadamente 2,5 mEq de sódio.

- **Farmacocinética**

A oxacilina é rapidamente absorvida após injeção intramuscular. Os picos séricos de oxacilina são atingidos aproximadamente 30 minutos após a administração. Após injeção intramuscular de uma dose única de 250 mg ou 500 mg de oxacilina em adultos saudáveis, os picos médios de concentração sérica são 5,3 e 10,9 µg/mL, respectivamente.

A oxacilina se liga às proteínas séricas em uma taxa de 89% a 94%, principalmente à albumina. A oxacilina é distribuída para os líquidos sinovial, pleural e pericárdico, bile, escarrro, pulmões e ossos. Após a administração das doses comumente utilizadas, concentrações insignificantes de oxacilina são alcançadas nos fluídos cérebro-espinhal e ascítico.

A meia-vida sérica de oxacilina em adultos com função renal normal é de 0,3 a 0,8 horas. A oxacilina é parcialmente metabolizada em metabólitos microbiologicamente ativos e inativos. A oxacilina e seus metabólitos são rapidamente excretados na urina por secreção tubular e filtração glomerular. A oxacilina também é excretada na bile. A oxacilina não é dialisável.

- **Microbiologia**

As penicilinas penicilinase-resistentes exercem uma ação bactericida contra microorganismos sensíveis durante a multiplicação ativa. Todas as penicilinas inibem a biossíntese da parede celular bacteriana, o que determina a lise bacteriana.

A oxacilina é ativa contra a maioria dos cocos gram-positivos, incluindo os estreptococos beta-hemolíticos, pneumococos e estafilococos não-produtores de penicilinase. Devido à sua resistência à enzima penicilinase, a oxacilina é ativa também contra estafilococos produtores de penicilinase.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso deste medicamento é contraindicado em caso de hipersensibilidade conhecida à oxacilina sódica ou a qualquer outra penicilina.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- **Advertências**

Reações anafiláticas graves e ocasionalmente fatais podem ocorrer em pacientes tratados com penicilina, especialmente em pacientes com história de hipersensibilidade à betalactâmicos, de sensibilidade a múltiplos alérgenos ou em pacientes que já apresentaram reações mediadas por IgE (por exemplo, anafilaxia, edema angioneurótico e urticária). Deve-se usar com cautela em pacientes asmáticos.

Reações anafiláticas sérias requerem tratamento de emergência imediato.

- **Precauções**

Como com qualquer penicilina, uma investigação cuidadosa sobre a sensibilidade ou reações alérgicas a penicilinas, cefalosporinas ou outros alérgenos, deve ser realizada antes da prescrição deste produto.

Fls 8310
Proc. Nº 023/2023
Ass

Há evidências clínicas e laboratoriais de sensibilidade cruzada entre antibióticos beta-lactâmicos bicíclicos, incluindo as penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas, 1-oxa-lactâmicos e carbapenêmicos. Se ocorrer uma reação alérgica durante a terapia, o fármaco deve ser descontinuado e medidas apropriadas devem ser tomadas.
O uso de antibióticos pode resultar no supercrescimento de microrganismos insensíveis. Caso ocorra uma superinfecção, deve-se iniciar tratamento apropriado e a descontinuação da droga deve ser considerada.
Tem sido relatada colite pseudomembranosa (Enterocolite devido a *Clostridium difficile*) com praticamente todos agentes antibacterianos, que pode variar de moderado a grave, com risco de vida. Portanto, é importante considerar este diagnóstico em pacientes que apresentam diarreia após a administração de agentes antimicrobianos. Medidas terapêuticas devem ser tomadas após o estabelecimento do diagnóstico.
Estudos bacteriológicos devem ser realizados para determinar os microrganismos causadores e sua sensibilidade às penicilinas penicilinase resistentes. No tratamento de infecções suspeitas por estafilococos, a terapia deve ser alternada para outro agente ativo caso o teste de cultura seja insuficiente para demonstrar a presença de estafilococos.
Deverão ser avaliadas periodicamente as funções renal, hepática e hematopoiética durante terapia prolongada com oxacilina sódica.
Hemocultura e contagem de leucócitos com diferencial devem ser obtidas antes do início da terapia e pelo menos uma vez por semana durante o tratamento com oxacilina sódica.
Deverá ser realizada urinálise periódica, determinações da uréia e creatinina séricas, concentrações de aspartato aminotransferase (AST) e alanino aminotransferase (ALT) durante a terapia com oxacilina sódica. Deve-se considerar possíveis alterações na dosagem se estes valores estiverem muito elevados.

Carcinogênese, mutagênese e fertilidade.
Não existem estudos de longo prazo conduzidos em animais com este fármaco.

Uso durante a Gravidez
Categoria de Risco B
Estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas não foram realizados estudos controlados em mulheres grávidas. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**
A segurança durante a gravidez não foi estabelecida. Os estudos de reprodução realizados em camundongos, ratos e coelhos não revelaram evidência de redução da fertilidade ou dano ao feto, devido às penicilinas penicilinase-resistentes. Embora a experiência com penicilinas durante a gravidez em seres humanos não tenha mostrado evidência conclusiva dos efeitos adversos sobre o feto, estudos adequados ou bem controlados não foram realizados para excluir esta possibilidade. Visto que os estudos de reprodução animal nem sempre refletem a resposta em seres humanos, este fármaco somente deverá ser usado durante a gravidez quando estritamente necessário.

Uso durante a lactação
A oxacilina é distribuída no leite humano. Portanto, a administração de oxacilina em mulheres lactantes deve ser exercida com cautela.
Uso pediátrico
Devido ao desenvolvimento incompleto da função renal nos recém-nascidos, as penicilinas penicilinase-resistentes (especialmente a meticilina) podem não ser completamente excretadas, resultando em níveis sanguíneos anormalmente altos. Nestes pacientes é aconselhável a determinação freqüente dos níveis sangüíneos e o ajuste da dosagem é necessário.
Todos os recém-nascidos tratados com penicilinas devem ser cuidadosamente monitorados para evidências clínico-laboratoriais de efeitos tóxicos ou adversos (vide item **Posologia**).
Uso em pacientes com insuficiência renal
É recomendável o ajuste de dose em pacientes com *clearance* de creatinina < 10 mL/minuto (vide item **Posologia**).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Fls 8311
Proc. Nº 023/2023
Ass

A probenecida aumenta e prolonga os níveis séricos de penicilina. A administração concomitante de probenecida com penicilinas reduz o grau de excreção pela inibição competitiva da secreção tubular renal de penicilina.
Aminoglicosídeos e penicilinas são fisicamente e/ou quimicamente incompatíveis e podem inativar um ao outro *in vitro*. *In vitro* a mistura de penicilina penicilinase-resistente e aminoglicosídeos deve ser evitada durante uma terapia concomitante, e os fármacos devem ser administrados separadamente. A penicilina pode inativar os aminoglicosídeos nas amostras de soro *in vitro* dos pacientes recebendo ambos os fármacos, o que pode produzir resultados erroneamente diminuídos de dosagens séricas de aminoglicosídeos nas amostras de soro.
Como os demais antibióticos, não é aconselhável a administração concomitante com bebida alcoólica.
O ácido fusídico pode diminuir a eficácia terapêutica das penicilinas. As penicilinas podem diminuir a excreção de metotrexato e as concentrações séricas dos metabólitos ativos do micofenolato. Este último efeito parece resultar da recirculação enterohepática diminuída. Os derivados de tetraciclina podem diminuir os efeitos terapêuticos das penicilinas. Agentes uricosúricos podem diminuir a excreção de penicilinas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o medicamento à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da umidade.
A solução reconstituída com água para injetáveis ou soro fisiológico é estável por 3 (três) dias à temperatura ambiente (15°C a 30°C) ou por 7 (sete) dias sob refrigeração (2°C a 8°C).
Nos casos de infusão intravenosa, após diluição com soro fisiológico, glicose 5%, soro glicofisiológico ou solução de ringer lactato a solução se mantém estável por até 6 horas quando mantida à temperatura ambiente (15°C a 30°C).
O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes da reconstituição o produto apresenta-se como um pó branco ou levemente amarelado. Após reconstituição torna-se uma solução límpida, transparente, livre de partículas.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Estudos bacteriológicos devem ser realizados para determinar os microrganismos causadores e sua sensibilidade às penicilinas penicilinase resistentes. A duração da terapia varia de acordo com o tipo e com a gravidade das infecções como também de acordo com as condições do paciente. Portanto, esta deve ser determinada de acordo com a resposta clínica e bacteriológica do paciente. A terapia deve ser continuada durante pelo menos 48 horas após o paciente tornar-se afebril, assintomático e possuir culturas negativas. Nas infecções graves produzidas por estafilococos, a terapia com penicilina penicilinase resistente deve ser continuada por pelo menos 14 dias. O tratamento da endocardite aguda e da osteomielite podem requerer uma terapia de longa duração.

- **Para infecções agudas das vias aéreas superiores leves a moderadas e infecções localizadas da pele e tecidos moles (outros transtornos dos tecidos moles, não classificados em outra parte):**

Adultos e crianças pesando 40 kg ou mais: 250 a 500 mg, cada 4 a 6 horas, IM ou EV.
Crianças pesando menos de 40 kg: 50 mg/kg/dia em doses igualmente divididas a cada 6 horas, IM ou EV.
NOTA – Os dados de absorção e excreção indicam que as doses de 25 mg/kg/dia proporcionam níveis terapêuticos adequados para prematuros e neonatos.

- **Para infecções mais graves, tais como as infecções agudas das vias aéreas inferiores ou septicemias por *Staphylococcus aureus*:**

Adultos e crianças pesando 40 kg ou mais: 1 g ou mais a cada 4 a 6 horas, IM ou EV.

Fls 8312
Proc. Nº 02[illegible]/2023
Ass.

Crianças pesando menos de 40 kg: 100 mg/kg/dia ou mais, em doses igualmente divididas a cada 4 a 6 horas.

- **Para endocardite aguda:** 2 g a cada 4 horas, IV.

Insuficiência renal

O ajuste da dosagem, geralmente, não é necessário em pacientes com insuficiência renal. No entanto recomenda-se utilizar o limite inferior da dose preconizada.

Modo de Uso

- **Para uso intramuscular**

Adicionar 2,7 mL de água para injetáveis ao frasco de 500 mg. Agitar bem até obter uma solução límpida. Após reconstituição, o frasco conterá 250 mg de fármaco ativo por 1,5 mL de solução. A solução reconstituída com água para injetáveis é estável durante três dias à temperatura ambiente (15°C a 30°C) ou durante uma semana sob refrigeração (2°C a 8°C). As injeções intramusculares devem ser aplicadas profundamente em um músculo grande como o glúteo maior e deve-se ter cautela durante a aplicação para evitar lesão no nervo ciático.

- **Para uso intravenoso direto**

Usar água para injetáveis ou soro fisiológico . Adicionar 5 mL ao frasco-ampola de 500 mg. Retirar o conteúdo total e administrar lentamente, durante um período de aproximadamente 10 minutos. A solução reconstituída com água para injetáveis ou soro fisiológico é estável durante três dias à temperatura ambiente (15°C a 30°C) ou durante uma semana sob refrigeração (2°C a 8°C).
Na administração intravenosa, particularmente em pacientes idosos, deve-se ter cautela durante a aplicação devido à possibilidade de ocorrer tromboflebite.
ATENÇÃO - a administração muito rápida pode causar crises convulsivas.

- **Para administração por infusão intravenosa**

Reconstituir como indicado anteriormente (para uso intravenoso direto) antes de diluir com uma das seguintes soluções para infusão intravenosa: soro fisiológico, glicose 5%, soro glicofisiológico 5% ou solução de Ringer lactato. Estudos de estabilidade demonstram que o medicamento diluído com estas soluções se mantém estável por até 6 horas quando mantido à temperatura ambiente (15°C a 30°C).

A concentração do antibiótico deverá encontrar-se no intervalo de 0,5 a 2 mg/mL. A concentração do fármaco, a taxa e o volume da infusão deverão ser ajustados de forma que a dose total de oxacilina seja administrada antes que este fármaco perca sua estabilidade na solução em uso. Oxacilina sódica não deve ser misturada com aminoglicosídeos na seringa, no fluído para infusão intravenosa ou administração em série devido à inativação mútua e perda da atividade antibacteriana que pode ocorrer. É aconselhável administrar estes antibióticos separadamente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Hipersensibilidade – clinicamente, observam-se dois tipos de reações alérgicas à penicilina: imediatas e retardadas.
As reações imediatas ocorrem normalmente dentro de 20 minutos após a administração e em termos de gravidade vão desde urticária e prurido até edema angioneurótico, espasmo da laringe, broncoespasmo, hipotensão, choque anafilático e óbito. Tais reações anafiláticas imediatas são muito raras. Outro tipo de reação imediata pode ocorrer 20 minutos a 48 horas após a administração e inclui urticária, prurido e febre. Ainda que ocasionalmente ocorra edema da laringe, espasmo da laringe e hipotensão, a fatalidade é rara.
As reações alérgicas retardadas na terapia com penicilina ocorrem comumente após 48 horas e às vezes até duas a quatro semanas após o início da terapia. As manifestações deste tipo de reação incluem sintomas gerais (por exemplo: febre, mal estar, fadiga, urticária, mialgia, artralgia, dor abdominal) e várias erupções cutâneas.
Gastrintestinais – podem ocorrer náuseas, vômitos, diarreia (alteração do hábito intestinal), estomatite, língua vilosa nigra (doença da língua, sem outras especificações) e outros sintomas gastrointestinais.

8313
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Eurofarma

Raramente tem sido relatada a associação de colite pseudomembranosa (Enterocolite devido a *Clostridium difficile*) com penicilina penicilinase-resistente.
Neurológicas – sintomas neurológicos similares àqueles observados com a penicilina G (ex: letargia, confusão (desorientação não especificada), contração muscular (outros sintomas e sinais relativos ao sistema nervoso e ao osteomuscular) e mioclonia. Convulsões (outras convulsões e as não especificadas) podem ocorrer com grandes doses intravenosas de penicilinas penicilinase-resistentes, especialmente em pacientes com insuficiência renal.
Renais - danos aos túbulos renais e nefrite intersticial têm sido associados à administração de meticilina sódica e infrequentemente à administração de nafcilina, oxacilina, cloxacilina e dicloxacilina. As manifestações desta reação incluem erupção cutânea (erupções cutâneas localizadas devidas a drogas e medicamentos), febre, eosinofilia, hematúria, proteinúria e insuficiência renal. A nefropatia não parece estar relacionada com a dose e geralmente é reversível com a interrupção da terapia.
Hematológicas – eosinofilia, anemia hemolítica adquirida, agranulocitose, neutropenia, e hipoplasia medular têm sido associadas ao uso de penicilina penicilinase-resistentes.
Hepáticas – hepatotoxicidade, caracterizada por febre, náuseas e vômitos, em conjunto com testes de função hepática anormais, principalmente níveis elevados de aspartato aminotransferase (AST), tem sido associada ao uso de penicilina penicilinase-resistente.
Tem sido relatado aumento transitório assintomático nas concentrações séricas de fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase (AST) e alanino aminotransferase (ALT) (anormalidades dos níveis de enzimas séricas).

Os eventos adversos da oxacilina são apresentados em ordem de frequência decrescente a seguir:
Comuns, > 1/100 e < 1/10 (> 1% e < 10%): eritema, doença hepática induzida por droga, flebite e tromboflebite (no sítio de infusão);
Incomuns, > 1/1.000 e < 1/100 (> 0,1% e < 1%): Enterocolite devida a *Clostridium difficile*, teste de Coombs positivo sem anemia hemolítica (Outros achados imunológicos especificados anormais no soro), febre.
Raros, > 1/10.000 e < 1.000 (> 0,01% e < 0,1%): Reação anafilática, anemia hemolítica adquirida, trombocitopenia secundária, leucopenia (Transtorno não especificado dos glóbulos brancos), nefrite intersticial.

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 sintomas que caracterizam a superdose de penicilina (intoxicação por penicilinas) são: agitação e inquietação, alucinações (não especificadas), tremor (não especificado), encefalopatia (encefalopatia tóxica), confusão (desorientação não especificada) e convulsões (outras convulsões e as não especificadas). Distúrbio eletrolítico pode ocorrer se a preparação contiver sais de potássio ou sódio, especialmente em pacientes com insuficiência renal. Os pacientes devem receber terapia de suporte e tratamento sintomático. A hemodiálise pode auxiliar na remoção do fármaco da corrente sanguínea.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

M.S.: 1.0043.0713

Farm. Resp.: Dra. Sônia Albano Badaró – CRF-SP 19.258

Registrado por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Av. Vereador José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP
CNPJ: 61.190.096/0001-92
Indústria Brasileira

Fabricado por:

Versão 03- esta versão altera a Versão 02

8314
Fls
Proc. Nº 02[illegible]/2023
Ass

Eurofarma

Momenta Farmacêutica Ltda
Rua Enéas Luis Carlos Barbanti, 216 – São Paulo – SP

LOGO CENTRAL DE ATENDIMENTO EUROFARMA COM TEL 0800 704 3876.

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

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 04/06/2013.

Referências bibliográficas

[1] Abrams B, Sklaver A, Hoffman T et al. Single or combination therapy of staphylococcal endocarditis in intravenous drug abusers. Ann Intern Med 1979; 90: 789–91 apud Yung D, Kottachchi D, Neupane B, Haider S, Loeb M. Antimicrobials for right-sided endocarditis in intravenous drug users: a systematic review. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2007; 60: 921–928

[2]Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, Ferrieri P, Gerber MA, Tani LY, Gewitz MH, Tong DC, Steckelberg JM, Baltimore RS, Shulman ST, Burns JC, Falace DA, Newburger JW, Pallasch TJ, Takahashi M, Taubert KA; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; American Heart Association; Infectious Diseases Society of America. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. Circulation 2005; 111: 394-434.

[3] Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan EL, Montoya JG, Wade JC; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. Clin Infect Dis.; 2005;41:1373-406. .

[4] Wynn M, Dalovisio JR, Tice AD, Jiang X. Evaluation of the Efficacy and Safety of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy for Infections With Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus. Southern Medical Association 2005;98: 590-5.

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 8315
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Pamergan®

cloridrato de prometazina

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Comprimido revestido

25 mg

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

Fls 8316
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 8317
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 8318
Proc. Nº 025/2023
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 8319
Proc. Nº 02[illegible]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 8320
Proc. Nº 025/2023
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 8321
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 8322
Proc. Nº 0[illegible]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

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 8323
Proc. Nº [illegible]/2023
Ass

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 8324
Doc. 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	251187116-4	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 8325
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 8326
Proc. Nº 023/2023
Ass

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 8327
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 8328
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 8329
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.

Fls 8330
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 8331
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 3332
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 8333
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 8334
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 8335
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. 8336
Proc. Nº 0123/2023
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. 3337
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. 3338
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Fls 8339
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 8340
Proc. Nº 023/2023
Ass

União Química
farmacêutica nacional S/A

NORMASTIG®

(metilsulfato de neostigmina)

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Solução Injetável

0,5 mg/mL

Fls 8341
Proc. Nº 023/2023
Ass

NORMASTIG®
metilsulfato de neostigmina

União Química
farmacêutica nacional S/A

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Solução injetável 0,5 mg/mL: embalagem com 50 ampolas de 1mL.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

USO INTRAVENOSO/INTRAMUSCULAR/SUBCUTÂNEO

COMPOSIÇÃO:
Cada mL contém:
metilsulfato de neostigmina.....0,5 mg
Veículo: cloreto de sódio, fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES AO TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Constipação atônica, meteorismo (por exemplo, antes do exame radiológico); atonia intestinal pós-operatória e retenção urinária; *miastenia gravis* pseudoparalítica; antagonista dos curarizantes (para neutralizar o efeito miorrelaxante do curare e dos preparados do mesmo tipo).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Foram estudados 21 pacientes com pseudo-obstrução aguda do cólon. 11 pacientes receberam 2 mg de neostigmina por via intravenosa e 10 pacientes receberam placebo (solução salina). Dez dos 11 pacientes que receberam neostigmina tiveram pronta descompressão do cólon, enquanto que nenhum dos 10 pacientes que receberam placebo (P <0,001). O tempo médio de resposta foi 4 minutos (variando de 3 a 30).

Referência bibliográfica
N Engl J Med 341(3):137-41, 1999. ''NEOSTIGMINE FOR THE TREATMENT OF ACUTE COLONIC PSEUDO-OBSTRUCTION''. PONEC RJ, SAUNDERS MD, KIMMEY MB.

3. CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS
NORMASTIG pertence a um grupo de medicamentos chamados vagotônicos ou colinérgicos. Este produto está particularmente indicado em várias doenças que atingem os músculos ou mesmo como antagonista de outras drogas que levam ao relaxamento muscular excessivo.
As propriedades colinérgicas de NORMASTIG estão baseadas em seu efeito inibidor da colinesterase, o que estabiliza a acetilcolina, cuja ação é, desta forma, reforçada e prolongada. Ao nível dos sistemas digestivo e geniturinário, assim como outros órgãos com musculatura lisa, NORMASTIG provoca contrações e aumento do peristaltismo. NORMASTIG neutraliza o bloqueio neuromuscular induzido pelos miorrelaxantes do curare e dos preparados do mesmo tipo (i.e., não despolarizantes), porém interage sinergisticamente com miorrelaxantes despolarizantes.
Farmacocinética
Distribuição: NORMASTIG é rapidamente distribuído no espaço extracelular após a injeção intravenosa. O pico da atividade farmacológica é geralmente alcançado em 7 a 15 minutos após a administração intravenosa. O volume aparente de distribuição é 0,5 a 1 L/kg.
Metabolismo: NORMASTIG é metabolizado principalmente para 3-hidroxifenil-trimetilamônio e vários compostos não identificados.
Eliminação: A meia-vida de eliminação de NORMASTIG varia marcadamente, sendo de aproximadamente 1 hora. NORMASTIG é eliminado por mecanismos renais e extrarrenais, 60 a 80% da dose é eliminada em 24 horas na urina, como NORMASTIG inalterado ou na forma de metabólitos.

4. CONTRAINDICAÇÕES
NORMASTIG está contraindicado a pacientes com obstrução intestinal mecânica ou do trato urinário, bem como nos casos de conhecida hipersensibilidade à droga. NORMASTIG não deve ser administrado em associação com os miorrelaxantes despolarizantes, como o suxametônio.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Precauções
NORMASTIG deve ser administrado com cautela a pacientes com bradicardia, asma brônquica ou *diabetes mellitus* e após cirurgia gastrointestinal. A não obtenção de resposta terapêutica desejada com NORMASTIG pode ser devido a superdosagem (ver item "10.Superdose").
Não foram realizados estudos sobre a ação do metilsulfato de neostigmina (princípio ativo do NORMASTIG) na gravidez, seja em seres humanos, seja em animais de experimentação. Portanto, deve ser observado o princípio médico de não se administrar medicamentos durante a gravidez e a lactantes, a não ser em casos de extrema necessidade e, mesmo assim, utilizando dose bem ajustada e sob observação médica. Desconhece-se, até o momento, se NORMASTIG é excretado pelo leite materno.

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

Os estudos farmacocinéticos indicam que não existem diferenças significativas das concentrações séricas entre pacientes jovens e idosos após administração injetável de dosagens terapêuticas.

Fls 8342
Proc. Nº 023/2023
Ass_

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
NORMASTIG antagoniza os efeitos dos relaxantes musculares não-despolarizantes do grupo do curare. A atropina age contrariamente às reações colinérgicas do NORMASTIG, principalmente bradicardia e hipersecreção.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO
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 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: líquido límpido, incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
- Dosagem padrão
Constipação atônica, meteorismo (por ex., antes do exame radiológico)
Adultos: 1/2 a 1 ampola de 1 mL (0,25 - 0,5 mg) por via subcutânea ou intramuscular.
Crianças:1/4 a 1/2 ampola de 1 mL (0,125 - 0,25 mg) por via subcutânea ou intramuscular. É recomendável administrar um enema de glicerina 10% 50 mL ou enema salino 10% 20 mL, durante 30 minutos e após a injeção de NORMASTIG (metilsulfato de neostigmina).

Atonia intestinal pós-operatória e retenção urinária
Profilaxia: 1/2 ampola de 1 mL (0,25 mg) por via subcutânea ou intramuscular imediatamente após a cirurgia; repetir esta dose cada 4 a 6 horas, caso necessário.
Tratamento
Adultos: 1 ampola de 1 mL (0,5 mg) por via subcutânea, intramuscular ou por via intravenosa muito lentamente; repetir esta dose cada 4 a 5 horas, caso necessário.
Crianças: 1/4 a 1/2 ampola de 1 mL (0,125 - 0,25 mg) por via subcutânea ou intramuscular.

Miastenia gravis **pseudoparalítica**
A dosagem deve ser ajustada de acordo com o grau de paralisia. Pode ser necessária a associação com o brometo de piridostigmina.

Antagonista dos curarizantes (para neutralizar os efeitos miorrelaxantes do curare e dos preparados do mesmo tipo, relaxantes musculares não despolarizantes)
1 - 5 mg por via intramuscular e/ou por via intravenosa e, eventualmente com 0,4 - 1,2 mg de sulfato de atropina para reduzir os efeitos adversos colinérgicos, tais como bradicardia e hipersecreção. As doses acima citadas não devem ser excedidas nem mesmo no caso de superdosagem de curarizantes.

- Instruções especiais de dosagem
Intervalos de dosagem prolongados ou diminuição da dosagem poderão ser indicados em pacientes com disfunção renal.

9. REAÇÕES ADVERSAS
NORMASTIG pode provocar reações adversas funcionais sobre o sistema neurovegetativo. As reações adversas do tipo muscarínico podem traduzir-se por náuseas, vômito, diarreia, cólicas abdominais, aumento do peristaltismo e das secreções brônquicas, hipersalivação e lacrimejamento, bradicardia e miose. Os efeitos secundários nicotínicos são representados principalmente por espasmos musculares, contrações e fraqueza muscular. Reações colinérgicas ao NORMASTIG podem constituir um sério problema quando o produto for utilizado para neutralizar a ação de miorrelaxantes não-despolarizantes. Por este motivo, recomenda-se administração simultânea de NORMASTIG e sulfato de atropina (vide itens "8. Posologia e modo de usar" e "10. Superdose").

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

10. SUPERDOSE
Como ocorre com outros colinérgicos, a superdose com NORMASTIG pode provocar crise colinérgica caracterizada por acentuada fraqueza muscular (ou aumento deste sintoma nos miastênicos). Caso esta condição não seja identificada, existe o risco de óbito devido a paralisia dos músculos respiratórios. Bradicardia, ou paradoxalmente, taquicardia, também podem ocorrer.
O tratamento consiste em interrupção imediata do NORMASTIG ou de outros colinérgicos e a administração de 1 a 2 mg de sulfato de atropina por via intravenosa lenta. Dependendo da pulsação do paciente, esta dose deve ser repetida, caso seja necessário, em intervalos de 2 a 4 horas.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0497.1406

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-095
CNPJ 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Fls 8343
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP nº 49136

Fabricado na unidade fabril:
Av. Pref. Olavo Gomes de Oliveira, nº 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 nº 49136

Fabricado na unidade fabril:
Av. Pref. Olavo Gomes de Oliveira, nº 4.550
Bairro Aeroporto
Pouso Alegre – MG – CEP: 37561-100
CNPJ: 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

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

SAC 0800 011 1559

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 24/04/2013.

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
03/2022	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	ADEQUAÇÃO DA VIA DE ADMINISTRAÇÃO (VOCABULÁRIO CONTROLADO) DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução Injetável 0,5 MG/ML
11/08/2021	3146376/21-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS 9.REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução Injetável 0,5 MG/ML
11/12/2018	1165028/18-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	ALTERAÇÃO NOS DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução Injetável 0,5 MG/ML
29/10/2018	1040278/18-1	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/04/2017	0538151/17-7	11203 - SIMILAR – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	07/08/2017	VERSÃO INICIAL (Ressubmissão)	VP VPS	Solução Injetável 0,5 MG/ML
22/11/2017	2224672/17-0	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/04/2017	0538151/17-7	11203 - SIMILAR – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	07/08/2017	VERSÃO INICIAL	VP VPS	Solução Injetável 0,5 MG/ML

Fls 8344
Proc. Nº 023/2023
Ass

equiplex

Fls 8345
Proc. Nº 023/2023
Ass.

SOLUÇÃO DE GLICERINA

Equiplex Indústria Farmacêutica LTDA

Solução Retal

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

equiplex

Fls 8346
Proc. Nº 023/2023
Ass

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

SOLUÇÃO DE GLICERINA
SOLUÇÃO DE GLICERINA 12%
Glicerol

APRESENTAÇÕES
Solução retal, límpida, estéril e apirogênica.
Sol. ret. de Glicerina 12% – cx. 48 fr. plas. trans. de 250mL + 48 sondas – Sistema Fechado
Sol. ret. de Glicerina 12% – cx. 24 fr. plas. trans. de 500mL + 24 sondas – Sistema Fechado
Sol. ret. de Glicerina 12% – cx. 48 fr. plas. trans. de 250mL – Sistema Fechado
Sol. ret. de Glicerina 12% – cx. 24 fr. plas. trans. de 500mL – Sistema Fechado

USO RETAL E INDIVIDUALIZADO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
Cada mL da solução contém:
Glicerol ..... 120 mg
Água para injetáveis q.s.p. ..... 1 mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é utilizado como auxiliar no pré e pós-operatório, na lavagem intestinal e em exames radiológicos.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Quando administrada por via retal, atua como lubrificante e emoliente das fezes impactadas, em colaboração com a água, promovendo peristaltismo. Por sua propriedade desidratante, estimula os nervos da mucosa, produzindo efeito evacuante. Sendo assim o produto age provocando evacuação para completa limpeza intestinal. A diluição de Glicerina em água para injeção produz uma solução muito eficiente na lavagem intestinal. Esta solução atua, portanto, como clister. Quando necessário o esvaziamento do cólon intestinal, o clister a base de glicerina é indicado, considerando que este produto não provoca cólicas ou irritações sensíveis. O mesmo não ocorre com laxantes e supositórios, que causam incômodos e mal-estar nos pacientes que os absorvem.

3. CONTRAINDICAÇÕES
Este medicamento é contraindicado para pacientes portadores de obstrução intestinal. Gravidez de categoria de risco C.

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Pacientes portadores de apendicite, hemorragia retal não diagnosticada e lesões intestinais não devem fazer uso deste medicamento.
A Glicerina deve ser utilizada com precaução por pacientes com risco de hipervolemia, insuficiência cardíaca ou distúrbio renal. Pessoas desidratadas devem utilizar o medicamento com precaução, uma vez que existe risco de agravar a situação. Os clisteres só devem ser usados quando há clara indicação para isso e não se dispõe de substituto adequado.
Pacientes Idosos: Nos pacientes idosos todo medicamento deve ser administrado com cautela e sob prescrição médica, pois estes normalmente apresentam variações fisiológicas que podem alterar o efeito do medicamento.
Gravidez: Categoria de risco C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Não é considerada ideal a associação de laxantes com medicamentos de ações farmacológicas diversas.

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
O produto deve ser armazenado em temperatura ambiente (15° a 30°C), protegido da luz e umidade.
Prazo de validade a partir da data de fabricação: 24 meses.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

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

equiplex

Fls 8347
Proc. Nº 023/2023
Ass

Após aberto, usar imediatamente.
Não utilizar se detectado partículas ou algum tipo de precipitado. Este medicamento é um líquido límpido, incolor e inodoro, isento de partículas estranhas.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

7. POSOLOGIA E MODO DE USAR
O modo correto de aplicação e administração do medicamento é pela via retal. O volume aplicado da solução varia de acordo com o critério médico e as necessidades individuais do paciente.
Via de administração: retal e individualizada.

Uso adulto e pediátrico.

A solução de Glicerina é aplicada normalmente à temperatura ambiente.
Para soluções a 12%, a dose mínima recomendada é de 250mL/dia e a dose máxima é de 1000mL/dia.
Em caso de constipação crônica com irritação da mucosa intestinal, convém utilizar a solução em menor concentração, intermitentemente, até que o efeito seja alcançado, pois será menos irritante. Duração do tratamento a critério médico.

<u>Para Abrir:</u>
1. Romper o lacre de segurança da tampa, através de uma rotação no sentido horário;
2. Conectar a sonda no sítio de inserção;
3. Introduza a sonda para clister no paciente e aplique a Glicerina.





Atenção: O local de adição de medicação não deve ser utilizado, pois o produto Glicerina 12% não deve ser associado com outros medicamentos.

8. REAÇÕES ADVERSAS
Como este é um produto de ação local, não havendo sua absorção, o mesmo não terá reação adversa além do próprio efeito esperado do medicamento, tais como, cólicas intestinais e diarreias.

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

9. SUPERDOSE
Mesmo com o emprego de superdosagens durante períodos prolongados, não foram detectadas manifestações colaterais clinicamente importantes.

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

M.S. nº: 1.1772.0010
Responsável. Técnico.: Kelly Alice Silva Gomes CRF/GO nº 13436

Equiplex Indústria Farmacêutica LTDA.
Av. Thumbergia, Quadra K, Lote 01 - Bairro Expansul
CEP: 74.986-710 - Aparecida de Goiânia - GO
CNPJ.: 01.784.792/0001-03
Indústria Brasileira

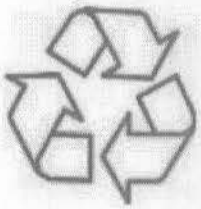
Fls 8348
Proc. Nº 023/2023
Ass.

equiplex

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

USO RESTRITO A HOSPITAIS.
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada em 27/07/2023



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

equiplex

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
27/07/2023		10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/07/2023		10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/07/2023	- Alteração do Responsável Técnico.	VPS	Solução Retal - Caixa com 48 frascos com 250 mL + 48 Sondas - Sistema Fechado. - Caixa com 24 frascos com 500 mL + 24 Sondas - Sistema Fechado. - Caixa com 48 frascos com 250 mL - Sistema Fechado. - Caixa com 24 frascos com 500 mL - Sistema Fechado.
11/10/2021	4016399/21-1	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/10/2021	4016399/21-1	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/10/2021	- Revisão ortográfica do texto - DIZERES LEGAIS – Responsável técnico	VPS	Solução Retal - Caixa com 48 frascos com 250 mL - Sistema Fechado - Caixa com 24 frascos com 500 mL - Sistema Fechado
14/12/2016	2599245/16-7	10454 - ESPECÍFICO -	14/12/2016	2599245/16-7	10454 - ESPECÍFICO -	14/12/2016	Alteração da nomenclatura da	VPS	Solução Retal

Fls 5349
Proc. Nº 023/2023
Ass

		Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12			Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		embalagem primária "Frasco de Polietileno" para "Frasco Plástico Transparente" na descrição das apresentações do produto.		- Caixa com 48 frascos com 250 mL - Sistema Fechado - Caixa com 24 frascos com 500 mL - Sistema Fechado
26/07/2016	2118652/16-9	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/07/2016	2118652/16-9	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/07/2016	Atualização de Endereço do Fabricante	VPS	Solução Retal - Caixa com 48 frascos com 250 mL - Sistema Fechado - Caixa com 24 frascos com 500 mL - Sistema Fechado
24/06/2014	0495147/14-6	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/06/2014	0495147/14-6	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/06/2014	Alteração de texto de Bula em adequação a RDC 60/12	VPS	Solução Retal - Caixa com 48 frascos com 250 mL - Sistema Fechado - Caixa com 24 frascos com 500 mL - Sistema Fechado
28/11/2013	1009230/13-7	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/11/2013	1009230/13-7	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/11/2013	Correção do item 'Reações Adversas' relacionada ao número de telefone do Disque - Intoxicação da Anvisa e item 'Dizeres Legais' relacionado ao número de registro do M.S.	VPS	Solução Retal - Caixa com 48 frascos com 250 mL - Sistema Fechado - Caixa com 24 frascos com 500 mL - Sistema Fechado
08/11/2013	0942769/13-4	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	08/11/2013	0942769/13-4	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/04/2014	Submissão inicial do texto de bula em adequação a RDC 47/2009.	VPS	Solução Retal - Caixa com 48 frascos com 250 mL - Sistema Fechado - Caixa com 24 frascos com 500 mL - Sistema Fechado

Fls 8350
Proc. Nº 023/2023
Ass

SOLUÇÃO GLICOFISIOLÓGICA EM SISTEMA FECHADO
solução injetável de glicose a 5% + cloreto de sódio a 0,9%

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:
Solução injetável, límpida, estéril e apirogênica.

Apresentações: Bolsas de PVC e Frascos de Polietileno de 250, 500 mL e 1000 mL em Sistema Fechado.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA E INDIVIDUALIZADA.

USO ADULTO E/OU PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
A solução contém:

Cloreto de sódio	0,90 g
Glicose monohidratada	5,00 g
Excipiente: água para injeção q.s.p.	100 mL

Conteúdo eletrolítico:

Sódio (Na^+)	154 mEq/L
Cloreto (Cl^-)	154 mEq/L
OSMOLARIDADE	561 mOsm/L
pH	3,2 – 6,5

INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é indicado no tratamento de desidratação como medicamento energético

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
De acordo com Assadi & Capelovitch (2003) as crianças com evidencias De acordo com Assadi & Copelovitch (2003) as crianças com evidencias clínicas de desidratação severa devem receber reidratação via intravenosa contendo de 60 a 100 mL/kg de cloreto de sódio a 0,9%. A adição de 20mEq/L de potássio a solução de reidratação permite o reparo do déficit de potássio celular, sem o risco de hipercalemia. A quantidade de sódio utilizada na reposição de fluidos pode varia com o tipo de desidratação presente.
A desidratação isonatrêmica é melhor tratada com 5% de glicose em solução salina a 0,45% contendo 20 mEq/L de cloreto de potássio em 24h.Já a desidratação hiponatrêmica é melhor tratada alternando a solução salina a 0,9% com a solução salina a 0,45%, ambas contendo 5% de glicose e 20mEq/L de cloreto de potássio em 24 horas. A desidratação hipernatrêmica deve ser tratada com 5% de glicose em 0,2% de solução salina contendo 20mEq/L de cloreto de potássio por 2 a 3 dias para evitar edema cerebral.
Segundo Levy e colaboradores (2013) pacientes pediátricos com gastroenterite e desidratação receberam via intravenosa solução salina a 0,9% com 5% de glicose somente solução salina a 0,9%. A adição de glicose a solução salina não diminui a taxa de hospitalização, mas reduziu o nível de cetonas séricas, o que pode ser benéfico para recuperação destes pacientes.
Durante um estudo realizado por Banister, Siddiqi e hatcher (1975) pacientes pediátricos sofrendo de desidratação hipernatrêmica foram tratados com um,a das seguintes soluções intravenosas:0,45% de solução salina com 5% de glicose a uma taxa de 100mL/kg em 24 horas, 0,45% de solução salina com 5% de glicose a uma taxa de 150 mL/kg por 24 horas ou 0,18% de solução salina com 4,3%de glicose a uma taxa e 100mL/kg em 24 horas. Os dados demonstraram que os pacientes apresentaram melhor recuperação após a utilização de 0,18% de solução salina com 4,3% de glicose, além de menor índice de eventos adversos.
Conforme Varadhan & Lobo, 2010, a terapia de reposição de fluidos é muito utilizada no período pós-operatório para manter a fisiologia normal, o volume sanguíneo e o funcionamento dos órgãos. Existe uma ampla variedade de fluidos que podem ser utilizados para esta finalidade, sendo a solução salina a 0,9%

com 5% de glicose e a solução salina a 0,18% com 4% de glicose utilizadas na colectomia. Em cirurgias abdominais a solução salina a 0,9% com 5% de dextrose também pode ser utilizada.
Leiper e colaboradores (1988) utilizaram de forma efetiva uma solução contendo 5% de glicose em 0,9% de solução salina em pacientes que sofreram cirurgia eletiva de colecistectomia para normalizar o volume de fluído corporal.
De acordo com Loubnan & Nasser (2010), Southampton 92012-2014) e Harvard (2013) diversos medicamentos podem ser diluídos para administração intravenosa em solução salina a 0,9% com glicose a 5% ou em solução salina 0,45% com 5 ou 10% de glicose. Baseando-se nos estudos realizados, a solução contendo glicose e cloreto de sódio é segura e eficaz para reposição de líquidos, eletrólitos e calorias em pacientes adultos e pediátricos para tratamento da desidratação de origens diversas. Além disso, a solução glicose + cloreto de sódio pode ser utilizada nos pós-operatório e na diluição de alguns medicamentos para a administração intravenosa.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
As soluções contendo carboidrato na forma de glicose restabelecem os níveis de glicose e fornecem calorias, através da oxidação formando dióxido de carbono e água, liberando energia. A administração de glicose pode reduzir as perdas de proteína e nitrogênio e promover o depósito de glicogênio e, em doses adequadas, diminuir ou prevenir a cetose.
As soluções de cloreto de sódio são as que mais se aproximam da composição do líquido extracelular, que apresentam na sua composição de cátions (mais de 90% de sódio), agindo como repositor fisiológico destes íons, com consequente retenção de água.

4. CONTRA-INDICAÇÕES
As soluções contendo glicose são contraindicadas nas seguintes situações: *diabetes mellitus*, gravidez, coma diabético enquanto a glicose sanguínea é excessivamente alta, distúrbio pós-operatório de metabolismo de glicose, hemorragia intracraniana ou intraespinhal, *delirium tremens* em pacientes desidratados e síndrome da má absorção de glicose-galactose. Não administrar em pacientes com falência congestiva no coração, edema pulmonar, função renal enfraquecida e pré-eclâmpsia.
Já o cloreto de sódio a 0,9% é contraindicado nas seguintes situações: em casos de hipernatremia e hipercloremia, em pacientes com insuficiência renal grave e pacientes com acidose metabólica. O uso em pacientes com conhecido histórico de hipersensibilidade ao produto deve ser evitado.

Este medicamento é contraindicado para uso por pessoas com Diabetes Mellitus.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PREUCAÇÕES
O emprego do produto deve ser cauteloso em pacientes nefro e cardiopatas. O uso de sais de sódio não deve ultrapassar 24 horas, especialmente em crianças, devido ao risco de hipernatremia.
Administrar de acordo com orientação médica. Ocorrendo reações de hipersensibilidade, a administração deve ser suspensa. A solução isotônica de cloreto de sódio não deve ser administrada a pacientes que apresentam carência pura de água. A glicose deve ser administrada com precaução em pacientes com Diabetes insipidus. Sais de sódio devem ser administrados com cautela em pacientes com falência congestiva no coração, edema pulmonar, função renal enfraquecida e pré-eclâmpsia.
Evitar o uso quando constatado odor desagradável ou corpos estranhos no produto. Observar contra a luz e se houver turvação ou indícios de violação do frasco/bolsa, o mesmo não deverá ser utilizado.

Gravidez: Categoria C

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

Uso Pediátrico, Idosos e outros grupos de risco
Deve-se ter precaução especial no uso em crianças e pacientes idosos debilitados ou não, sendo particularmente recomendável a utilização da menor posologia, porém eficaz.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Ocorre uma perda da claridade da solução de glicose quando esta é misturada com solução de cianocobalamina, sulfato de coramicina, novobiocin sódico ou warfarina sódica. A excreção do lítio parece ser proporcional à administração de cloreto de sódio; desta forma, o uso de quantidades extremamente altas ou baixas de cloreto de sódio deve ser evitado em pacientes sob terapia com carbonato de lítio.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO
A exposição de produtos farmacêuticos ao calor deve ser evitada. Conservar o produto à temperatura ambiente (15ºC a 30ºC). Não armazenar as soluções parenterais adicionadas de medicamentos.

Todo medicamento deve ser mantido fora de alcance das crianças.

Número do Lote, Data de Fabricação e Validade:
VIDE RÓTULO OU EMBALAGEM PRIMÁRIA.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO.
GUARDE-O EM SUA EMBALAGEM ORIGINAL.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Prazo de validade: 24 meses após a Data de Fabricação.

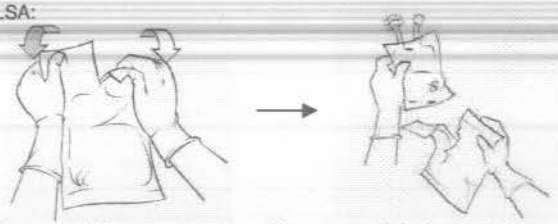
8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
O preparo e administração da Solução Parenteral deve obedecer à prescrição, precedida de criteriosa avaliação, pelo farmacêutico, da compatibilidade físico-química e da interação medicamentosa que possam ocorrer entre os seus componentes. A administração da Solução Glicofisiológica deve ser baseada de acordo com as necessidades de cada paciente.

Modo de usar:
A solução somente deve ter uso intravenoso e individualizado. Por ser de caráter estéril, não se procedem em hipótese alguma a guarda e conservação de volumes restantes das soluções utilizadas, devendo as mesmas serem descartadas.
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 bolsas ou frascos em **SISTEMA FECHADO** para administração intravenosa usando equipo estéril.
Atenção, não usar embalagens primárias em conexões em série. Tal procedimento pode causar embolia gasosa devido ao ar residual aspirado da primeira embalagem antes que a administração de fluído da segunda embalagem seja completada.

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

Para abrir:
Segurar o invólucro protetor com ambas as mãos, rasgar a embalagem e retirar a bolsa.

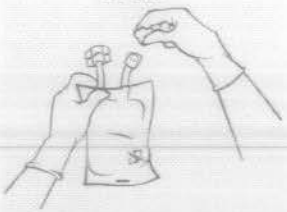
BOLSA:



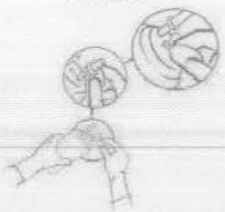
Verificar se existem vazamentos mínimos comprimindo a embalagem primária com firmeza. Se for observado vazamento de solução descartar a embalagem, pois a sua esterilidade pode estar comprometida. Se for necessária medicação suplementar, seguir as instruções descritas a seguir antes de preparar a solução 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 à: desinfecção do ambiente e de superfícies; higienização das mãos; uso de EPIs e desinfecção de ampolas, frascos, bolsas, pontos de adição dos medicamentos e conexões das linhas de infusão.

1 – Fazer a assepsia do ponto de adição dos medicamentos e conexões das linhas de infusão da embalagem primária (bolsa/frasco) utilizando álcool 70%;

BOLSA



FRASCO



2 – Girar o twist-off até rompê-lo completamente;

BOLSA



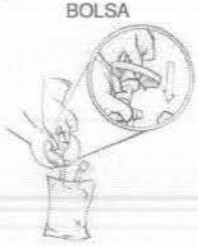
FRASCO



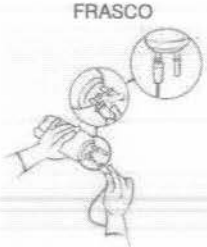
3 – Suspender a embalagem pela alça de sustentação;

4 – Conectar o equipo de irrigação da solução. Consultar as instruções de uso do equipo;

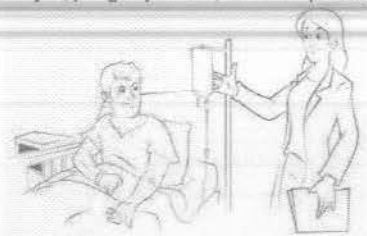
BOLSA



FRASCO



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



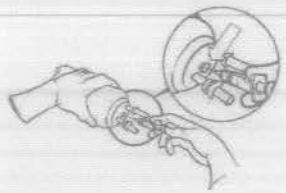
Para adição de medicamentos:
Atenção: Verificar se há incompatibilidade entre o medicamento e a solução e, quando for o caso, se há incompatibilidade entre os medicamentos.
A embalagem (frasco/bolsa) possui dois sítios, sendo um para o equipo e um sítio próprio para a administração e adição de medicamentos nas soluções parenterais.

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

BOLSA

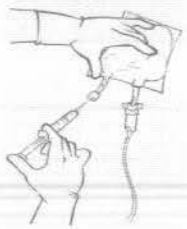


FRASCO

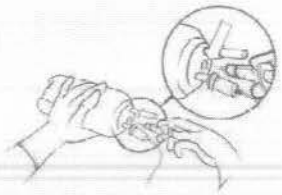


Para administração de medicamentos durante a administração da solução parenteral:
1 – Fechar a pinça do equipo de infusão;
2 – Preparar o sítio próprio para administração de medicamentos, fazendo sua assepsia;
3 – Utilizar seringa com agulha estéril para perfurar o sítio e adicionar o medicamento na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

BOLSA



FRASCO



9. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS
O excesso de sódio no organismo pode causar náuseas, vômitos, diarreias, calafrios, redução da salivação e lacrimejamento, hipertensão, febre, taquicardia, cefaleia, convulsão e aumento da sudorese. Ainda estão associados espasmos abdominal, falência renal, edema periférico e pulmonar, dificuldade respiratória, vertigem, inquietação, irritabilidade, fraqueza, rigidez muscular, coma e morte.
Podem ocorrer reações locais como infecção e outras como tromboflebite, extravasamento, hipervolemia e febre devido à técnica de aplicação.

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

10. SUPERDOSE
Pode causar edema pulmonar, edema generalizado, hipernatremia (caracterizada por hiperatividade, confusão, convulsão, coma) e ocasionalmente, desidratação celular de órgãos, particularmente o cérebro. Deve-se suspender a administração da Solução Glicofisiológica, reavaliar o paciente e proceder as medidas corretivas adequadas. Na eventualidade, adotar medidas habituais de apoio e controle das funções vitais. Excesso de cloreto de sódio no corpo pode causar uma perda de bicarbonato com um efeito acidificante.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. nº: 1.0491.0019
Responsável Técnico: João Júnio P. Melo
CRF – SP nº 63.775

Fabricado e Registrado por:
JP Indústria Farmacêutica S.A.
Av. Presidente Castelo Branco, 999, Lagoinha – Ribeirão Preto – SP – CNPJ: 55.972.087/0001-50 - **Indústria Brasileira**
Fone: (16) 3512 3500 – Fax (16) 3512-3555
Serviço Atendimento ao Cliente – SAC: 0800 0183111

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada em 15/12/2020.

Fls 8352
Proc. Nº 023/2023
Ass

FRESENIUS KABI

Fls 8353
Proc. Nº 023/2023
Ass

SOLUÇÃO DE MANITOL 20%

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Solução injetável

FRESENIUS KABI
Fls 8354
Proc. Nº 023/2023
Ass

MODELO DE BULA

Solução de manitol 20%

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Solução de Manitol 20%
manitol

APRESENTAÇÃO
Solução injetável, límpida e hipotônica, estéril e apirogênica.

Apresentações: frascos e bolsas de plástico transparente contendo 250 mL.

USO INTRAVENOSO E INDIVIDUALIZADO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
Cada mL da solução contém:
manitol..... 200 mg
água para injetáveis q.s.p..... 1 mL

Conteúdo calórico..... 0,8 Kcal/L
OSMOLARIDADE: ..... 1098 mOsm/L
pH ..... 4,5 – 7,0

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A solução de manitol é indicada para a promoção da diurese, na prevenção da falência renal aguda durante cirurgias cardiovasculares e/ou após trauma; redução da pressão intracraniana e tratamento do edema cerebral; redução da pressão intraocular elevada quando esta não pode ser reduzida por outros meios, ataque de glaucoma; promoção da excreção urinária de substâncias tóxicas; edema cerebral de origem cardíaca e renal.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A solução de manitol 20% exerce efeito osmótico e induz diurese acentuada. O manitol é um diurético osmótico, excretado pelos rins. O manitol impede a absorção tubular da água e melhora a excreção de sódio e cloreto elevando para tal a osmolaridade do filtrado glomerular. Esse aumento de osmolaridade extracelular efetuado pela administração intravenosa do manitol induzirá um movimento de água intracelular para um espaço extracelular e vascular. Essa ação é o fundamento para o papel do manitol na redução da pressão intracraniana, do edema intracraniano e da pressão intraocular elevada. Não cruza a barreira hematoencefálica ou penetra nos olhos.

A redução da pressão cérebro espinhal e intraocular ocorre dentro de 15 minutos após o início da infusão. A injeção intravenosa de manitol é rapidamente excretada pelos rins antes de

FRESENIUS KABI
Fls 8355
Proc. Nº 023/2023
Ass

qualquer metabolismo hepático significativo. A meia vida de eliminação do manitol é de aproximadamente 100 minutos (pode ser aumentada em até 36 horas em casos de insuficiência renal aguda), para um efeito diurético observado após 1 a 3 horas da infusão.

A solução de manitol aumenta a oferta de líquido aos vasos circulatórios, pelo aumento da pressão osmótica vascular.

3. CONTRAINDICAÇÕES

A solução de manitol é contraindicada em pacientes com anúria total, descompensação cardíaca grave, hemorragia intracraniana ativa, desidratação severa e edema pulmonar.

A solução de manitol nunca deve ser adicionada ao sangue total para transfusão, ou ser administrada no mesmo equipo usado para a infusão de sangue.

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O manitol permanece no compartimento extracelular. Se concentrações elevadas de manitol estiverem presentes no plasma ou caso o paciente tenha acidose, o manitol poderá atravessar a barreira hematoencefálica e causará um efeito contrário, aumentando a pressão intracraniana.

O estado cardiovascular do paciente deve ser cuidadosamente avaliado antes de administrar rapidamente o manitol, visto que uma repentina expansão do fluido extracelular pode levar a uma falha cardíaca congestiva fulminante.

O deslocamento do fluido intracelular isento de sódio para o compartimento extracelular, subsequentemente à infusão de manitol, pode reduzir a concentração sérica de sódio e agravar a hiponatremia preexistente.

Para sustentar a diurese, a administração de manitol pode ocultar e intensificar uma hidratação inadequada ou hipovolemia.

Injeções de manitol isentas de eletrólitos não devem ser administradas em conjunto com sangue.

A monitoração apropriada dos níveis sanguíneos de sódio e potássio; o grau de hemoconcentração ou hemodiluição, se houver; índices da função renal, cardíaca ou pulmonar são essenciais para evitar deslocamentos excessivos de fluidos e eletrólitos.

A administração de soluções substancialmente hipertônicas ($\geq$ 600 mOms/L) pode causar danos às veias.

GRAVIDEZ: EFEITOS TERATOGÊNICOS

Gravidez categoria C: não foram efetuados estudos de reprodução animal com manitol.

Também não se sabe se o manitol pode causar dano ao feto quando administrado a uma mulher grávida. Administrar somente se claramente necessário.

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

Uso pediátrico, geriátrico e em outros grupos de risco:
Não há relatos de que a solução intravenosa de manitol 20% apresente contraindicações ou efeitos colaterais no uso geriátrico, pediátrico e mulheres lactantes.

Fls 8356
FRESENIUS KABI
Proc. Nº 023/2023
Ass

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

São desconhecidas interações com soluções de manitol e outros medicamentos até o momento. Não deve ser utilizado como veículo de medicamento.

Pode aumentar a possibilidade de toxicidade digitálica dos glicosídeos digitálicos. Pode também potencializar os efeitos diuréticos e redutores da pressão intraocular de outros diuréticos.

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve armazenado em temperatura ambiente (15°C e 30°C).

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

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

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

Não armazenar as soluções parenterais adicionadas de medicamentos.

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

7. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

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 bolsas e/ou frascos em **SISTEMA FECHADO** para administração intravenosa usando equipo estéril.

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

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

Para abrir:
No caso das embalagens que possuem invólucro protetor (bolsas): verifique nas abas nos cantos a indicação de um picote que será utilizado para a abertura do invólucro protetor. Remova a bolsa do invólucro imediatamente antes do uso.

FRESENIUS KABI
Fls 8357
Proc. Nº 023/2023
Ass

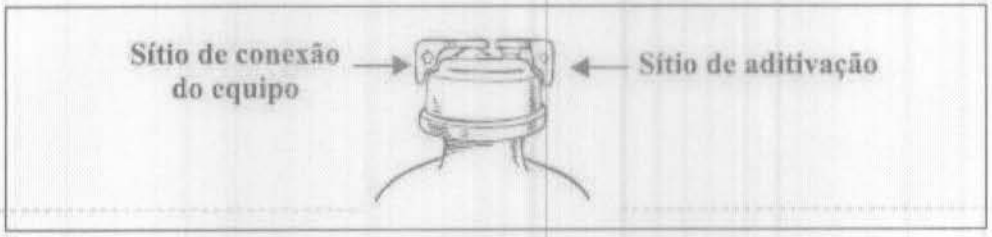
Verificar se existem vazamentos mínimos comprimindo a embalagem primária com firmeza. Se for observado vazamento de solução descartar a embalagem, pois a sua esterilidade pode estar comprometida.

Se for necessária medicação suplementar, seguir as instruções descritas a seguir antes de preparar a solução para administração.

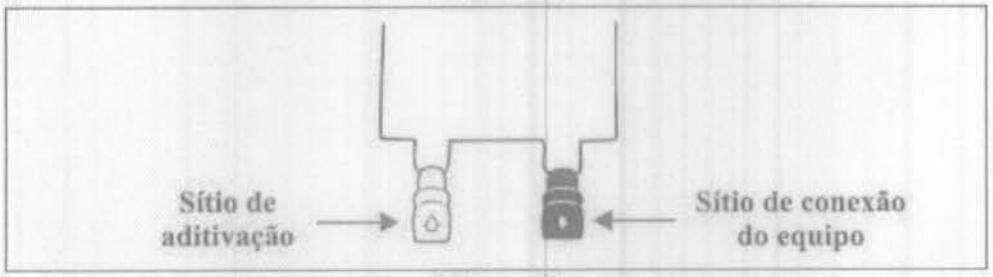
No preparo e administração das Soluções Parenterais (SP), devem ser seguidas as recomendações da Comissão de Controle de Infecção em Serviços de Saúde quanto a:

- 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. No caso das embalagens que possuem invólucro protetor (bolsas): verificar nas abas nos cantos a indicação de um picote que será utilizado para a abertura do invólucro protetor. Remover a bolsa do invólucro imediatamente antes do uso.
2. Fazer a assepsia da embalagem primária utilizando álcool a 70%;
3. Identificar e remover o lacre do sítio de conexão do equipo. No caso dos frascos, este sítio está protegido pelo lacre de maior diâmetro. (figura 1); Quando se tratar de bolsas, o sítio de conexão do equipo poderá ser identificado pelo lacre azul (figura 2), que deverá ser retirado para a conexão ao equipo;
4. Suspender a embalagem pela alça de sustentação;
5. Conectar o equipo de infusão da solução. Consultar as instruções de uso do equipo;
6. Administrar a solução, por gotejamento contínuo, conforme prescrição médica.



(Figura 1)



(Figura 2)

Para adição de medicamentos:

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

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

Para administração de medicamentos antes da administração da solução parenteral:

Fls 8358
FRESENIUS KABI Proc. Nº 023/2023
Ass

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

Quando expostas a baixas temperaturas, soluções de manitol 20% podem cristalizar. Inspecionar quanto à existência de cristais antes da administração. Não administrar quando verificada presença de cristais. Os cristais podem ser redissolvidos por aquecimento em banho-maria (60°C – 80°C) com agitação vigorosa periódica. Resfriar a solução à temperatura ambiente. Administrar usando equipo com filtro.

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 total e a taxa de administração devem ser regidas pela natureza e severidade da condição que está sendo tratada, necessidade de fluido e débito urinário.Uma dose teste de manitol 20% de aproximadamente 200 mg/kg corporal (isto significa cerca de 75 mL de solução parenteral) infundida em um período de 3 a 5 minutos para produzir um fluxo urinário de pelo menos 30 a 50 mL/hora nas próximas 2 a 3 horas. Em crianças a dose é de 200 mg/Kg ou 6 gramas por metro quadrado de área corporal administrada durante um período de 5 minutos. Se o fluxo de urina não aumentar, pode ser administrada uma segunda dose de teste; se a resposta for inadequada, o paciente deverá ser reavaliado.

Para a redução da pressão intraocular e intracraniana, uma dose de 1,5 a 2,0 g/Kg da solução a 20% (7,5 a 10 mL/Kg) pode ser administrada durante um período de 30 minutos a 60 minutos para obter um efeito imediato e máximo. Usualmente uma redução máxima de pressão intracraniana em adultos pode ser alcançada com uma dose de 0,25 g/Kg administrada não mais frequentemente que a cada 6 a 8 horas. Um gradiente osmótico entre o sangue e o fluido cérebro-espinhal de aproximadamente 10 mOsmols produzirá uma redução satisfatória na pressão intracraniana. Redução da pressão do fluido cérebro-espinhal e intraocular ocorre em 15 minutos a partir do início da infusão de manitol e dura por 3 a 8 horas depois que a infusão é encerrada.

O uso de medicação aditiva suplementar não é recomendado.

8. REAÇÕES ADVERSAS

Fls 8359
FRESENIUS KABI Proc. Nº 023/2023
ASS

A solução de manitol 20% administrada em doses elevadas retira o líquido do espaço intracelular para o extracelular, causando expansão excessiva do espaço intravascular, podendo resultar em desidratação tissular, insuficiência cardíaca congestiva, desidratação cerebral (particularmente em pacientes com insuficiência renal) e edema pulmonar. A rápida administração de manitol 20% causou hipotensão em pacientes submetidos à craneotomia. A solução de manitol 20% pode causar insuficiência renal oligúrica em pacientes recebendo manitol para tratamento da hipertensão intracraniana. Técnica de hemodiálise elimina o manitol restabelecendo o equilíbrio hídrico e osmolar.

A administração por via intravenosa de manitol pode estar associada a náusea, vômitos, sede, dor de cabeça, tontura, tremores, febres, taquicardia, dor no peito, hipernatremia, desidratação, visão borrada, urticária ou hipertensão. Reações de hipersensibilidade também foram descritas.

O extravasamento da solução pode causar edema e necrose da pele.

Tromboflebite também pode ocorrer.

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

9. SUPERDOSE

A superdose da solução de manitol 20% pode causar sobrecarga cardíaca e desenvolvimento de edema agudo no pulmão e alterações de balanço hidroeletrolítico.
Dentre os sintomas relacionados estão náuseas, vômitos, cefaleias, tremores e dores torácicas. Em caso de superdose interromper a administração. Técnica de hemodiálise elimina o manitol restabelecendo o equilíbrio hídrico e osmolar.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0041.0122
Farmacêutica Responsável: Cíntia M. P. Garcia **CRF-SP** 34871

Fabricado por:
Fresenius Kabi Brasil Ltda.
Aquiraz – CE

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

SAC 0800 7073855

Uso restrito a hospitais
Venda sob prescrição médica

FRESENIUS KABI

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No. expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
26/05/2014	0412590/14-8	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos	VP e VPS	Todas
01/03/2019	0197363/19-1	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos	VPS	Todas
23/04/2021	----	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	8. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Todas

Fls 8360
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 8361
Proc. Nº 025/2003

ISOFARMA - SOLUÇÃO DE SULFATO DE MAGNÉSIO 10% - 50%
sulfato de magnésio heptaidratado

APRESENTAÇÕES
Solução injetável, estéril e apirogênica de:

- sulfato de magnésio 10%:
- 10 mL em embalagem com 200 ampolas plásticas de polietileno transparentes

- sulfato de magnésio 50%:
- 10 mL em embalagem com 200 ampolas plásticas de polietileno transparentes

USO INTRAVENOSO LENTO OU INTRAMUSCULAR, MEDIANTE PRÉVIA DILUIÇÃO, CONFORME ORIENTAÇÃO MÉDICA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Isofarma - solução de sulfato de magnésio 10%	**Isofarma - solução de sulfato de magnésio 50%**
sulfato de magnésio heptaidratado...10 g	sulfato de magnésio heptaidratado...50 g
água para injeção q.s.p.....100 mL	água para injeção q.s.p.....100 mL
Conteúdo eletrolítico:	**Conteúdo eletrolítico:**
sulfato .....0,8 mEq/mL	sulfato .....4,0 mEq/mL
magnésio.....0,8 mEq/mL	magnésio.....4,0 mEq/mL
Osmolaridade: .....811 mOsmol/L	Osmolaridade: ..... 4060 mOsmol/L
pH ..... 5,5 - 7,0	pH ..... 5,5 - 7,0

INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
É indicado como fonte de reposição de magnésio, principalmente na ocorrência de hipomagnesia severa, acompanhada de sinais de tetania semelhantes aos apresentados na hipocalcemia.
É indicado também para tratar crises convulsivas e toxemias severas (pré-eclâmpsia e eclâmpsia gravídica).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Como objeto de estudo, a eficiência terapêutica do produto se faz consagrada e registrada no meio científico pelo uso e aplicação na prática da área farmacêutica, estando suas características inscritas e comprovadas pelo compêndio oficial de renome United States Pharmacopeia.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
O magnésio (Mg^{++}) apresenta as seguintes características farmacológicas:
- é um importante cofator para reações enzimáticas e desempenha um importante papel na transmissão neuroquímica e na excitabilidade muscular;
- previne ou controla convulsões causadas pelo bloqueio da transmissão neuromuscular e a decrescente quantia de acetilcolina liberada no final da placa motora pelo impulso nervoso;
- tem um efeito depressor sobre o Sistema Nervoso Central (SNC), mas não é prejudicial à mãe, ao feto ou ao neonato quando o uso é direcionado na eclâmpsia ou pré-eclâmpsia gravídica (risco/benefício);
- atua perifericamente para produzir vasodilatação. Em pequenas doses pode ocorrer rubor e transpiração, mas em grandes doses podem causar queda da pressão sanguínea.

O nível plasmático normal de magnésio é de 1,5 a 2,5 mEq/L.
Os primeiros sintomas de hipomagnesemia (menos de 1,5 mEq/litro) podem ser desenvolvidos cedo, em um prazo de três a quatro dias ou em semanas. Os efeitos predominantes da deficiência são neurológicos, tais como: irritabilidade muscular, espasmos musculares e tremores.
Hipocalcemia e hipocalemia sempre diminuem os níveis séricos de magnésio. Embora o estoque de magnésio intracelular seja abundante, nem sempre é suficientemente disponível para manter os níveis plasmáticos. Por isso, é importante realizar terapia parenteral de magnésio, pois repara o déficit plasmático e cessa os sinais e sintomas causados por ele.
Os reflexos dos tendões diminuem quando o nível plasmático sobe para cerca de 4 mEq/L, mas desaparecem quando se aproxima de 10 mEq/L.
Chegando a este nível plasmático de magnésio (10 mEq/L), pode ocorrer parada respiratória; abaixo deste, pode apresentar bloqueio cardíaco.
A concentração sérica de magnésio maior que 12 mEq/L pode ser fatal.
Os efeitos tóxicos centrais e periféricos do magnésio são antagonizados, até certo ponto, pela administração intravenosa de cálcio.
O magnésio é excretado pelos rins numa razão proporcional a concentração plasmática e filtração glomerular.

4. CONTRA-INDICAÇÕES
É contra-indicado em casos de insuficiência renal, bloqueio cardíaco ou dano no miocárdio e depressão respiratória.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Antes de administrar este medicamento, é indispensável:
- verificar o prazo de validade;
- não administrá-lo, se houver turvação, depósito ou violação do recipiente;
- evitar extravasamentos.

Após observar essas precauções, administrar este medicamento cuidadosamente na ocorrência de vermelhidão e transpiração.
Em pacientes que recebem sulfato de magnésio via parenteral, tem ocorrido bloqueio neuromuscular excessivo.
Em pacientes digitalizados, administrar este produto com extremo cuidado, pois o sulfato de magnésio pode causar sérias mudanças na condução cardíaca, podendo resultar em bloqueio cardíaco, caso o tratamento com cálcio seja requerido para reparar a toxicidade do magnésio.
Em pacientes com problemas renais, administrar cautelosamente. Nesse caso, manter a urina liberada no nível de 100 mL (ou acima), durante quatro horas que precedem cada dose.
O monitoramento do nível de magnésio sérico e o estado clínico do paciente são essenciais para invalidar as consequências da overdose em toxemia.
Indicações clínicas de uma dosagem segura incluem o controle da presença do reflexo patelar e ausência de depressão respiratória (aproximadamente 16 respirações por minuto ou mais).
Quando repetidas doses forem administradas por via parenteral, testar o reflexo patelar antes de cada dose.
Na ausência do reflexo patelar, administrar o magnésio somente quando houver a presença do mesmo.
O nível usual de magnésio sérico é numa faixa entre 3 e 6 mg/100 mL (2,5 a 5 mEq/Litro). Quando o nível de magnésio excede a 4 mEq/L, os reflexos começam a diminuir. Em 10 mEq/L de magnésio, os reflexos podem ficar ausentes e a paralisia respiratória é um risco potencial.
Administrar imediatamente um injetável de sal de cálcio para neutralizar o risco potencial de intoxicação por magnésio em eclâmpsia.
Sulfato de magnésio injetável não deve ser administrado até que haja a confirmação da hipomagnesia e a concentração sérica de magnésio seja monitorada. O nível normal de magnésio sérico é de 1,5 a 2,5 mEq/L.

Uso durante a gravidez
Estudos em mulheres grávidas não têm demonstrado que sulfato de magnésio injetável aumenta os riscos de anormalidades fetais se administrado durante todos os trimestres da gravidez. Se esta droga for utilizada durante a gravidez, a possibilidade de um prejuízo aparecer é remota. No entanto, os estudos não podem descartar a possibilidade de um dano. Sulfato de magnésio injetável só deverá ser utilizado na gravidez se realmente for necessário.
Para o controle da toxemia em mulheres grávidas, quando a infusão ocorre por via intravenosa contínua (principalmente por mais de 24 horas antes do final da administração), os recém-nascidos podem apresentar sinais de toxicidade de magnésio, incluindo depressão neuromuscular e respiratória.

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

Uso durante a amamentação
Como o magnésio é excretado para o leite materno, administrar este medicamento com cautela em mães que amamentam, durante a administração parenteral.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
A administração simultânea com soluções contendo:
- álcool em altas concentrações, álcalis hidróxidos, arsenatos, bário, cálcio, fosfato de clindamicina, metais pesados, hidrocortisona sódica, succinato, fosfato, sulfato de polimixina b, salicilatos, estrôncio, tartaratos, carbonatos álcalis e bicarbonato: pode resultar na formação de precipitado;
- estreptomicina, tetraciclina e tobramicina: pode reduzir a atividade antibiótica dessas substâncias;
- barbitúricos, narcóticos ou outros hipnóticos (ou anestésicos sistêmicos), ou outros depressores do Sistema Nervoso Central (SNC): devem ser ajustadas cuidadosamente as dosagens em função do efeito depressor do magnésio no SNC. A depressão do SNC e os defeitos da transmissão periférica produzidos pelo magnésio devem ser antagonizados pela administração de cálcio.
- A incompatibilidade potencial sempre será influenciada por mudanças na concentração de reagentes e pH da solução.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Isofarma – solução de sulfato de magnésio 10% - 50% deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da umidade.
Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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

Solução límpida, incolor e isenta de partículas em suspensão.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
POSOLOGIA
A dosagem deve ser ajustada cuidadosamente, de acordo com as necessidades e respostas individuais de cada paciente. Descontinuar a administração deste medicamento quando o efeito desejado for obtido.
Administrar este medicamento seguindo as instruções específicas para cada via de administração:

Infusão intravenosa
Antes de sua administração, diluir a uma concentração de até 20%.

Os diluentes mais utilizados são soluções injetáveis de glicose à 5% e solução injetável de cloreto de sódio à 0,9%.
A faixa para injeção intravenosa não deve exceder a 150 mg/minuto (1,5 mL à concentração de 10% ou equivalente), exceto em eclâmpsia severa com convulsões.
A terapêutica plasmática obtida a nível plasmático ocorre imediatamente.

Via intramuscular
A administração em uma solução diluída à 50% resulta em uma terapêutica plasmática em 60 minutos.
Na solução de 50% não diluída, a injeção intramuscular profunda é apropriada para adultos.
Para administração em crianças, diluir esta solução a uma concentração de até 20%.

Além dessas instruções relativas às vias de administração, o uso deve ser realizado da seguinte forma, quando ocorrer:

Deficiência de magnésio
A dose usual do adulto é de 1g, equivalente a 8,12 mEq de magnésio (2 mL da solução de 50%), injetado por via intramuscular, de 6 em 6 horas para quatro doses (equivalente ao total de 32,5 mEq de magnésio por 24 horas).
Para hipomagnesia severa, a dose de 250 mg é o suficiente (aproximadamente 2 mEq) por quilo de peso corporal (0,5 mL da solução de 50%), podendo ser administrada por via intramuscular, por um período de quatro horas, se necessário. Como alternativa, pode ser adicionado 5 g (aproximadamente 40 mEq) para um litro de solução injetável de glicose à 5% ou de cloreto de sódio à 0,9%, por infusão lenta, por um período de três horas.

Eclâmpsia
Na infusão intravenosa, utilizar uma dose de 4 a 5 g, em 250 mL de glicose à 5% ou de cloreto de sódio à 0,9%.
Na administração simultânea, a dose máxima é de 10 g (5 g ou 10 mL da solução à 50% não diluída para cada nádega).
Como alternativa, pode ser administrada uma dose intravenosa inicial de 4 g, diluindo a solução à 50% para uma concentração de 10% à 20%. Em seguida, injetar por via intravenosa o fluído diluído (40 mL da solução à 10% ou 20 mL da solução à 20%), por um período de 3 a 4 minutos. Após, injetar por via intramuscular, em nádegas alternadas, 4 a 5 g (8 a 10 mL de solução à 50%), a cada quatro horas, dependendo da contínua presença do reflexo patelar e função respiratória adequada.
Após a dose inicial intravenosa, alguns clínicos administram 1 a 2 g/hora, via infusão intravenosa contínua. A terapia deve ser contínua até cessar as convulsões. O nível de magnésio sérico de 6 mg/100 mL é considerado ótimo para controlar convulsões. A dose diária total (24 h) de 30 a 40 g não deve ser excedida. Na presença de insuficiência renal severa, a dosagem máxima de sulfato de magnésio é de 20 g em 48 horas, e a concentração sérica deve ser alcançada.

Outros usos
Na infusão intravenosa, em oposição aos efeitos da estimulação muscular da intoxicação por bário, a dose usual do magnésio é de 1 a 2 g.
Para controle de convulsões associadas com a epilepsia, glomerulonefrite ou hipotireoidismo, a dose adulta usual é de 1g administrado por via intravenosa ou intramuscular.
Em taquicardia atrial paroxística, administrar magnésio somente se as medidas básicas tenham sido tomadas e que não haja dano do miocárdio. Nesse caso, a dose usual é de 3 a 4 g (30 ou 40 mL da solução à 10%), administrada cautelosamente por via intravenosa, durante 30 segundos.
Para redução do edema cerebral, administrar uma dose de 2,5 g (25 mL de uma solução à 10%) por via intravenosa.

Uso em crianças, idosos e outros grupos de risco
Crianças
Na hipomagnesia, a dosagem deve ser ajustada cuidadosamente, de acordo com as necessidades e respostas individuais. Além disso, monitorar o magnésio sérico nesses pacientes.
A administração deste medicamento deve ser descontinuada, assim que o efeito desejado for obtido.
Em convulsões nefríticas, diluir à concentração de 50% a uma solução de 20%, para injeção intramuscular.
Para controlar as crises, a dose é de 20 a 40 mg (0,1 a 0,2 mL de uma solução à 20%) por kg de peso corporal, administrada por via intramuscular.

Idosos
As doses devem ser reduzidas devido à função renal geralmente se apresentar enfraquecida ou prejudicada.
Em pacientes com prejuízo severo da função renal, as dosagens não devem exceder a 20 g em 48 horas. Monitorar o magnésio sérico nesses pacientes.

MODO DE USAR
O uso é através da administração intravenosa lenta ou intramuscular, mediante prévia diluição e conforme orientação médica.
Antes de administrar este medicamento, inspecioná-lo visualmente para observar se há a presença de partículas, turvação na solução, fissuras e quaisquer violações na embalagem que contém a solução. Após a abertura da ampola, descartar imediatamente o volume não utilizado.
Na administração injetável de sulfato de magnésio à 50%, diluir a uma concentração de até 20%, antes da infusão intravenosa. A velocidade deve ser lenta e cuidadosa para evitar hipermagnesia.

Para injeção intramuscular em crianças, a solução a 50% também deve ser diluída a uma concentração de até 20%.

Instruções para a abertura da ampola de Isofarma – solução de sulfato de magnésio 10% - 50%



Segure a ampola na posição vertical e dê leves batidas na parte superior da ampola. Dessa forma, você irá remover a porção de líquido localizada em seu colo. Caso fique retida uma pequena quantidade de líquido, isto não prejudicará o volume a ser utilizado (figura 1).





Com a ampola na posição vertical, dobre o gargalo para frente (45°) (figura 2) e para trás (45°) (figura3).





Segure firmemente o twist-off (aletas laterais) (figura 4) e gire-o no sentido anti-horário (figura 5), até abrir completamente a ampola plástica.





Insira a seringa a ser utilizada na abertura da ampola plástica (figura 6). Inverta a ampola plástica e retire o seu conteúdo, puxando o êmbolo da seringa adequadamente (figura 7). É comum permanecer um discreto volume de líquido no interior da ampola.



Quando esvaziada, remova a ampola da seringa, mantendo o seu êmbolo puxado (figura 8).

9. REAÇÕES ADVERSAS
As reações adversas geralmente resultam da intoxicação por magnésio, ocasionando rubor, transpiração, hipotensão, depressão dos reflexos, paralisia flácida, hipotermia, colapso circulatório, depressão do sistema cardíaco e nervoso seguidos de parada respiratória.
Hipocalcemia, com sinais de tetania secundária da terapia do sulfato de magnésio para eclâmpsia, tem sido reportada.

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

10. SUPERDOSE
A infusão de grandes volumes pode provocar intoxicação por magnésio, manifestada por uma queda brusca da pressão sanguínea e parada respiratória. O desaparecimento do reflexo patelar é um sinal clínico da detecção do nível maior de intoxicação por magnésio.
Nesse caso, a ventilação artificial deve ser providenciada, até que sais de cálcio sejam injetados, por via intravenosa, para antagonizar os efeitos do magnésio.

Tratamento da superdosagem
É necessário realizar frequentemente respiração artificial.
Para conter os efeitos de hipermagnesia, administrar lentamente, por infusão intravenosa, 10 a 20mL de solução de cálcio, à concentração de 5% (diluído, se possível, em solução isotônica de cloreto de sódio 0,9% injetável). Fisostigmina subcutânea, 0,5 mg a 1 mg pode ser útil.
Hipermagnesia em recém-nascidos pode requerer ressuscitação e ventilação assistida, via intubação endotraqueal, ou ventilação por pressão positiva intermitente, assim como cálcio intravenoso.

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

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS - 1.5170.0010
Farmacêutico Responsável: Kerusa Gurgel Tamiarana
CRF-CE nº 1462

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (20/06/2011)

isofarma
Industrial Farmacêutica Ltda.
Rua Manoel Mavignier, 5000 - CEP: 61.760-000 - Precabura - Eusébio - CE
CNPJ: 02.281.006/0001-00 - Indústria Brasileira
SAC - Serviço de Atendimento ao Cliente: 0800 85 3878 0900 - sac@isofarma.com.br
www.isofarma.com.br

Fls 8362
Proc. Nº 025/2023
Ass.

Fls 8363
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ketamin

cloridrato de escetamina

Solução Injetável – 50 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Fls 8364
Proc. Nº 023/2023
Ass

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

KETAMIN
cloridrato de escetamina

APRESENTAÇÕES
Embalagens contendo 5 ou 25 frascos ampola de 10 mL de solução de 50 mg/mL

USO INTRAVENOSO E INTRAMUSCULAR
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
Cada mL contém:
cloridrato de escetamina ..... 57,67 mg
(equivalente a 50 mg de escetamina)
veículo estéril qsp ..... 1,0 mL
(Veículo: cloreto de benzetônio, água para injetáveis, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio para ajuste de pH)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Ketamin é indicado como anestésico único em intervenções diagnósticas e cirúrgicas que não necessitem de relaxamento muscular. Apesar de ser apropriado para intervenções de curta duração, Ketamin pode ser empregado, mediante administração de doses adicionais, em procedimentos mais prolongados.
Ketamin é indicado em obstetrícia para parto vaginal ou cesárea.
Ketamin também é indicado como adjuvante anestésico para complementar a anestesia com outros agentes de baixa potência como, por exemplo, o óxido nitroso.
O Ketamin é indicado como agente anestésico único para procedimentos cirúrgicos e diagnósticos que não necessitem de relaxamento muscular esquelético. É empregado para pequenos procedimentos, mas pode ser usado em doses adicionais para procedimentos mais prolongados.
Pode ser indicado como indutor anestésico e também, como adjuvante anestésico para complementar a anestesia com agentes de baixa potência, tais como o óxido nitroso.
Dentre as áreas de aplicação específica ou tipos de procedimentos, incluem-se:
•Desbridamentos, curativos dolorosos e enxertos de pele em pacientes queimados, bem como em outras intervenções cirúrgicas superficiais.
•Intervenções neurodiagnósticas, tais como pneumoencefalografias, ventriculografias, mielografias e punções lombares.
•Intervenções diagnósticas e cirúrgicas nos olhos, ouvidos, nariz e boca, inclusive extrações dentárias. Nota: Os movimentos oculares podem persistir durante as intervenções oftalmológicas.
•Intervenções diagnósticas e cirúrgicas na faringe, laringe ou árvore brônquica. Nota: Nestas intervenções deve-se empregar um relaxante muscular.
•Sigmoidoscopias, pequenas cirurgias do ânus e do reto e circuncisão.
•Intervenções ginecológicas extraperitoneais, como dilatação e curetagem.
•Intervenções obstétricas, inclusive partos distócicos e cesarianas.
•Intervenções ortopédicas, tais como manipulação e redução de fraturas, colocação de pino femoral, amputações e biópsias.
•Anestesia de pacientes de grande risco, com funções vitais deprimidas.
•Cateterismo cardíaco.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A literatura científica chama a atenção para algumas características da escetamina, o isômero S(+) da cetamina racêmica:

Fls 8365
Proc. Nº 023/2023
Ass

Menor incidência de efeitos psicomiméticos em doses equianalgésicas em relação à forma racêmica. Essa opinião é compartilhada por outros autores que concluem que o amplo uso de cetamina apresenta perspectivas promissoras.

- Silva FCC, Dantas RT, Citó MCO, Silva MIG, Vasconcelos SMM, Fonteles MMF, et al. Ketamina, da anestesia ao uso abusivo: artigo de revisão. Rev Neurocienc 2010; 18(2): 227-237.

- Luft A, Mendes FF. Low S(+) Ketamine Doses: A Review. Rev Bras Anestesiol. 2005 Aug; 55(4): 460-9.

Proporciona analgesia efetiva e a formulação S(+) cetamina resultou em analgesia superior, desprovida de efeitos psicodélicos, quando comparada à cetamina racêmica disponível no mercado.

- Fonte: White PF, Schüttler J, Shafer A, Stanski DR, Horai Y, Trevor AJ. **Comparative pharmacology of the ketamine isomers. Studies in volunteers.** Br J Anaesth. 1985;57(2):197-203.

- Lauretti GR, Lima ICPR, Buscatti RY, Reis MP. **Avaliação clínica dos efeitos hemodinâmicos, analgésicos, psicodélicos e do bloqueio neuromuscular da cetamina racêmica e do seu S(+) isômero**. Rev Bras Anestesiol, 2000; 50:5: 357-362.

Arendt-Nielsen L, Nielsen J, Petersen-Felix S, Schnider TW, Zbinden AM. **Effect of racemic mixture and the (S+)-isomer of ketamine on temporal and spatial summation of pain**. Br J Anaesth. 1996;77(5):625-31.

Um estudo de revisão mostrou vantagem da cetamina como adjuvante por diminuir a necessidade de opióide no pós-operatório, com mínimo de efeitos colaterais e pouca prevalência de náuseas e vômitos. Esta revisão incluiu 32 estudos com cetamina racêmica, 04 estudos com S(+)cetamina e 01 estudo com R(-)cetamina.

- Fonte: Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. **Peri-operative ketamine for acute post-operative pain: a quantitative and qualitative systematic review (Cochrane review).** Acta Anaesthesiol Scand 2005;49:1405-1428.

Trabalho publicado em 2004, onde o autor relata a utilização da S(+)cetamina para 2852 procedimentos em pacientes grandes queimados. Quatro grupos foram divididos de acordo com a idade. No grupo A, até 10 anos, foram 743 procedimentos em 42 pacientes; no grupo B, de 11 a 17 anos, 354 procedimentos em 16 pacientes; no grupo C, de 18 a 65 anos, 1573 procedimentos em 68 pacientes; e no grupo D, acima de 85 anos, 182 procedimentos em 8 pacientes. O autor conclui que a técnica anestésica utilizada foi eficaz para este tipo de procedimento.

- Fonte: Cantinho FA, Santos FG, Silva AC. Anesthetic procedure for balneotherapy of burned patients: prospective evaluation of 2852 cases. Rev Bras Anestesiol. 2004 Apr; 54(2): 229-38.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A escetamina é um anestésico geral de ação rápida, não barbitúrico, para uso parenteral. Quimicamente a escetamina é designada de S-(o-clorofenil)-2-(metilamino) ciclohexanona. É apresentada na forma de solução ligeiramente ácida (pH 3,5-5,5), para administração intravenosa ou intramuscular.

A escetamina produz um estado anestésico, caracterizado por profunda analgesia, com reflexos laringofaringeanos normais, tono dos músculos esqueléticos normal ou ligeiramente aumentado e discreto estímulo cardiovascular e respiratório. Ocasionalmente acarreta uma depressão respiratória mínima, de caráter transitório.

A biotransformação da escetamina passa pelos processos de N-desalquilação, hidroxilação do anel ciclohexano, conjugação com ácido glicurônico e desidratação dos metabólitos hidroxilados, para formar o derivado ciclohexeno. O principal métabólito ativo encontrado é a norcetamina.

Após a administração intravenosa a concentração de escetamina tem uma fase inicial (fase alfa) que dura 45 minutos com meia-vida de 10 a 15 minutos. Esta primeira fase corresponde clinicamente ao efeito anestésico do fármaco.

A ação anestésica é finalizada com a redistribuição do anestésico a partir do SNC para os tecidos periféricos e biotransformação hepática a um metabólito ativo, norcetamina.

Este metabólito tem cerca de 1/3 da atividade da escetamina reduzindo as necessidades de halotano necessário (CAM) do rato. A meia-vida final da escetamina (fase beta) é em torno de 2,5 horas.

O estado anestésico produzido por escetamina tem sido denominado de "anestesia dissociativa", na qual parece haver interrupção seletiva das vias da condução cerebral antes produzida pelo bloqueio sensorial somestético. Pode deprimir

Fls 8366
Proc. Nº 023/2023
Ass

seletivamente o sistema talamoneocortical antes das áreas cerebrais mais antigas e as vias de condução (ativando os sistemas reticular e límbico).
A elevação da pressão sanguínea inicia-se brevemente após a injeção, alcançando um máximo dentro de poucos minutos e normalmente retorna para valores pré-anestésicos em 15 minutos após a injeção. Na maioria dos casos, a pressão sanguínea diastólica e sistólica, atinge picos de 10% a 50% acima do nível pré-anestésico logo após a indução da anestesia, mas a elevação pode ser maior ou mais prolongada dependendo de cada caso (Ver Contraindicações).
A ação simpatomimética de escetamina é menor do que a da cetamina racêmica.
A escetamina tem ampla margem de segurança. Alguns exemplos de administração acidental de superdoses de escetamina (até 10 vezes o normalmente necessário) têm sido seguidos por demorada, mas completa recuperação. Além disso a escetamina apresenta, em relação à mistura racêmica, as vantagens de ser menos alucinógena, sendo que quando ocorrem alucinações as mesmas são agradáveis, menor excitação simpática, recuperação pós-anestésica precoce e parece possuir maior potência analgésica e anestésica.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Absolutas: Hipersensibilidade à cetamina e porfiria.
Relativas: Hipertensão arterial, antecedentes de acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca severa.
A escetamina é contraindicado em pacientes em que o aumento da pressão possa causar algum dano grave e em pacientes com sensibilidade conhecida ao fármaco.
A escetamina deve ser administrado por médico (ou sob sua supervisão), com longa experiência em administração de anestésicos gerais, manutenção das vias aéreas e controle da respiração.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. O medicamento está enquadrado na categoria C de risco na gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A escetamina deve ser usado com precaução por pessoas que consomem álcool de forma crônica ou por pessoas com intoxicação aguda por álcool.
Com exceção da administração de Ketamin durante parto vaginal ou abdominal, a segurança do uso de Ketamin em mulheres grávidas não foi estabelecida e neste caso o seu uso não é recomendado.
Não utilizar o medicamento durante a gravidez e o período de amamentação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. O medicamento está enquadrado na categoria C de risco na gravidez.

Durante o tratamento o paciente deve ser alertado para não dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas por 24 horas ou mais, dependendo da dose de escetamina, considerando também outros fármacos empregados após a anestesia.
Manifestações psíquicas variam em gravidade entre sonhos agradáveis, imagens vívidas, alucinações e delírio. Em alguns casos estes estados têm sido acompanhados por confusão, excitação e comportamento irracionais com poucos pacientes lembrando como uma desagradável experiência.
As reações de emergência e manifestações psíquicas ocorrem em frequência muito menor na escetamina em relação ao observado com a cetamina racêmica. Normalmente estes sintomas não duram mais do que poucas horas. Entretanto, em poucos casos, recorrências têm acontecido até 24 horas após o período pós-operatório. Não são conhecidos os efeitos fisiológicos residuais após o uso de esetamina.
A incidência destes fenômenos emergenciais é menor em jovens (de 15 anos ou menos) e em idosos (de 65 anos de idade). Também são menos frequentes quando o fármaco é administrado por via intramuscular.
Na incidência de manifestações psíquicas durante a emergência, tem-se observado bons sonhos e delírio, podendo ser reduzidos pelo uso de baixas doses de escetamina e em conjunto com diazepam intravenoso, durante a indução e manutenção da anestesia (Ver Posologia). Também, estas reações podem ser reduzidas se a estimulação verbal, táctil e visual for minimizada durante o período de recuperação. Não excluir o monitoramento dos sinais vitais.
No caso de reações emergenciais graves, o uso de pequena dose de hipnótico de curta ação ou barbitúrico de ação ultracurta pode ser necessário.
A função cardíaca deve ser continuamente monitorada durante o procedimento em pacientes predispostos a ter hipertensão ou descompensação cardíaca.

Fls 8367
Proc. Nº 023/2023
Ass

Estado de confusão no período pré-operatório também pode ocorrer durante o período de recuperação.
Pode ocorrer depressão respiratória com uma superdosagem ou também com a administração muita rápida e nestes casos, deve ser empregado suporte ventilatório. É preferível o auxílio mecânico de respiração do que a administração de analépticos.
A escetamina deve ser usado por profissionais treinados na administração de anestésicos gerais, na manutenção das vias aéreas e no controle da respiração; como no caso de qualquer anestésico geral, deve-se dispor de equipamento de ressuscitação pronto para uso.
A dose intravenosa deve ser administrada num período de 60 segundos. A administração mais rápida poderá resultar em depressão respiratória ou apneia e aumento da pressão arterial.
A função cardíaca deve ser continuamente monitorada no transcorrer da intervenção em pacientes hipertensos ou descompensados.
Como tem sido relatada elevação da pressão do líquido cefalorraquidiano durante a anestesia com escetamina, deve-se usá-la com precaução nos pacientes que apresentarem elevada pressão do líquido cefalorraquidiano.
Como os reflexos laringofaríngeos geralmente permanecem ativos, o produto não deverá ser utilizado como agente único nas intervenções cirúrgicas ou diagnósticas da faringe, laringe ou árvore brônquica. Caso o seja, deve-se sempre que possível evitar o estímulo mecânico da faringe. Miorrelaxantes poderão ser necessários, devendo-se então prestar especial atenção à respiração.
Nas intervenções cirúrgicas possíveis de provocar dor visceral, o produto deve ser suplementado por um agente capaz de eliminá-la.
Não se deve empregar a escetamina como anestésico único nas intervenções obstétricas que exijam relaxamento do músculo uterino.
A escetamina deve ser empregada com precaução em alcoólatras e em casos de etilismo agudo.
Em consequência de incompatibilidade química da escetamina com barbitúricos, não devem ser utilizados na mesma seringa, pois pode haver formação de precipitado.
A utilização de escetamina em conjunto com barbitúricos e/ou narcóticos, poderá prolongar o tempo da fase de recuperação.
Como acontece com outros anestésicos gerais, poderá ocorrer delírio durante o período de recuperação. Pode-se, todavia diminuir a incidência dessas reações, reduzindo-se ao mínimo os estímulos auditivos e táteis durante a fase de recuperação. Isto não deve impedir a monitorização dos sinais vitais.
Quando o produto for usado em pacientes ambulatoriais, estes não deverão ser liberados enquanto não houver a recuperação completa de anestesia e ainda assim devem ser acompanhados por um responsável adulto.

Precauções a serem tomadas durante o período de recuperação:
O período de recuperação da escetamina é mais precoce quando comparado com a mistura racêmica.

Após a intervenção, deve-se observar o paciente sem molestá-lo. Isto não implica no fato de que não se deva monitorar os sinais vitais. Se o paciente apresentar qualquer indício de reação psíquica durante o período de recuperação, o anestesiologista poderá considerar o uso de um dos seguintes fármacos: diazepam (5 a 10 mg para adultos por via intravenosa) ou droperidol (de 2,5 a 7,5 mg por via intravenosa ou intramuscular). Pode ser administrada uma dose hipnótica de um tiobarbitúrico (de 50 a 100 mg por via intravenosa) para eliminar as reações graves da fase de recuperação. Ao se empregar qualquer um desses fármacos, o período de recuperação pós-anestésica poderá ser mais prolongado.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O produto é clinicamente compatível com os anestésicos locais ou gerais de uso corrente, desde que seja mantida uma ventilação pulmonar adequada. As doses empregadas em associação com outros anestésicos variam dentro dos mesmos limites das doses indicadas para indução de anestesia. Todavia o uso de outro anestésico, em conjunto com o produto, poderá permitir redução das doses.
Potencializa os efeitos bloqueadores neuromusculares da tubocurarina.
Pode prolongar o período de recuperação da anestesia dos hidrocarbonetos halogenados.
Pode aumentar o risco de hipotensão e/ou de depressão respiratória dos anti-hipertensivos ou depressores do SNC.
Pode aumentar o risco de hipertensão e taquicardia quando administrado concomitantemente com hormônios tireoides.

Interações com outros fármacos comumente usados em medicação pré-anestésica:

Fls 8368
Proc. Nº 023/2023
Ass

Doses altas (3 ou mais vezes que a dose equivalente efetiva em humanos) de morfina, petidina e atropina aumentam a intensidade e prolongam a duração da anestesia produzida por dose anestésica padrão de escetamina em macacos Rhesus. O prolongamento da duração não foi de magnitude suficiente para contraindicar o uso desses fármacos para medicação pré-anestésica em experimentos clínicos humanos.

Existe incompatibilidade química entre os barbitúricos e a escetamina ocorrendo formação de precipitado. Não devem, portanto, ser injetados juntos, na mesma seringa.
A ação de escetamina é potencializada pelo diazepam. Os dois fármacos devem ser administrados separadamente. Não misturar escetamina e diazepam na seringa ou frasco de infusão.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser conservado em temperatura ambiente, entre 15º e 30ºC, protegido da luz. Não congelar.
O prazo de validade do produto é de 24 meses para frascos-ampola, a partir da data de fabricação, impressa na embalagem. Não administrar o produto se o prazo de validade estiver vencido.

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

O Ketamin é um líquido incolor, límpido 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:

Dosagem:
Da mesma forma que outros agentes anestésicos gerais a resposta individual para a escetamina varia dependendo da dose, via de administração e idade do paciente, sendo que a recomendação da dose não pode ser fixada de modo absoluto. A droga deve ser titulada conforme a necessidade do paciente, levando-se em consideração que a escetamina é 2 vezes mais potente do que a mistura racêmica da cetamina.

Existe incompatibilidade química entre os barbitúricos e a escetamina ocorrendo formação de precipitado. Não devem, portanto, ser injetados juntos, na mesma seringa.
A ação de escetamina é potencializada pelo diazepam. Os dois fármacos devem ser administrados separadamente. Não misturar escetamina e diazepam na seringa ou frasco de infusão.

Preparação no Pré-Operatório:
A escetamina pode ser empregada como agente único, ainda que o paciente não esteja em jejum, sendo indicado para os pacientes que não estejam em jejum se, a critério do médico, os benefícios decorrentes do uso do produto forem maiores do que os possíveis riscos. Em função de se ter observado a ocorrência de vômitos após o uso de escetamina, deve-se fornecer alguma proteção para as vias aéreas, devido aos reflexos laringofaríngeos. Contudo, pode ocorrer aspiração com o uso de Ketamin e os reflexos de proteção podem estar diminuídos com a suplementação de outros anestésicos e relaxantes musculares, devendo assim a possibilidade de aspiração ser considerada.
Deve-se administrar atropina, escopolamina ou um outro anti-sialagogo com suficiente antecipação antes da indução da anestesia.

A administração de droperidol (0,1 mg/kg por via intramuscular) ou de diazepam (0,1 mg/kg via intramuscular), como pré-medicação, tem-se revelado eficaz para reduzir a incidência de reações na fase de recuperação.

Início e Duração: Como acontece com outros anestésicos gerais, a resposta individual à escetamina varia até certo ponto, de acordo com a dose, a via de administração, a idade do paciente e com administração ou não de outros anestésicos, de modo que não podem ser feitas recomendações posológicas absolutamente fixas. A dose de escetamina deve ser ajustada às necessidades de cada paciente.
Pelo fato da indução da anestesia após a injeção inicial intravenosa de escetamina ser rápida, o paciente deve ser mantido em posição assistida durante a injeção. Em geral, uma dose intramuscular de 10 mg/kg produz anestesia

Fls 8369
Proc. Nº 023/2023
Ass

cirúrgica dentro de 3 a 4 minutos após a injeção e via de regra a anestesia dura de 12 a 25 minutos. A recuperação da consciência é gradativa.

Uso Pediátrico: Doses intramusculares, durante estudos em crianças, nos limites de 9 a 13 mg/kg, normalmente produziram anestesia cirúrgica dentro de 3 a 4 minutos após a injeção, com efeito anestésico de 12 a 25 minutos de duração.

Indução:
Via Intravenosa: A dose inicial de escetamina administrada intravenosamente pode variar entre 1 mg/kg a 4,5 mg/kg. A dose média necessária para produzir anestesia cirúrgica, de 5 a 10 minutos de duração, tem sido de 2 mg/kg.
Recomenda-se que o produto seja administrado lentamente num período de 60 segundos. A administração mais rápida pode resultar em depressão respiratória e aumento da pressão arterial.
Alternativamente, em pacientes adultos, pode ser usada na indução de anestesia, dose intravenosa de 1 mg a 2 mg/kg de escetamina, numa velocidade de 0,5 mg/kg/minuto. Pode ser usado adicionalmente diazepam, em doses de 2 mg a 5 mg, administradas em seringas separadas por 60 segundos. Na maioria dos casos, são suficientes 15 mg, ou menos, de diazepam intravenoso. A incidência de manifestações psicológicas, particularmente observações sobre o sonho e delírio de emergência, podem ser reduzidas pelo esquema de indução proposto acima.
Via Intramuscular: A dose inicial de escetamina administrada intramuscularmente pode variar entre 6,5 a 13 mg/kg. A dose de 10 mg/kg normalmente produz anestesia cirúrgica de 12 a 25 minutos de duração.

Manutenção da Anestesia:
A diminuição do grau de anestesia pode ser indicada pelo nistagmo, pelos movimentos em resposta a estímulos e pela vocalização.
A anestesia é mantida pela administração de doses adicionais de escetamina por via intravenosa ou por via intramuscular, independentemente da via empregada para indução.
A dose de manutenção deve ser ajustada de acordo com as necessidades anestésicas do paciente e se outro agente anestésico for usado.
Na hipótese de se preferir a via intravenosa para manutenção da anestesia, cada dose adicional deverá ser a metade da dose total intravenosa acima recomendada.
No caso de ser preferida a via intramuscular, cada dose adicional deverá ser a metade da dose total intramuscular acima recomendada. Quanto maior for a dose administrada de escetamina tanto maior será o tempo de recuperação.
Durante a anestesia poderão ocorrer movimentos involuntários e tônico-clônicos das extremidades. Esses movimentos não implicam num plano superficial de anestesia, nem indicam necessidade de se administrar doses adicionais do produto.
Pacientes adultos induzidos com escetamina potencializado com 2 a 5 mg de diazepam intravenoso, podem ser mantidos por escetamina administrado por infusão lenta, por técnica de microgotejamento, com a dose de 0,1 a 0,5 mg/minuto, conforme necessário. Na maioria dos casos são suficientes 20 mg ou menos de diazepam intravenoso total, para a indução combinada e manutenção. Contudo, doses levemente maiores de diazepam podem ser necessárias, dependendo da natureza e duração da cirurgia, estado físico do paciente e outros fatores. A incidência de manifestações psíquicas, particularmente observações de sonhos e delírio de emergência, pode ser reduzida pelo esquema de manutenção proposto acima.

Como Agente Indutor antes do uso de outros Anestésicos Gerais:
A indução é realizada por meio de uma dose única, intravenosa ou intramuscular, especificada acima. Em seguida administra-se o anestésico principal. O momento da administração varia de acordo com a via de aplicação do escetamina e do tempo necessário para que o anestésico principal atue com plena eficácia.
Se o produto tiver sido administrado por via intravenosa e o anestésico de manutenção for de ação lenta, poderá ser necessário administrar uma segunda dose de escetamina, 5 a 8 minutos após a administração da primeira dose.
Se o produto tiver sido administrado por via intramuscular e o anestésico de manutenção for de ação rápida, pode-se retardar sua administração em até 15 minutos após a injeção de escetamina.

Como Suplemento de outros Anestésicos:
O produto é clinicamente compatível com os anestésicos locais ou gerais de uso corrente, desde que a ventilação pulmonar adequada seja mantida. As doses de escetamina empregadas em associação com outros anestésicos variam

Fls 8370
Proc. Nº 023/2023
Ass

dentro dos mesmos limites das doses indicadas para indução de anestesia, conforme acima indicado. Contudo, o uso de outro anestésico em conjunto com a escetamina permite a redução das doses da mesma.

Diluição: Para o preparo de uma solução diluída contendo 1 mg de escetamina por mL, transferir assepticamente 10 mL (50 mg/mL do frasco-ampola) e diluir para 500 mL de glicose 5% ou cloreto de sódio 0,9% e misturar bem.
O fluído necessário para o paciente e a duração da anestesia devem ser considerados quanto à escolha da diluição apropriada. Se a restrição do fluído for necessária, a diluição pode ser feita em 250 mL, resultando dessa forma em 2 mg de escetamina por mL.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Frequente: Hipertensão e aumento da frequência cardíaca. A elevação máxima da pressão arterial tem variado, em média, entre 20% e 25% dos valores pré-anestésicos. Delírio, sonhos, confusão. A incidência dessas reações é mais baixa em pacientes jovens (15 anos de idade ou menos) e em pacientes de idade avançada (mais de 65 anos).
Infrequente: Hipotensão e bradicardia, depressão respiratório ou apneia relacionada à dose elevada. Movimentos tônicos e clônicos, anorexia, náuseas e vômitos.
Raro: Arritmia cardíaca. Laringoespasmo, diplopia, nistagmo, elevação da pressão intra-ocular
Não classificado: obstrução das vias respiratórias, convulsões, exantema, sialorreia, erupção morbiliforme.

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

10. SUPERDOSE
A administração de uma dose excessiva de Ketamin poderá ser seguida de depressão respiratória. A utilização de ventilação mecânica, que mantenha uma saturação adequada do oxigênio sanguíneo e eliminação de dióxido de carbono, é preferível ao emprego de analépticos.
O Ketamin oferece ampla margem de segurança, doses excessivas acidentais de até 10 vezes maiores que as habituais têm sido seguidas de recuperação prolongada, porém completa.

Toxicidade: A toxicidade aguda da escetamina tem sido estudada em várias espécies. Em camundongos adultos e ratos, os valores de DL_{50} intraperitoneal, são aproximadamente 100 vezes em média da dose intravenosa humana e aproximadamente 20 vezes em média da dose intramuscular humana.
Um leve aumento da toxicidade aguda observada em ratos recém-nascidos não foi suficientemente elevado para sugerir um perigo eminente quando usado em crianças.

Injeções intravenosas diárias em ratos, 5 vezes, em média, maiores que a dose intravenosa humana e injeção intramuscular em cachorros de 4 vezes, em média, maiores que a dose intramuscular humana, demonstraram excelente tolerância por longos períodos como 6 semanas. Da mesma forma, sessões anestésicas duas vezes por semana, de 1, 3 ou 6 horas de duração, em macacos, em um período de 4 a 6 semanas, foram bem toleradas.

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

DIZERES LEGAIS:
MS N.º 1.0298.0213

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP N.º 10.446

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.
Rodovia Itapira-Lindoia, km 14 – Itapira – SP
CNPJ n.º 44.734.671/0001-51 – Indústria Brasileira

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

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

Fls 8371
Proc. Nº 023/2023
Ass

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

R_0213_04

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*
29/04/2022	---	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	Adequação à RDC 607/22	VP e VPS	Solução injetável
22/06/2021	2435281/21-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	Adequação DCB	VP e VPS	Solução injetável
12/03/2021	0974668/21-4	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	9. Reações adversas (VigiMed)	VPS	Solução injetável
26/08/2019	2052407/19-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	6. Como devo usar este medicamento? 8. Posologia e modo de usar	VP e VPS	Solução injetável
11/02/2019	0126212/19-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/05/2017	0934924/17-3	Inclusão de nova apresentação	30/04/2018	Identificação do medicamento	VP e VPS	Solução injetável
14/12/2018	1180511/18-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	-----	-----	----	Identificação do medicamento	VP e VPS	Solução injetável
05/11/2015	0966647/15-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	-----	-----	-----	Inclusão de nova apresentação e separação das bulas de frasco-ampola e ampola	VP e VPS	Solução injetável
20/06/2014	0488273/14-3	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP e VPS	Solução injetável

Fls. 8372
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Fls 8373
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ketamin NP

cloridrato de escetamina

Solução Injetável – 50 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Fls 8374
Proc. Nº 023/2023
Ass

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

KETAMIN NP
cloridrato de escetamina

APRESENTAÇÕES
Embalagens contendo 25 ampolas de 2 mL de solução 50 mg/mL

O produto KETAMIN NP em ampolas é uma solução estéril sem conservante.

USO INTRAVENOSO E INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
Cada mL contém:
cloridrato de escetamina ..... 57,67 mg
(equivalente a 50 mg de escetamina)
Veículo estéril qsp ..... 1,0 mL
Veículo: água para injetáveis, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio para ajuste de pH

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Ketamin (cloridrato de escetamina) é indicado como:
- anestésico único em intervenções diagnósticas e cirúrgicas que não necessitem de relaxamento muscular. Apesar de ser apropriado para intervenções de curta duração, pode ser empregado, mediante administração de doses adicionais, em procedimentos mais prolongados.
- obstetrícia para parto vaginal ou cesárea.
- adjuvante anestésico para complementar a anestesia com outros agentes de baixa potência como, por exemplo, o óxido nitroso.
- agente anestésico único para procedimentos cirúrgicos e diagnósticos que não necessitem de relaxamento muscular esquelético. É empregado para pequenos procedimentos, mas pode ser usado em doses adicionais para procedimentos mais prolongados.

Pode ser indicado como indutor anestésico e também, como adjuvante anestésico para complementar a anestesia com agentes de baixa potência, tais como o óxido nitroso.
Dentre as áreas de aplicação específica ou tipos de procedimentos, incluem-se:
•Desbridamentos, curativos dolorosos e enxertos de pele em pacientes queimados, bem como em outras intervenções cirúrgicas superficiais.
•Intervenções neurodiagnósticas, tais como pneumoencefalografias, ventriculografias, mielografias e punções lombares.
•Intervenções diagnósticas e cirúrgicas nos olhos, ouvidos, nariz e boca, inclusive extrações dentárias. Nota: Os movimentos oculares podem persistir durante as intervenções oftalmológicas.
•Intervenções diagnósticas e cirúrgicas na faringe, laringe ou árvore brônquica. Nota: Nestas intervenções deve-se empregar um relaxante muscular.
•Sigmoidoscopias, pequenas cirurgias do ânus e do reto e circuncisão.
•Intervenções ginecológicas extraperitoneais, como dilatação e curetagem.
•Intervenções obstétricas, inclusive partos distócicos e cesarianas.
•Intervenções ortopédicas, tais como manipulação e redução de fraturas, colocação de pino femoral, amputações e biópsias.
•Anestesia de pacientes de grande risco, com funções vitais deprimidas.
•Cateterismo cardíaco.

Fls 8375
Proc. 025351.023/2023
Ass

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A literatura cientifica chama a atenção para algumas características da escetamina, o isômero S(+) da cetamina racêmica:

Menor incidência de efeitos psicomiméticos em doses equianalgésicas em relação à forma racêmica. Essa opinião é compartilhada por outros autores que concluem que o amplo uso de cetamina apresenta perspectivas promissoras.

- Silva FCC, Dantas RT, Citó MCO, Silva MIG, Vasconcelos SMM, Fonteles MMF, et al. Ketamina, da anestesia ao uso abusivo: artigo de revisão. Rev Neurocienc 2010; 18(2): 227-237.

- Luft A, Mendes FF. Low S(+) Ketamine Doses: A Review. Rev Bras Anestesiol. 2005 Aug; 55(4): 460-9.

Proporciona analgesia efetiva e a formulação S(+) cetamina resultou em analgesia superior, desprovida de efeitos psicodélicos, quando comparada à cetamina racêmica disponível no mercado.

- Fonte: White PF, Schüttler J, Shafer A, Stanski DR, Horai Y, Trevor AJ. **Comparative pharmacology of the ketamine isomers. Studies in volunteers.** Br J Anaesth. 1985;57(2):197-203.

- Lauretti GR, Lima ICPR, Buscatti RY, Reis MP. **Avaliação clínica dos efeitos hemodinâmicos, analgésicos, psicodélicos e do bloqueio neuromuscular da cetamina racêmica e do seu S(+) isômero**. Rev Bras Anestesiol, 2000; 50:5: 357-362.

Arendt-Nielsen L, Nielsen J, Petersen-Felix S, Schnider TW, Zbinden AM. **Effect of racemic mixture and the (S+)-isomer of ketamine on temporal and spatial summation of pain**. Br J Anaesth. 1996;77(5):625-31.

Um estudo de revisão mostrou vantagem da cetamina como adjuvante por diminuir a necessidade de opioide no pós-operatório, com mínimo de efeitos colaterais e pouca prevalência de náuseas e vômitos. Esta revisão incluiu 32 estudos com cetamina racêmica, 04 estudos com S(+)cetamina e 01 estudo com R(-)cetamina.

- Fonte: Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. **Peri-operative ketamine for acute post-operative pain: a quantitative and qualitative systematic review (Cochrane review).** Acta Anaesthesiol Scand 2005;49:1405-1428.

Trabalho publicado em 2004, onde o autor relata a utilização da S(+)cetamina para 2852 procedimentos em pacientes grandes queimados. Quatro grupos foram divididos de acordo com a idade. No grupo A, até 10 anos, foram 743 procedimentos em 42 pacientes; no grupo B, de 11 a 17 anos, 354 procedimentos em 16 pacientes; no grupo C, de 18 a 65 anos, 1573 procedimentos em 68 pacientes; e no grupo D, acima de 85 anos, 182 procedimentos em 8 pacientes. O autor conclui que a técnica anestésica utilizada foi eficaz para este tipo de procedimento.

- Fonte: Cantinho FA, Santos FG, Silva AC. Anesthetic procedure for balneotherapy of burned patients: prospective evaluation of 2852 cases. Rev Bras Anestesiol. 2004 Apr; 54(2): 229-38.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A escetamina é um anestésico geral de ação rápida, não barbitúrico, para uso parenteral. Quimicamente a escetamina é designada de S-(o-clorofenil)-2-(metilamino) ciclohexanona. É apresentada na forma de solução ligeiramente ácida (pH 3,5-5,5), para administração intravenosa ou intramuscular.

A escetamina produz um estado anestésico, caracterizado por profunda analgesia, com reflexos laringofaringeanos normais, tono dos músculos esqueléticos normal ou ligeiramente aumentado e discreto estímulo cardiovascular e respiratório. Ocasionalmente acarreta uma depressão respiratória mínima, de caráter transitório.

A biotransformação da escetamina passa pelos processos de N-desalquilação, hidroxilação do anel ciclohexona, conjugação com ácido glicurônico e desidratação dos metabólitos hidroxilados, para formar o derivado ciclohexeno. O principal métabólito ativo encontrado é a norcetamina.

Após a administração intravenosa a concentração de escetamina tem uma fase inicial (fase alfa) que dura 45 minutos com meia-vida de 10 a 15 minutos. Esta primeira fase corresponde clinicamente ao efeito anestésico do fármaco.

A ação anestésica é finalizada com a redistribuição do anestésico a partir do SNC para os tecidos periféricos e biotransformação hepática a um metabólito ativo, norcetamina.

Fls 8376
Proc. Nº 023/2023
Ass

Este metabólito tem cerca de 1/3 da atividade da escetamina reduzindo as necessidades de halotano necessário (CAM) do rato. A meia-vida final da escetamina (fase beta) é em torno de 2,5 horas.
O estado anestésico produzido por escetamina tem sido denominado de "anestesia dissociativa", na qual parece haver interrupção seletiva das vias da condução cerebral antes produzida pelo bloqueio sensorial somestético. Pode deprimir seletivamente o sistema talamoneocortical antes das áreas cerebrais mais antigas e as vias de condução (ativando os sistemas reticular e límbico).
A elevação da pressão sanguínea inicia-se brevemente após a injeção, alcançando um máximo dentro de poucos minutos e normalmente retorna para valores pré-anestésicos em 15 minutos após a injeção. Na maioria dos casos, a pressão sanguínea diastólica e sistólica, atinge picos de 10% a 50% acima do nível pré-anestésico logo após a indução da anestesia, mas a elevação pode ser maior ou mais prolongada dependendo de cada caso (Ver Contraindicações).
A ação simpatomimética de escetamina é menor do que a da cetamina racêmica.
A escetamina tem ampla margem de segurança. Alguns exemplos de administração acidental de superdoses de escetamina (até 10 vezes o normalmente necessário) têm sido seguidos por demorada, mas completa recuperação. Além disso a escetamina apresenta, em relação à mistura racêmica, as vantagens de ser menos alucinógena, sendo que quando ocorrem alucinações as mesmas são agradáveis, menor excitação simpática, recuperação pós-anestésica precoce e parece possuir maior potência analgésica e anestésica.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Absolutas: Hipersensibilidade à cetamina e porfiria.
Relativas: Hipertensão arterial, antecedentes de acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca severa.
A escetamina é contraindicado em pacientes em que o aumento da pressão possa causar algum dano grave e em pacientes com sensibilidade conhecida ao fármaco.
A escetamina deve ser administrado por médico (ou sob sua supervisão), com longa experiência em administração de anestésicos gerais, manutenção das vias aéreas e controle da respiração.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. O medicamento está enquadrado na categoria C de risco na gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A escetamina deve ser usada com precaução por pessoas que consomem álcool de forma crônica ou por pessoas com intoxicação aguda por álcool.
Com exceção da administração de escetamina durante parto vaginal ou abdominal, a segurança do uso de escetamina em mulheres grávidas não foi estabelecida e neste caso o seu uso não é recomendado.
Não utilizar o medicamento durante a gravidez e o período de amamentação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. O medicamento está enquadrado na categoria C de risco na gravidez.

Durante o tratamento o paciente deve ser alertado para não dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas por 24 horas ou mais, dependendo da dose de escetamina, considerando também outros fármacos empregados após a anestesia.
Manifestações psíquicas variam em gravidade entre sonhos agradáveis, imagens vividas, alucinações e delírio. Em alguns casos estes estados têm sido acompanhados por confusão, excitação e comportamento irracionais com poucos pacientes lembrando como uma desagradável experiência.
As reações de emergência e manifestações psíquicas ocorrem em frequência muito menor na escetamina em relação ao observado com a cetamina racêmica. Normalmente estes sintomas não duram mais do que poucas horas. Entretanto, em poucos casos, recorrências têm acontecido até 24 horas após o período pós-operatório. Não são conhecidos os efeitos fisiológicos residuais após o uso de escetamina.
A incidência destes fenômenos emergenciais é menor em jovens (de 15 anos ou menos) e em idosos (de 65 anos de idade). Também são menos frequentes quando o fármaco é administrado por via intramuscular.
Na incidência de manifestações psíquicas durante a emergência, tem-se observado bons sonhos e delírio, podendo ser reduzidos pelo uso de baixas doses de escetamina e em conjunto com diazepam intravenoso, durante a indução e manutenção da anestesia (Ver Posologia). Também, estas reações podem ser reduzidas se a estimulação verbal, táctil e visual for minimizada durante o período de recuperação. Não excluir o monitoramento dos sinais vitais.

Fls 8377
Proc. Nº 023/2023
Ass.

No caso de reações emergenciais graves, o uso de pequena dose de hipnótico de curta ação ou barbitúrico de ação ultracurta pode ser necessário.
A função cardíaca deve ser continuamente monitorada durante o procedimento em pacientes predispostos a ter hipertensão ou descompensação cardíaca.
Estado de confusão no período pré-operatório também pode ocorrer durante o período de recuperação.
Pode ocorrer depressão respiratória com uma superdosagem ou também com a administração muita rápida e nestes casos, deve ser empregado suporte ventilatório. É preferível o auxílio mecânico de respiração do que a administração de analépticos.
A escetamina deve ser usada por profissionais treinados na administração de anestésicos gerais, na manutenção das vias aéreas e no controle da respiração; como no caso de qualquer anestésico geral, deve-se dispor de equipamento de ressuscitação pronto para uso.
A dose intravenosa deve ser administrada num período de 60 segundos. A administração mais rápida poderá resultar em depressão respiratória ou apneia e aumento da pressão arterial.
A função cardíaca deve ser continuamente monitorada no transcorrer da intervenção em pacientes hipertensos ou descompensados.
Como tem sido relatada elevação da pressão do líquido cefalorraquidiano durante a anestesia com escetamina, deve-se usá-la com precaução nos pacientes que apresentarem elevada pressão do líquido cefalorraquidiano.
Como os reflexos laringofaríngeos geralmente permanecem ativos, o produto não deverá ser utilizado como agente único nas intervenções cirúrgicas ou diagnósticas da faringe, laringe ou árvore brônquica. Caso o seja, deve-se sempre que possível evitar o estímulo mecânico da faringe. Miorrelaxantes poderão ser necessários, devendo-se então prestar especial atenção à respiração.
Nas intervenções cirúrgicas possíveis de provocar dor visceral, o produto deve ser suplementado por um agente capaz de eliminá-la.
Não se deve empregar a escetamina como anestésico único nas intervenções obstétricas que exijam relaxamento do músculo uterino.
A escetamina deve ser empregada com precaução em alcoólatras e em casos de etilismo agudo.
Em consequência de incompatibilidade química da escetamina com barbitúricos, não devem ser utilizados na mesma seringa, pois pode haver formação de precipitado.
A utilização de escetamina em conjunto com barbitúricos e/ou narcóticos, poderá prolongar o tempo da fase de recuperação.
Como acontece com outros anestésicos gerais, poderá ocorrer delírio durante o período de recuperação. Pode-se, todavia diminuir a incidência dessas reações, reduzindo-se ao mínimo os estímulos auditivos e táteis durante a fase de recuperação. Isto não deve impedir a monitorização dos sinais vitais.
Quando o produto for usado em pacientes ambulatoriais, estes não deverão ser liberados enquanto não houver a recuperação completa de anestesia e ainda assim devem ser acompanhados por um responsável adulto.

Precauções a serem tomadas durante o período de recuperação:
O período de recuperação da escetamina é mais precoce quando comparado com a mistura racêmica.

Após a intervenção, deve-se observar o paciente sem molestá-lo. Isto não implica no fato de que não se deva monitorar os sinais vitais. Se o paciente apresentar qualquer indício de reação psíquica durante o período de recuperação, o anestesiologista poderá considerar o uso de um dos seguintes fármacos: diazepam (5 a 10 mg para adultos por via intravenosa) ou droperidol (de 2,5 a 7,5 mg por via intravenosa ou intramuscular). Pode ser administrada uma dose hipnótica de um tiobarbitúrico (de 50 a 100 mg por via intravenosa) para eliminar as reações graves da fase de recuperação. Ao se empregar qualquer um desses fármacos, o período de recuperação pós-anestésica poderá ser mais prolongado.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O produto é clinicamente compatível com os anestésicos locais ou gerais de uso corrente, desde que seja mantida uma ventilação pulmonar adequada. As doses empregadas em associação com outros anestésicos variam dentro dos mesmos limites das doses indicadas para indução de anestesia. Todavia o uso de outro anestésico, em conjunto com o produto, poderá permitir redução das doses.
Potencializa os efeitos bloqueadores neuromusculares da tubocurarina.
Pode prolongar o período de recuperação da anestesia dos hidrocarbonetos halogenados.

Fls 3378
Proc. Nº 023/2023
Ass

Pode aumentar o risco de hipotensão e/ou de depressão respiratória dos anti-hipertensivos ou depressores do SNC.
Pode aumentar o risco de hipertensão e taquicardia quando administrado concomitantemente com hormônios tireoides.
Interações com outros fármacos comumente usados em medicação pré-anestésica:
Doses altas (3 ou mais vezes que a dose equivalente efetiva em humanos) de morfina, petidina e atropina aumentam a intensidade e prolongam a duração da anestesia produzida por dose anestésica padrão de escetamina em macacos Rhesus. O prolongamento da duração não foi de magnitude suficiente para contraindicar o uso desses fármacos para medicação pré-anestésica em experimentos clínicos humanos.

Existe incompatibilidade química entre os barbitúricos e a escetamina ocorrendo formação de precipitado. Não devem, portanto, ser injetados juntos, na mesma seringa.
A ação de escetamina é potencializada pelo diazepam. Os dois fármacos devem ser administrados separadamente. Não misturar escetamina e diazepam na seringa ou frasco de infusão.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser conservado em temperatura ambiente, entre 15° e 30°C, protegido da luz. Não congelar.
O prazo de validade do produto é de 24 meses, a partir da data de fabricação, impressa na embalagem. Não administrar o produto se o prazo de validade estiver vencido.

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

O **Ketamin** NP é um líquido incolor, límpido 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:

Dosagem:
Da mesma forma que outros agentes anestésicos gerais a resposta individual para a escetamina varia dependendo da dose, via de administração e idade do paciente, sendo que a recomendação da dose não pode ser fixada de modo absoluto. O fármaco deve ser titulado conforme a necessidade do paciente, levando-se em consideração que a escetamina é 2 vezes mais potente do que a mistura racêmica da cetamina.

Existe incompatibilidade química entre os barbitúricos e a escetamina ocorrendo formação de precipitado. Não devem, portanto, ser injetados juntos, na mesma seringa.
A ação de escetamina é potencializada pelo diazepam. As duas drogas devem ser administradas separadamente. Não misturar escetamina e diazepam na seringa ou frasco de infusão.

O produto KetaminNP em ampolas, é uma solução estéril sem conservante e deve ser utilizado em dose única.

Preparação no Pré-Operatório:
A escetamina pode ser empregado como agente único, ainda que o paciente não esteja em jejum, sendo indicado para os pacientes que não estejam em jejum se, a critério do médico, os benefícios decorrentes do uso do produto forem maiores do que os possíveis riscos. Em função de se ter observado a ocorrência de vômitos após o uso de escetamina, deve-se fornecer alguma proteção para as vias aéreas, devido aos reflexos laringofaríngeos. Contudo, pode ocorrer aspiração com o uso de escetamina e os reflexos de proteção podem estar diminuídos com a suplementação de outros anestésicos e relaxantes musculares, devendo assim a possibilidade de aspiração ser considerada.
Deve-se administrar atropina, escopolamina ou um outro anti-sialagogo com suficiente antecipação antes da indução da anestesia.

A administração de droperidol (0,1 mg/kg por via intramuscular) ou de diazepam (0,1 mg/kg via intramuscular), como pré-medicação, tem-se revelado eficaz para reduzir a incidência de reações na fase de recuperação.

Fls 8379
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Início e Duração: Como acontece com outros anestésicos gerais, a resposta individual à escetamina varia até certo ponto, de acordo com a dose, a via de administração, a idade do paciente e com administração ou não de outros anestésicos, de modo que não podem ser feitas recomendações posológicas absolutamente fixas. A dose de escetamina deve ser ajustada às necessidades de cada paciente.
Pelo fato da indução da anestesia após a injeção inicial intravenosa de escetamina ser rápida, o paciente deve ser mantido em posição assistida durante a injeção.
Em geral, uma dose intramuscular de 10 mg/kg produz anestesia cirúrgica dentro de 3 a 4 minutos após a injeção e via de regra a anestesia dura de 12 a 25 minutos. A recuperação da consciência é gradativa.

Uso Pediátrico: Doses intramusculares, durante estudos em crianças, nos limites de 9 a 13 mg/kg, normalmente produziram anestesia cirúrgica dentro de 3 a 4 minutos após a injeção, com efeito anestésico de 12 a 25 minutos de duração.

Indução:
Via Intravenosa: A dose inicial de escetamina administrada intravenosamente pode variar entre 1 mg/kg a 4,5 mg/kg. A dose média necessária para produzir anestesia cirúrgica, de 5 a 10 minutos de duração, tem sido de 2 mg/kg.
Recomenda-se que o produto seja administrado lentamente num período de 60 segundos. A administração mais rápida pode resultar em depressão respiratória e aumento da pressão arterial.
Alternativamente, em pacientes adultos, pode ser usada na indução de anestesia, dose intravenosa de 1 mg a 2 mg/kg de escetamina, numa velocidade de 0,5 mg/kg/minuto. Pode ser usado adicionalmente diazepam, em doses de 2 mg a 5 mg, administradas em seringas separadas por 60 segundos. Na maioria dos casos, são suficientes 15 mg, ou menos, de diazepam intravenoso. A incidência de manifestações psicológicas, particularmente observações sobre o sonho e delírio de emergência, podem ser reduzidas pelo esquema de indução proposto acima.
Via Intramuscular: A dose inicial de escetamina administrada intramuscularmente pode variar entre 6,5 a 13 mg/kg. A dose de 10 mg/kg normalmente produz anestesia cirúrgica de 12 a 25 minutos de duração.

Manutenção da Anestesia:
A diminuição do grau de anestesia pode ser indicada pelo nistagmo, pelos movimentos em resposta a estímulos e pela vocalização.
A anestesia é mantida pela administração de doses adicionais de escetamina por via intravenosa ou por via intramuscular, independentemente da via empregada para indução.
A dose de manutenção deve ser ajustada de acordo com as necessidades anestésicas do paciente e se outro agente anestésico for usado.
Na hipótese de se preferir a via intravenosa para manutenção da anestesia, cada dose adicional deverá ser a metade da dose total intravenosa acima recomendada.
No caso de ser preferida a via intramuscular, cada dose adicional deverá ser a metade da dose total intramuscular acima recomendada. Quanto maior for a dose administrada de escetamina tanto maior será o tempo de recuperação.
Durante a anestesia poderão ocorrer movimentos involuntários e tônico-clônicos das extremidades. Esses movimentos não implicam num plano superficial de anestesia, nem indicam necessidade de se administrar doses adicionais do produto.
Pacientes adultos induzidos com escetamina potencializado com 2 a 5 mg de diazepam intravenoso, podem ser mantidos por escetamina administrado por infusão lenta, por técnica de microgotejamento, com a dose de 0,1 a 0,5 mg/minuto, conforme necessário. Na maioria dos casos são suficientes 20 mg ou menos de diazepam intravenoso total, para a indução combinada e manutenção. Contudo, doses levemente maiores de diazepam podem ser necessárias, dependendo da natureza e duração da cirurgia, estado físico do paciente e outros fatores. A incidência de manifestações psíquicas, particularmente observações de sonhos e delírio de emergência, pode ser reduzida pelo esquema de manutenção proposto acima.

Como Agente Indutor antes do uso de outros Anestésicos Gerais:
A indução é realizada por meio de uma dose única, intravenosa ou intramuscular, especificada acima. Em seguida administra-se o anestésico principal. O momento da administração varia de acordo com a via de aplicação da escetamina e do tempo necessário para que o anestésico principal atue com plena eficácia.
Se o produto tiver sido administrado por via intravenosa e o anestésico de manutenção for de ação lenta, poderá ser necessário administrar uma segunda dose de escetamina, 5 a 8 minutos após a administração da primeira dose.

Fls 8380
Proc. Nº 023/2023
Ass

Se o produto tiver sido administrado por via intramuscular e o anestésico de manutenção for de ação rápida, pode-se retardar sua administração em até 15 minutos após a injeção de escetamina.

Como Suplemento de outros Anestésicos:
O produto é clinicamente compatível com os anestésicos locais ou gerais de uso corrente, desde que a ventilação pulmonar adequada seja mantida. As doses de escetamina empregadas em associação com outros anestésicos variam dentro dos mesmos limites das doses indicadas para indução de anestesia, conforme acima indicado. Contudo, o uso de outro anestésico em conjunto com a escetamina permite a redução das doses da mesma.

O produto pode ser diluído em solução de glicose 5% ou cloreto de sódio 0,9%, e misturar bem.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Frequente: Hipertensão e aumento da frequência cardíaca. A elevação máxima da pressão arterial tem variado, em média, entre 20% e 25% dos valores pré-anestésicos. Delírio, sonhos, confusão. A incidência dessas reações é mais baixa em pacientes jovens (15 anos de idade ou menos) e em pacientes de idade avançada (mais de 65 anos).
Infrequente: Hipotensão e bradicardia, depressão respiratório ou apneia relacionada à dose elevada. Movimentos tônicos e clônicos, anorexia, náuseas e vômitos.
Raro: Arritmia cardíaca, laringoespasmo, diplopia, nistagmo, elevação da pressão intra-ocular
Não classificado: obstrução das vias respiratórias, convulsões, exantema, sialorreia, erupção morbiliforme.

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

10. SUPERDOSE
A administração de uma dose excessiva de escetamina poderá ser seguida de depressão respiratória. A utilização de ventilação mecânica, que mantenha uma saturação adequada do oxigênio sanguíneo e eliminação de dióxido de carbono, é preferível ao emprego de analépticos.
A escetamina oferece ampla margem de segurança, doses excessivas acidentais de até 10 vezes maiores que as habituais têm sido seguidas de recuperação prolongada, porém completa.

Toxicidade: A toxicidade aguda da escetamina tem sido estudada em várias espécies. Em camundongos adultos e ratos, os valores de DL_{50} intraperitoneal, são aproximadamente 100 vezes em média da dose intravenosa humana e aproximadamente 20 vezes em média da dose intramuscular humana.
Um leve aumento da toxicidade aguda observada em ratos recém-nascidos não foi suficientemente elevado para sugerir um perigo eminente quando usado em crianças.

Injeções intravenosas diárias em ratos, 5 vezes, em média, maiores que a dose intravenosa humana e injeção intramuscular em cachorros de 4 vezes, em média, maiores que a dose intramuscular humana, demonstraram excelente tolerância por longos períodos como 6 semanas. Da mesma forma, sessões anestésicas duas vezes por semana, de 1, 3 ou 6 horas de duração, em macacos, em um período de 4 a 6 semanas, foram bem toleradas.

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

DIZERES LEGAIS:
MS N.º 1.0298.0213

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP N.º 10.446

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.
Rodovia Itapira-Lindoia, km 14 – Itapira – SP
CNPJ n.º 44.734.671/0001-51 – Indústria Brasileira

Fls 8381
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

R_0213_04



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*
29/04/2022	—	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	—	—	—	—	Adequação à RDC 607/22	VP e VPS	Solução injetável
22/06/2021	2435281/21-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	—	—	—	—	Adequação DCB	VP e VPS	Solução injetável
12/03/2021	0974668/21-4	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	—	—	—	—	9. Reações adversas (VigiMed)	VPS	Solução injetável
26/08/2019	2052407/19-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	—	—	—	—	6. Como devo usar este medicamento? 8. Posologia e modo de usar	VP e VPS	Solução injetável
11/02/2019	0126212/19-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/05/2017	0934924/17-3	Inclusão de nova apresentação	30/04/2018	Identificação do medicamento	VP e VPS	Solução injetável
14/12/2018	1180511/18-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	——	——	——	——	Identificação do medicamento	VP e VPS	Solução injetável
05/11/2015	0966647/15-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	——	——	——	——	Inclusão de nova apresentação e separação das bulas de frasco-ampola e ampola	VP e VPS	Solução injetável
20/06/2014	0488273/14-3	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	——	——	——	——	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP e VPS	Solução injetável

Fls 8382
Proc. Nº 0232023
Ass

hipolabor
Fls 8383
Proc. Nº 023/2023
Ass

citrato de fentanila

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

50 mcg/mL

hipolabor
8384
Proc. Nº 023/2023
Ass

citrato de fentanila
Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

NOME GENÉRICO:
citrato de fentanila

FORMA FARMACÊUTICA:
Solução injetável

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

USO EPIDURAL, INTRAVENOSO E INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 ANOS

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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

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

Fls 8385
Proc. Nº 023/2023
hipolabor
Ass

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

3- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

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

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

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

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

Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

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

Metabolismo

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

Eliminação

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

Populações especiais

Pacientes pediátricos

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

Insuficiência renal

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

Pacientes adultos com queimaduras

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

Pacientes obesos

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

Informações pré-clínicas

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

Carcinogenicidade e mutagenicidade

A fentanila *in vitro* mostrou, tal como outros analgésicos opioides, efeitos mutagênicos em um estudo de cultura de células de mamíferos, apenas para concentrações citotóxicas e juntamente com a ativação metabólica. A fentanila não mostrou evidência de mutagenicidade *in vivo* quando testada em estudos com

Fls 8386
hipolabor
Proc. Nº 023/2023

roedores e estudos bacterianos. Em um estudo de carcinogenicidade de dois anos realizado com ratos, a fentanila não se associou a maior incidência de tumores com doses subcutâneas de até 33 mcg/kg/dia em machos ou 100 mcg/kg/dia em fêmeas, que foram as doses máximas toleradas para machos e fêmeas.

Toxicologia reprodutiva

Fertilidade

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

Não houve evidência de efeitos teratogênicos.

4- CONTRAINDICAÇÕES

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

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

5- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Depressão respiratória

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

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

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

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

Dependência de drogas e potencial para abuso

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

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

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

Síndrome de abstinência neonatal

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

Rigidez muscular

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

Podem ocorrer movimentos mioclônicos não epilépticos.

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

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

Doença cardíaca

Fls 8387
hipolabor
Proc. Nº 023/2023
Ass

Bradicardia e possivelmente parada cardíaca podem ocorrer se o paciente recebeu uma quantidade insuficiente de anticolinérgico ou quando citrato de fentanila solução injetável é combinado com relaxantes musculares não vagolíticos. A bradicardia pode ser tratada com atropina.
O citrato de fentanila pode provocar bradicardia, que embora seja revertida pela atropina, implica o seu uso com cautela em pacientes portadores de bradiarritmias.
Opioides podem induzir hipotensão, especialmente em pacientes hipovolêmicos; portanto, devem ser tomadas medidas apropriadas para manter a pressão arterial estável.

Condições especiais de administração
O uso de opioides injetáveis em bolus deve ser evitado em pacientes com comprometimento intracerebral; em tais pacientes a diminuição transitória na pressão arterial média tem sido esporadicamente acompanhada por uma redução de curta duração na pressão de perfusão cerebral.
O citrato de fentanila solução injetável deve ser administrado com cautela, particularmente em pacientes com maior risco de depressão respiratória como aqueles em estado de coma por trauma craniano ou tumor cerebral. Nestes pacientes, a redução transiente da pressão arterial média tem sido, ocasionalmente, acompanhada por uma redução breve na pressão de perfusão cerebral.
Pacientes em terapia crônica com opioides ou com história de abusos de opioides podem necessitar de doses maiores.
A dose de citrato de fentanila deve ser reduzida em pacientes idosos e debilitados, de acordo com cada caso. O citrato de fentanila é recomendado para o uso em anestesiologia, não devendo ser empregado a não ser em centros cirúrgicos equipados com aparelhagem adequada e com antídotos indicados.
Opioides devem ser titulados com cuidado em pacientes que apresentarem qualquer uma das seguintes condições: doença pulmonar, capacidade respiratória reduzida, insuficiência hepática ou renal, hipotireoidismo não controlado e alcoolismo. Tais pacientes também necessitam de monitoramento pós-operatório prolongado.
O citrato de fentanila deve ser usado com cautela nos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou outras patologias que diminuem a capacidade respiratória. Durante a anestesia, isso pode ser solucionado por meio de respiração assistida ou controlada.
Deve-se levar em consideração que a depressão respiratória provocada pelo citrato de fentanila pode ser mais prolongada do que a duração do efeito do antagonista opioide empregado, devendo-se, portanto, manter cuidado médico adequado.
Quando aplicado na técnica de neuroleptoanalgesia, associado ao droperidol, e eventualmente complementado pelo protóxido de nitrogênio, curarizantes ou outros agentes, é desaconselhável a administração simultânea de outros neurolépticos ou analgésicos morfínicos. Quando utilizado no trabalho de parto com feto vivo, existe a possibilidade de atravessar a barreira placentária e causar depressão do centro respiratório do feto, razão pela qual seu uso deve ser feito com cautela, por anestesistas com experiência nessa técnica. Não se deve ultrapassar a dose recomendada a fim de evitar possível depressão respiratória e hipertonia muscular. Tem sido relatada a possibilidade de que o protóxido de nitrogênio provoque depressão cardiovascular, quando administrado com altas doses de citrato de fentanila solução injetável.
Quando usado como suplemento da anestesia regional, o anestesista deve ter em mente que esse tipo de anestesia pode provocar depressão respiratória por bloqueio dos nervos intercostais, depressão essa que pode ser potencializada pelo citrato de fentanila utilizado em associação com tranquilizante como o droperidol. Quando tal combinação é usada, há uma incidência maior de hipotensão que deve ser controlada com medidas adequadas, incluindo, se necessário, o uso de agentes pressores que não sejam a adrenalina.

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

Síndrome serotoninérgica
Recomenda-se cautela quando citrato de fentanila for coadministrado com outros medicamentos que afetam os sistemas neurotransmissores serotoninérgicos.
O desenvolvimento de uma síndrome serotoninérgica com potencial de ameaça à vida pode ocorrer com o uso concomitante de medicamentos serotoninérgicos, tais como inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) e inibidores da recaptação da serotonina e norepinefrina (IRSNs), e com medicamentos que comprometem o metabolismo da serotonina [incluindo inibidores da monoaminoxidase (IMAOs)]. Isso pode ocorrer com a dose recomendada.
A síndrome serotoninérgica pode incluir mudanças no estado mental (por exemplo, agitação, alucinações, coma), instabilidade autonômica (por exemplo, taquicardia, pressão arterial instável, hipertermia), anormalidades neuromusculares (por exemplo, hiper-reflexia, falta de coordenação, rigidez), e/ou sintomas gastrintestinais (por exemplo, náusea, vômito, diarreia).
Se houver suspeita de síndrome serotoninérgica, deve-se considerar uma rápida interrupção de citrato de fentanila.

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

Este medicamento pode causar doping.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Fls 8388
hipolabor
Proc. Nº 023/2023
Ass.

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

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

Gravidez (Categoria C)

Não existem dados adequados para o uso de citrato de fentanila em mulheres grávidas. O citrato de fentanila pode cruzar a placenta no início da gravidez. Os estudos em animais têm demonstrado alguma toxicidade reprodutiva (vide "**Informações pré-clínicas**"). O risco potencial em humanos é desconhecido.

O uso crônico de um opioide durante a gravidez pode causar dependência da droga no neonato, levando à síndrome de abstinência neonatal.

A administração IV ou IM durante o parto (incluindo cesárea) não é recomendada, pois o citrato de fentanila atravessa a placenta e pode suprimir a respiração espontânea no período neonatal. Se citrato de fentanila for administrado, deve-se ter imediatamente disponível um equipamento de ventilação assistida para a mãe e para a criança, se necessário. Um antagonista opioide deve estar sempre disponível para a criança.

Lactação

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

Fertilidade

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

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

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Assim como para os demais opioides, a dose inicial deve ser reduzida em pacientes idosos (> 65 anos de idade) e em pacientes debilitados.

Ainda não se estabeleceu a segurança de citrato de fentanila solução injetável em criança abaixo de 2 anos de idade.

Em pacientes obesos, existe um risco de sobredose se a dose for calculada com base no peso corporal. Os pacientes obesos devem receber a dose com base na massa corporal magra estimada e não apenas no peso corporal.

Em pacientes com insuficiência renal, deve ser considerada uma dose reduzida de citrato de fentanila solução injetável e estes pacientes devem ser cuidadosamente observados para sinais de toxicidade por fentanila.

6- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito dos outros medicamentos sobre citrato de fentanila solução injetável

Depressores do Sistema Nervoso Central (SNC)

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

Inibidores do citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

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

Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs)

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

Medicamentos serotoninérgicos

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

Fls 8389
hipolabor
Proc. Nº 03/2023
Ass

Efeito do citrato de fentanila solução injetável sobre outros medicamentos

Após a administração do citrato de fentanila solução injetável, a dose dos outros medicamentos depressores do SNC deve ser reduzida. Isto é particularmente importante após uma cirurgia, pois a analgesia profunda é acompanhada por uma depressão respiratória acentuada, que pode persistir ou reaparecer no pós-operatório. A administração de um depressor do SNC, tal como benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados, durante este período, pode aumentar desproporcionalmente o risco de depressão respiratória (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

A depuração plasmática total e o volume de distribuição do etomidato são reduzidos por um fator de 2 a 3 sem alteração da meia-vida quando administrado com fentanila. A administração simultânea de citrato de fentanila e midazolam intravenoso resulta em aumento da meia-vida plasmática terminal e redução da depuração plasmática do midazolam. Quando esses medicamentos são administrados concomitantemente ao citrato de fentanila solução injetável, pode ser necessário reduzir a sua dose.

7- CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Ampola âmbar

O citrato de fentanila solução injetável deve ser conservado em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz.

Aspectos físicos: ampola de vidro âmbar contendo 2, 5 e 10 mL.

Características organolépticas: solução incolor, com odor característico.

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

Se desejado, citrato de fentanila pode ser diluído em cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5% para infusões intravenosas. A solução após ser preparada deve ser administrada dentro de 24 horas e conservada em temperatura ambiente (15 a 30°C).

Ampola transparente

O citrato de fentanila solução injetável deve ser conservado em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz.

Aspectos físicos: ampola de vidro transparente contendo 5 e 10 mL.

Características organolépticas: solução incolor com odor característico.

Prazo de validade: 12 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem para ampolas transparente.

Se desejado, citrato de fentanila pode ser diluído em cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5% para infusões intravenosas. A solução após ser preparada deve ser administrada dentro de 24 horas e conservada em temperatura ambiente (15 a 30°C).

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8- POSOLOGIA E MODO DE USAR

O citrato de fentanila solução injetável é uma solução aquosa isotônica estéril, sem conservantes, contendo citrato de fentanila equivalente a 50 mcg/mL de fentanila para uso epidural intravenoso e intramuscular.

Incompatibilidade

A solução injetável não deve ser misturada com outros produtos.

Se desejado citrato de fentanila solução injetável pode ser misturado ao cloreto de sódio ou glicose para infusões intravenosas. Tais diluições são compatíveis com material plástico para infusão. Elas devem ser usadas dentro de 24 horas após a preparação.

Posologia

50 mcg = 0,05 mg = 1 mL

A dose deve ser individualizada.

Alguns dos fatores que devem ser considerados na determinação adequada da posologia devem incluir a idade, peso corporal, estado físico, condição patológica concomitante, uso de outros fármacos, tipo de anestesia a ser utilizada e o procedimento cirúrgico envolvido.

1. Pré-medicação

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

2. Componente de anestesia geral

Dose baixa

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

Manutenção

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

Dose moderada

Fls 8390
Proc. Nº 023/2023
hipolabor
Ass.

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

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

Dose elevada
20 a 50 mcg/kg (0,02 a 0,05 mg/kg) (0,4 a 1 mL/kg). Durante a cirurgia cardíaca e certos procedimentos ortopédicos e neurocirúrgicos em que a cirurgia é mais prolongada, e, na opinião do anestesista, a resposta endócrino-metabólica ao trauma cirúrgico pode prejudicar o estado geral do paciente, recomendando-se doses de 20 a 50 mcg (0,02 a 0,05 mg/kg) (0,4 a 1 mL/kg) com protóxido de nitrogênio e oxigênio. Tais doses têm demonstrado atenuar a resposta endócrino-metabólica ao trauma cirúrgico, definida pelo aumento dos níveis circulantes de hormônio do crescimento, catecolaminas, hormônio antidiurético e prolactina.
Quando doses dentro desses limites são usadas durante a cirurgia, é necessária ventilação pós-operatória em virtude de depressão respiratória prolongada.
O principal objetivo dessa técnica será produzir "anestesia livre do trauma cirúrgico".

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

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

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

5. No pós-operatório (sala de recuperação)
50 a 100 mcg (0,05 a 0,1 mg) (1 a 2 mL) podem ser administrados para o controle da dor, por via intramuscular. A dose pode ser repetida após 1 a 2 horas, se necessário. Quando se opta pela via epidural, deve-se administrar 100 mcg (0,1 mg ou 2 mL). Essa quantidade de 2 mL deve ser diluída em 8 mL de solução salina a 0,9%, resultando em uma concentração final de 10 mcg/mL. Doses adicionais podem ser aplicadas se houver evidências de diminuição do grau de analgesia.

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

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

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

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

Modo de usar
Use luvas ao abrir a ampola.

Fls 8391
hipolabor
Proc. Nº 023/2023
Ass

Orientações para abertura da ampola:

A ampola de citrato de fentanila solução injetável possui sistema de quebra que facilita sua abertura. Este sistema de quebra pode ser por meio de anel de ruptura (Vibrac) ou ponto único (OPC).

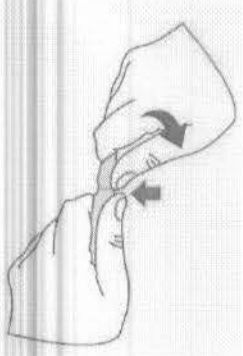
No sistema de anel de ruptura (Vibrac) há um anel aplicado no gargalo da ampola composto por tinta específica que fragiliza o vidro e facilita a ruptura neste local.

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

Siga as orientações abaixo para realizar a abertura da ampola de forma correta.

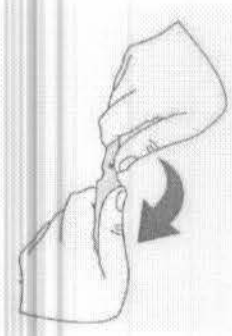
Anel de ruptura (Vibrac):

1. Segure a ampola inclinada em um ângulo de 45°.
2. Posicione os dedos polegares no gargalo da ampola, onde possui o anel de ruptura, que corresponde ao local indicado para rompimento.
3. Posicione os dedos indicadores na haste e no corpo da ampola, de forma que o gargalo que é o local da ruptura esteja no centro desta distância.
4. Certifique-se de que não está apertando a haste da ampola, para evitar que ela se quebre.
5. Exerça força com os polegares para frente e com o indicador que está na haste da ampola para trás, para realizar a abertura da ampola.



Ponto único (OPC):

1. Segure a ampola pelo corpo.
2. Com a outra mão segure a haste de forma que o polegar e o indicador estejam posicionados na direção do ponto de tinta.
3. Exerça força sobre a haste fazendo um movimento de rotação para baixo para realizar a abertura da ampola.



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

9- REAÇÕES ADVERSAS

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

Dados de estudos clínicos

Fls 8392
hipolabor
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

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

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa %	**Citrato de fentanila solução injetável** **(n=376)**
Distúrbios do Sistema Nervoso	
Sedação	5,3
Tontura	3,7
Discinesia	3,2
Distúrbios Oculares	
Distúrbios visuais	1,9
Distúrbios Cardíacos	
Bradicardia	6,1
Taquicardia	4,0
Arritmia	2,9
Distúrbios Vasculares	
Hipotensão	8,8
Hipertensão	8,8
Dor na veia	2,9
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais	
Apneia	3,5
Broncoespasmo	1,3
Laringoespasmo	1,3
Distúrbios Gastrintestinais	
Náusea	26,1
Vômitos	18,6
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo	
Dermatite alérgica	1,3
Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo	
Rigidez muscular (que também pode envolver os músculos torácicos)	10,4
Lesão, Envenenamento e Complicações do Procedimento	
Confusão pós-operatória	1,9
Complicação neurológica anestésica	1,1

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

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

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa
Transtornos Psiquiátricos
Humor eufórico
Distúrbios do Sistema Nervoso
Cefaleia
Distúrbios Vasculares
Flutuação da pressão arterial
Flebite
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais
Soluços
Hiperventilação

Fls 8393
hipolabor 023/2023
Ass

Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração
Calafrios
Hipotermia
Lesão, Envenenamento e Complicações do Procedimento
Agitação pós-operatória
Complicação do procedimento
Complicação das vias aéreas da anestesia

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

Reação muito rara (< 1/10.000, incluindo relatos isolados):
Distúrbios do Sistema Imunológico: hipersensibilidade (como choque anafilático, reação anafilática, urticária).
Distúrbios do Sistema Nervoso: convulsões, perda da consciência, mioclonia.
Distúrbios Cardíacos: parada cardíaca (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais: depressão respiratória (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo: prurido.

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

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

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

Tratamento
Se ocorrer hipoventilação ou apneia, deve ser administrado oxigênio e a respiração deve ser assistida ou controlada, de acordo com o caso. Um antagonista opioide específico deve ser adequadamente usado para controlar a depressão respiratória. Esta medida não exclui o uso de outras medidas imediatas de controle.
A depressão respiratória provocada pelo citrato de fentanila pode ser mais prolongada do que a duração do efeito antagonista opioide empregado. Doses adicionais posteriores podem ser, portanto, necessárias.
Deve ser mantida uma via aérea livre, se necessário por meio de cânula intratraqueal.
Se houver associação de depressão respiratória com rigidez muscular pode ser necessário o uso de um bloqueador neuromuscular para facilitar a respiração controlada ou assistida.
O paciente deve ser observado cuidadosamente; a temperatura corporal e a reposição de líquidos devem ser mantidas de forma adequada. Se a hipotensão é acentuada e persistente deve ser levada em conta a possibilidade de hipovolemia que deve ser corrigida com a administração parenteral de soluções adequadas.
Deve estar disponível um antagonista específico, como o cloridrato de naloxona, para controle da depressão respiratória.
Enfim, devem ser tomadas todas as medidas gerais que se façam necessárias.

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

DIZERES LEGAIS
MS: 1.1343.0151
Farm.: Resp.: Dr. Renato Silva
CRF-MG: 10.042

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA.

Fls 8394
Proc. Nº 023/2023
hipolabor
Ass

USO RESTRITO A HOSPITAIS

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

Rev.10

hipolabor

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
NA	NA	NA	02/10/2008	905950/08-4	1418 - GENERICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	Anuído	Adequação à RDC 140/2003	VPS	50mcg/ml - Caixa contendo 25 ampolas x 5mL - Caixa contendo 50 ampolas x 2mL - Caixa contendo 50 ampolas x 10mL - Caixa contendo 100 ampolas x 10mL
10/03/2016	1347710/16-2	10459 – GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização conforme RDC 47/2009.	VPS	50mcg/ml - Caixa contendo 25 ampolas x 5mL - Caixa contendo 50 ampolas x 2mL - Caixa contendo 50 ampolas x 10mL
07/05/2018	0361961/18-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração do Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Harmonização do texto de bula conforme bula padrão	VPS	50mcg/ml - Caixa contendo 25 ampolas x 5mL - Caixa contendo 50 ampolas x 2mL - Caixa contendo 50 ampolas x 10mL
01/11/2019	2667448/19-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração do Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme bula padrão; - Composição.	VPS	50mcg/ml - Caixa contendo 25 ampolas x 5mL - Caixa contendo 50 ampolas x 2mL - Caixa contendo 50 ampolas x 10mL
22/01/2021	0288954/21-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração do Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme texto de Bula Padrão; - Apresentações; - Reações adversas.	VPS	50mcg/ml - Caixa contendo 25 ampolas x 5mL - Caixa contendo 100 ampolas x 5mL - Caixa contendo 50 ampolas x 2mL - Caixa contendo 100 ampolas x 2mL - Caixa contendo 50 ampolas x 10mL

Fls 8395
Proc. Nº 02/2023
Ass

29/10/2021	4284122/21-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração do Texto de Bula – RDC 60/12	26/10/2021	4228977/21-9	12086 - GENÉRICO - mudança de medicamentos para intubação orotraqueal COVID-19	NA - Implementação imediata	- Harmonização do texto de bula conforme texto de Bula Padrão; - Apresentações; - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO.	VPS	50mcg/ml - Cartucho contendo 25 ampolas âmbar x 5mL - Caixa contendo 50 ampolas âmbar x 5 mL - Caixa contendo 100 ampolas âmbar x 5mL - Caixa contendo 50 ampolas âmbar x 2mL - Caixa contendo 100 ampolas âmbar x 2mL - Caixa contendo 50 ampolas âmbar x 10mL - Caixa contendo 50 ampolas transparente x 5 mL - Caixa contendo 50 ampolas transparente x 10 mL
									50mcg/ml - Cartucho contendo 25 ampolas âmbar x 5mL - Caixa contendo 50 ampolas âmbar x 5 mL
05/11/2021	4373099/21-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração do Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	-Unificação das bulas	VPS	- Caixa contendo 100 ampolas âmbar x 5mL - Caixa contendo 50 ampolas âmbar x 2mL - Caixa contendo 100 ampolas âmbar x 2mL - Caixa contendo 50 ampolas âmbar x 10mL - Caixa contendo 50 ampolas transparente x 5 mL - Caixa contendo 50 ampolas transparente x 10 mL
01/02/2022	0402027/22-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração do Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO.	VPS	50mcg/ml - Caixa contendo 25 ampolas âmbar x 5mL - Caixa contendo 50 ampolas âmbar x 5 mL

Fls 8396
Proc. Nº 0213/2023
Ass

									- Caixa contendo 100 ampolas âmbar x 5mL - Caixa contendo 50 ampolas âmbar x 2mL - Caixa contendo 100 ampolas âmbar x 2mL - Caixa contendo 50 ampolas âmbar x 10mL - Caixa contendo 50 ampolas transparente x 5 mL - Caixa contendo 50 ampolas transparente x 10 mL
06/06/2023	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração do Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Posologia e modo de usar.	VPS	50mcg/ml - Caixa contendo 25 ampolas âmbar x 5mL - Caixa contendo 100 ampolas âmbar x 5mL - Caixa contendo 50 ampolas âmbar x 2mL - Caixa contendo 100 ampolas âmbar x 2mL - Caixa contendo 50 ampolas âmbar x 10mL - Caixa contendo 50 ampolas transparente x 5 mL - Caixa contendo 50 ampolas transparente x 10 mL

Fls 8397
Proc. Nº 0234/2023
Ass

Fls 8398
Proc. Nº 023/2023
Ass

União Química
farmacêutica nacional S/A

cloridrato de petidina

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Solução injetável

50 mg/mL

Fls 8399
Proc. Nº 023/2023
Ass

cloridrato de petidina

Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

União Química
farmacêutica nacional S/A

Solução injetável

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Solução injetável 50 mg/mL: embalagem contendo 25 ampolas de 2 mL.

USO INTRAMUSCULAR, SUBCUTÂNEO OU INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada mL contém:
cloridrato de petidina..... 50 mg
*equivalente a 43,58 mg de petidina.
Veículo: água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é destinado ao tratamento de episódio agudo de dor moderada à grave e espasmos de várias etiologias, tais como: infarto agudo do miocárdio, glaucoma agudo, pós-operatórios, dor consequente à neoplasia maligna, espasmos da musculatura lisa do trato gastrintestinal, biliar, urogenital e vascular, rigidez e espasmos do orifício interno do colo uterino durante trabalho de parto e tetania uterina.
O cloridrato de petidina pode ser empregado, ainda, como pré-anestésico ou como terapia de apoio ao procedimento anestésico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A meperidina tem atuação curta e menos constipante do que os outros opiáceos. Seu lugar preliminar na terapia está no alívio da dor pós-operatória aguda e severa. A meperidina também é utilizada para a sedação pré-operatória, como um suplemento à anestesia, e para fornecer a analgesia durante o trabalho. Também tem sido utilizada para aliviar a dor durante o infarto miocárdico, embora não seja tão eficaz quanto à morfina.
Por causa de sua atividade de curta duração e da acumulação tóxica potencial, a normeperidina não é a droga de escolha para pacientes com dor crônica.
Devido ao risco de neurotoxicidade, o uso da meperidina não é recomendado para controle da dor severa em adultos e crianças. Entretanto, pode ser usada nos adultos para a dor moderada, mas não deve ser administrada por mais de 1 a 2 dias.
O uso em crianças não é recomendado (American Pain Society, 2003). A normeperidina, um metabolito do meperidina, é uma exocitotoxina para o SNC que pode se acumular com dose repetida e pode causar a ansiedade, tremores, mioclonia (Kaiko e outros 1983). Os pacientes que usam a meperidina por mais de 2 dias, com insuficiência renal pré-existente ou os pacientes ou com doença do sistema nervoso central (SNC) que recebem doses da meperidina maiores que 600 miligramas/24 horas, estão particularmente expostos a risco elevado para a toxicidade pela normeperidina. A naloxona não reverte este quadro, e pode mesmo agravar esta hiperexcitabilidade (American Pain Society, 2003). O potencial existe para uma síndrome hiperpiréxica letal com delírio, se a meperidina for administrada aos pacientes que recebem inibidores de monoaminoxidase (IMAOs) e consequentemente, uso da meperidina deve ser completamente evitado nos adultos e nas crianças em uso das IMAOs (Browne & Linter, 1987).
A bupivacaína é um útil anestésico de longa ação que produz a anestesia local ou regional ou a analgesia para procedimentos cirúrgicos, dentais, diagnósticos e obstétricos. Apesar dos relatórios do cardiotoxicidade potencial, a bupivacaína, nas concentrações de 0,125% a 0,5%, permanece o agente anestésico local preferido na anestesia obstétrica (Writer, 1985; Albright, 1985). A droga fornece a analgesia sensorial prolongada menor que o bloqueio motor do que ocorre com o uso da lidocaína ou da cloroprocaína. Quando uma anestesia mais rápida é exigida, como na cesariana de emergência, a cloroprocaína pode ser utilizada (Writer, 1985).
As propriedades anestésicas e analgésicas prolongadas do bupivacaína diminuem a incidência e a severidade da dor pós-cirúrgica, reduzindo desse modo a necessidade para analgésicos pós-operatórios (Moore, 1984).
O bloqueio nervoso e a anestesia local da infiltração com bupivacaína igualmente foram úteis em tratar a dor aguda associada com as infecções ativas do herpes zoster (Riopelle e outros, 1984; Fothergill e outros, 1985).
Quando comparado com outros anestésicos locais, a bupivacaína oferece o início e a propagação anestésica similares da área anestesiada e do relevo de dor. Uma vantagem significativa da bupivacaína sobre a cloroprocaína, etidocaína, lidocaína e tetracaína é a duração maior da ação anestésica. Entretanto, as diferenças entre os agentes na duração do bloqueio são dependentes da concentração anestésica (White, 1988).
Uma revisão, paciente-controlado, de tratamento analgesia de dor aguda está disponível na literatura (White, 1988).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
O efeito do cloridrato de petidina se inicia poucos minutos após sua administração.

4. CONTRAINDICAÇÕES
O cloridrato de petidina não deve ser utilizado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à petidina ou qualquer um dos excipientes.
O cloridrato de petidina não deve ser utilizado nas seguintes situações:
- pacientes com dependência a opioides;
- terapia de reposição nos casos onde há uma tolerância a opioides;
- durante a lactação;
- tratamento junto com inibidores da MAO ou dentro de 14 dias após utilização desses medicamentos;
- insuficiência respiratória severa.

Este medicamento é contraindicado em crianças.

Fls 8400
Proc. Nº 023/2023
Ass

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O cloridrato de petidina não deve ser utilizado em pacientes nos quais a depressão respiratória deve ser evitada e em pacientes com alterações do centro respiratório, aumento da pressão intracraniana, alteração da consciência, dependência de drogas, medicamentos ou álcool ou em casos de hipotensão devido à hipovolemia.

A petidina não deve ser administrada para tratamento da dor crônica. A petidina deve ser administrada somente no tratamento de episódios agudos de dor moderada à grave, para prevenir reações adversas secundárias devido ao acúmulo do metabólito norpetidina.

A petidina deve ser administrada com cuidado em pacientes com as seguintes condições:

- dano craniano ou aumento da pressão intracraniana (se ocorre depressão respiratória após a administração de petidina, a pressão intracraniana pode ser aumentada);
- função respiratória prejudicada;
- hipotensão e hipovolemia;
- taquicardia supraventricular devido a uma possível atividade vagolítica;
- diminuição da consciência;
- histórico de convulsões;
- hipotireoidismo, uma vez que os analgésicos opioides podem diminuir a produção de tirotropina pelo hipotálamo;
- insuficiência adrenocortical, uma vez que os analgésicos opioides podem diminuir a produção de cortisol;
- hipertrofia prostática ou estreitamento da uretra devido ao risco de retenção urinária;
- condições abdominais agudas, a administração de petidina ou outros narcóticos, pode mascarar o diagnóstico ou o tratamento clínico em pacientes nessas condições.

Combinação com depressores do SNC (Sistema Nervoso Central)

- Riscos decorrentes da utilização concomitante de opioides e benzodiazepínicos: o uso concomitante de opioides, incluindo a petidina, com benzodiazepínicos pode resultar em sedação, depressão respiratória, coma e morte. Devido a esses riscos, considere a prescrição concomitante de opioides e benzodiazepínicos para uso em pacientes para os quais as opções de tratamento alternativas são inadequadas.

Se for tomada a decisão de prescrever a petidina concomitantemente com benzodiazepínicos, prescrever as dosagens eficazes mais baixas e as durações mínimas de uso concomitante. Além disso, deve-se acompanhar de perto os pacientes para sinais e sintomas de sedação e depressão respiratória (ver item"6. Interações Medicamentosas").

- Riscos associados ao uso concomitante de opioides e álcool: o uso concomitante de opioides, incluindo a petidina, com álcool, pode resultar em sedação, depressão respiratória, coma e morte. O uso concomitante com álcool não é recomendado (ver item"6. Interações Medicamentosas").
- Quando a petidina é usada em combinação com outros depressores do SNC como morfina analgésicos e barbitúricos, há um aumento do risco de depressão respiratória que pode ser fatal (ver item "6. Interações Medicamentosas").

Síndrome da serotonina

Devido ao risco de síndrome da serotonina, a petidina não deve ser utilizada em combinação com produtos serotoninérgicos (ver item "6. Interações medicamentosas").

Dependência química e síndrome da retirada

A petidina tem potencial para produzir dependência química. Podem ocorrer tolerância, dependência mental, dependência física, síndrome da retirada e abuso. A petidina deve ser usada com cuidado em pacientes com histórico de alcoolismo crônico e dependência por outras drogas.

Os sintomas da síndrome da retirada incluem bocejo, midríase, lacrimejamento, rinorreia, sudorese, desidratação, perda de peso, hipertermia, calafrios, taquicardia, polipneia, aumento da pressão arterial, astenia, ansiedade, inquietação, irritabilidade, insônia, dor de cabeça, anorexia, náusea, vômito, diarreia, cólicas abdominais, contrações musculares, mialgia e dor nas juntas. Para prevenir a síndrome da retirada, o tratamento deve ser descontinuado com redução progressiva da dose ao longo do tempo.

Miopatia fibrosa foi observada após injeções intramusculares repetidas de petidina.

Administração parenteral

Depressão respiratória pode ser mais frequente e mais severa após injeção intravenosa (ver item "9. Reações adversas").

Efeitos excitatórios do SNC: tremor, movimentos involuntários de músculos (por exemplo, espasmos musculares, mioclonia), convulsões são mais frequentes após administração parenteral e em altas doses (ver item "9. Reações adversas").

Em doses recomendadas, a hipotensão pode ser severa em pacientes idosos recebendo injeção intravenosa (ver item "9. Reações adversas").

Populações especiais

Devido ao potencial de acúmulo da petidina e/ou seu metabólito ativo, a petidina deve ser administrada com cuidado em pacientes com:

- insuficiência renal;
- insuficiência hepática.

A petidina deve ser administrada com cuidado em pacientes idosos, a redução da dose é aconselhável.

Gravidez e lactação

Embora até o momento não tenham sido observados efeitos teratogênicos ou mutagênicos atribuíveis ao uso de cloridrato de petidina, esta não deve ser administrada durante os três primeiros meses de gravidez.

Existem dados muito limitados sobre o uso de petidina em mulheres grávidas.

Não há dados confiáveis sobre teratogênese em animais.

A petidina atravessa a barreira placentária e pode causar depressão respiratória, diminuição da frequência cardíaca e depressão da função neurocomportamental incluindo dificuldade de alimentação nos recém-nascidos. Assim a petidina não é recomendada durante a gravidez incluindo o trabalho de parto.

Fls 8401
Proc. Nº 023/2023
Ass

A petidina é excretada no leite materno. Devido ao risco de sérias reações adversas em lactentes, deve-se tomar a decisão quanto a interrupção da lactação ou a descontinuação do uso do medicamento levando em consideração o benefício do aleitamento para a criança e o benefício da terapia para a mãe.

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

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Devido ao estado de alerta prejudicado e tonturas que podem ser causadas pela petidina, os pacientes devem ser advertidos dos perigos de dirigir veículos ou operar máquinas enquanto estiverem sob tratamento.

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

Este medicamento pode causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
O cloridrato de petidina deve ser usado com cuidado quando em associação com outros analgésicos potentes e medicamentos que diminuem o limiar de convulsões.
- **ritonavir:** as concentrações plasmáticas do metabólito norpetidina podem ser aumentadas pelo ritonavir, assim deve-se ter cuidado quanto a administração de ritonavir com cloridrato de petidina.
- **fenitoína:** o metabolismo hepático da petidina pode ser aumentado pela fenitoína. A administração concomitante com o cloridrato de petidina pode resultar em diminuição da meia-vida e a biodisponibilidade da petidina e um aumento na concentração da norpetidina, assim deve-se ter cuidado com essa administração.
- **cimetidina:** a cimetidina reduz o *clearance* e o volume de distribuição da petidina e também a formação do metabólito norpetidina, assim deve-se ter cuidado com essa administração.
Depressores do SNC (Sistema Nervoso Central):
- benzodiazepínicos e opioides: o uso concomitante de benzodiazepínicos e opioides aumenta o risco de sedação, depressão respiratória, coma e morte, devido ao efeito aditivo do depressor do SNC. Limite a dose e duração do uso concomitante de benzodiazepínicos e opioides (ver item "5. Advertência e Precauções").
- álcool e opioides: o uso concomitante de álcool e opioides aumentam o risco de sedação, depressão respiratória, coma e morte devido ao efeito sedativo adicional do SNC.
A administração com depressores do SNC e barbitúricos, pode resultar em diminuição do nível de consciência ou depressão respiratória devido ao efeito aditivo, portanto deve-se ter cautela quando usar cloridrato de petidina concomitantemente.
- **fenotiazina:** a administração de cloridrato de petidina com fenotiazina pode aumentar o risco de hipotensão.
- **inibidores da MAO:** podem ocorrer, em pacientes que foram tratados com inibidores da MAO dentro de 14 dias antes da administração de petidina, síndrome da serotonina com agitação, hipertermia, diarreia, taquicardia, sudorese, tremores, prejuízo da consciência e choque. Outra síndrome similar à superdose de opioides (coma, depressão respiratória grave e hipotensão) também foi relatada. Estas reações podem ser fatais.
- **produtos serotoninérgicos:** casos de síndrome da serotonina têm sido relatados em pacientes que tomam petidina concomitantemente com medicamentos serotoninérgicos, tais como inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), inibidores não seletivos da recaptação de serotonina (INSRS), e com erva de São João (*Hypericum perforatum*) (ver item "5. Advertências e precauções").
- **agonistas-antagonistas de morfina:** o uso de petidina com agonistas-antagonistas de morfina (buprenorfina, nalbufina, pentazocina) pode resultar em diminuição do efeito analgésico com síndrome de abstinência devido à competição pelo bloqueio dos receptores.

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.
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: solução límpida, incolor, isenta de partículas estranhas visíveis.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
O cloridrato de petidina somente deve ser utilizado sob rigoroso controle, pois pode provocar dependência física. A interrupção brusca do uso do cloridrato de petidina pode desencadear síndrome de abstinência, nos casos de uso prolongado.
O cloridrato de petidina é administrado principalmente por via intramuscular, mas também pode ser administrado por via subcutânea ou intravenosa.

A dose única preconizada para adultos é:
- via intramuscular e subcutânea: 25 a 150 mg;
- via intravenosa: 25 a 100 mg.

Em emergências, por exemplo, rápido alívio de cólicas agudas ou outra dor grave, 25-50 mg (em pacientes fortes: 50-100 mg) são administrados por injeção intravenosa lenta (1 a 2 minutos) - preferencialmente com 10 mL de solução fisiológica ou glicosada 10%. Se o paciente estiver em condição física precária, com dor tão severa que torna a via intravenosa desejável, é melhor administrar até 50 mg de cloridrato de petidina diluído com glicose ou solução salina por injeção intravenosa e o restante da ampola via intramuscular.
Esta posologia poderá ser repetida a critério, desde que se observe um intervalo não inferior a 3 a 4 h em relação à primeira administração. Como precaução não deve ser ultrapassada a dose diária de 500 mg.
A dose deve ser ajustada de acordo com a gravidade da dor e a resposta do paciente.

Fls 8402
Proc. Nº 023/2023
ASS

Injeções intravenosas devem ser administradas vagarosamente, preferencialmente em uma solução diluída a fim de reduzir o risco de reações adversas respiratórias ou cardiovasculares severas.
Injeções intramusculares de petidina devem ser administradas dentro de músculos grandes.

Fármacos utilizados, como medida de emergência em caso de choque anafilático
Imediatamente, epinefrina I.V.: diluir 1 mL de solução de epinefrina comercialmente disponível 1:1.000 para 10 mL. Primeiramente, aplicar lentamente 1 mL desta diluição (equivalente a 0,1 mg de epinefrina) enquanto se monitora a pulsação e a pressão sanguínea (observar as oscilações do ritmo cardíaco). Repetir se necessário.
Posteriormente, glicocorticoides I.V.: por exemplo, 250-1.000 mg de metilprednisolona. Repetir se necessário.
As recomendações de dosagem se referem a adultos com peso normal.
Na sequência, substituição do volume I.V.: por exemplo, expansores plasmáticos, albumina humana e solução eletrolítica equilibrada.
Outras medidas terapêuticas: por exemplo, respiração artificial, inalação de oxigênio, anti-histamínicos.
Não há estudos dos efeitos de cloridrato de petidina administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea.

Populações especiais
Em pacientes com disfunção hepática ou renal, a ação do cloridrato de petidina pode ser prolongada ou potencializada. Nestes casos a dose deve ser reduzida e/ou o intervalo entre as doses aumentado.

Pacientes pediátricos
A segurança e a eficácia de petidina em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Pacientes idosos
A dose diária de petidina deve ser reduzida nesses pacientes.

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)

Especialmente após a administração intravenosa podem ocorrer efeitos vagotrópicos, tais como bradicardia, mas também taquicardia, hipotensão, broncoespasmo, miose, soluço, náusea, tontura, confusão e mais raramente vômito.
Após aplicação por via intravenosa, podem ocorrer dor e eritema no local da aplicação.
Dificuldade de micção e constipação podem ocorrer como resultado de um aumento do tônus da musculatura lisa periférica, particularmente durante tratamento a longo prazo.
Em nível central pode ocorrer sedação, euforia e depressão respiratória.
Podem ocorrer convulsões, especialmente em pacientes recebendo altas doses de cloridrato de petidina e em casos de alterações pré-existentes da função renal e de aumento da susceptibilidade às convulsões (por exemplo, causadas por certos fármacos).
O cloridrato de petidina pode induzir dependência.
No uso obstétrico, as reações adversas do cloridrato de petidina podem afetar o recém-nascido. Atenção especial deve ser dada à possibilidade de ocorrer depressão respiratória. Por esta razão, o recém-nascido deve ficar em observação por no mínimo 6 horas após o nascimento, até que não haja depressão respiratória significativa. Se houver depressão respiratória poderão ser administrados antagonistas opiáceos (exemplo: naloxona).
Podem ocorrer reações de hipersensibilidade. Choque anafilático é raro, porém com risco de vida caso ocorra. Geralmente, devem-se tomar as medidas terapêuticas clássicas, quais sejam: aos primeiros sinais (sudorese, náusea, cianose), interromper a injeção imediatamente, mas deixar a cânula venosa no lugar ou realizar canulação venosa. Adicionalmente, deve-se ter certeza de que o paciente permaneça deitado com as pernas levantadas e vias aéreas desobstruídas.
O cloridrato de petidina pode afetar o estado de alerta e tempo de reação e assim, a capacidade de dirigir, atravessar a rua ou operar máquinas estará prejudicada. O uso concomitante com álcool aumenta esse risco.

Desordens do sistema imune, principalmente após injeção parenteral: reações de hipersensibilidade: anafilaxia incluindo choque, liberação de histamina levando à hipotensão e/ou taquicardia, rubor, sudorese e prurido.
Desordens psiquiátricas: desorientação, confusão, delírio, alucinações, mudanças de humor (euforia, disforia) e agitação.
Desordens cardíacas: infarto do miocárdio (no contexto da síndrome de Kounis), taquicardia e bradicardia.
Desordens do sistema vascular: hipotensão.
Desordens do sistema respiratório, torácico e do mediastino: depressão respiratória.
Desordens do sistema gastrintestinal: náusea, vômito, constipação e boca seca.
Desordens do sistema nervoso: sedação, vertigem, tremor, movimento involuntário dos músculos e convulsões.
Desordens hepatobiliares: espasmo biliar.
Desordens renal e urinária: retenção urinária.
Desordens gerais e condições dos locais de administração:
- **reação no local da injeção:** dor;
- **reações no local da injeção após administração intravenosa:** urticária ou *rash* que podem se estender para as veias;
- **reações no local da injeção após administração intramuscular:** necrose muscular e dano no nervo.

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

Fls 8403
Proc. Nº 023/2023
Ass

10. SUPERDOSE

Nos casos de superdose, os sintomas mais frequentes são distúrbios visuais, boca seca, taquicardia, vertigem, midríase, hipotermia, tremor muscular, depressão respiratória, anestesia, perda repentina da consciência, sonolência progredindo ao coma, miose, hipotermia, hipotensão.

A terapia é sintomática com medidas gerais de suporte.

Caso ocorra depressão respiratória está indicado o uso de antagonistas narcóticos como a naloxona. A dosagem deve seguir as instruções do fabricante. Quando o efeito tiver cessado, pode ser necessária a administração de injeções subsequentes.

Em casos graves de superdose, particularmente por via intravenosa, pode ocorrer apneia, colapso circulatório e morte.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA

Registro MS – 1.0497.1339

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-095
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

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

Fabricado na unidade fabril:
Av. Pref. Olavo Gomes de Oliveira, 4.550
Bairro Aeroporto
Pouso Alegre – MG – CEP 37560-100
CNPJ 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

OU

Fabricado na unidade fabril:
Av. Pref. Olavo Gomes de Oliveira, 4.550
Bairro Aeroporto
Pouso Alegre – MG – CEP 37560-100
CNPJ 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

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

SAC 0800 011 1559

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/03/2022.

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
03/2022	Gerado no momento do peticionamento	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	CORREÇÕES ORTOGRÁFICAS	VP VPS	Solução injetável 50 mg/mL
10/01/2022	0131004/22-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO	VP VPS	Solução injetável 50 mg/mL
12/11/2021	4487056/21-7	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/08/2021	3130021/21-9	1648 - GGMED - Solicitação de Indicação de Medicamento de Referência	14/10/2021	9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 50 mg/mL

Fls 8404
Proc. Nº 023/2023
Ass

02/12/2020	4260419/20-2	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	ATUALIZAÇÃO DA LOGOMARCA 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS 4.CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9.REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 50 mg/mL
29/08/2016	2240271/16-3	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP VPS	Solução injetável 50 mg/mL
11/04/2016	1538104/16-8	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/01/2016	1155376/16-6	10134 - GENÉRICO – Inclusão de Local de Embalagem Secundária	07/03/2016	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 50 mg/mL

Fls 8405
Proc. Nº 023/2023
Ass

30/07/2014	0617552/14-0	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VERSÃO INICIAL	VP VPS	Solução injetável 50 mg/mL

Fls 8406
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 8407
Proc. Nº 023/2023
Ass

TEUTO

cloridrato de tramadol

Solução injetável 50mg/mL
Solução injetável 100mg/2mL

Fls 8408
Proc. Nº 023/2023
Ass

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

TEUTO

cloridrato de tramadol

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Solução injetável 50mg/mL
Embalagem contendo 60 ampolas com 1mL.

Solução injetável 100mg/2mL
Embalagem contendo 60 ampolas com 2mL.

USO INTRAVENOSO, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável de 50mg/mL contém:
cloridrato de tramadol.....50mg
Veículo q.s.p.....1mL
Excipientes: acetato de sódio e água para injetáveis.

Cada 2mL da solução injetável 100mg/2mL contém:
cloridrato de tramadol.....100mg
Veículo q.s.p.....2mL
Excipientes: acetato de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O cloridrato de tramadol é indicado para tratamento da dor de intensidade moderada a grave.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos

O tramadol foi administrado em dose única e oral de 50, 75 e 100mg a pacientes com dores geradas após procedimentos cirúrgicos e cirurgias bucais (extração de molares impactados).
Em um modelo de dose única em dor após cirurgia bucal, em muitos pacientes o alívio da dor foi alcançado com doses de 50 e 75mg de tramadol. A dose de 100mg de tramadol tende a promover analgesia superior à de 60mg de sulfato de codeína, mas não foi tão efetiva como a combinação de 650mg de ácido acetilsalicílico com 60mg de fosfato de codeína.
O tramadol foi estudado em três estudos clínicos controlados, a longo prazo, envolvendo um total de 820 pacientes, onde 530 deles receberam tramadol. Pacientes com uma variedade de condições de dor crônica foram estudados em um estudo clínico duplo-cego com duração de um a três meses. Doses diárias médias de aproximadamente 250mg de tramadol em doses divididas foram

Fls 8409
Proc. Nº 023/2023
Ass

geralmente comparáveis a cinco doses diárias de 300mg de paracetamol com 30mg de fosfato de codeína, a cinco doses diárias de 325mg de ácido acetilsalicílico com 30mg de fosfato de codeína ou a duas ou três doses diárias de 500mg de paracetamol com 5mg de cloridrato de oxicodona.

População pediátrica

Um total de 579 pacientes pediátricos na faixa etária de 1 a 17 anos, incluindo 320 indivíduos com menos de 5 anos, foram tratados com tramadol administrado por via enteral ou parenteral e forneceram dados de eficácia em ensaios clínicos patrocinados pelos originadores do tramadol. Destes 579 indivíduos, 209 indivíduos participaram em ensaios randomizados, duplo-cegos 40 em um ensaio não controlado duplo-cego, 80 em um ensaio não controlado, duplo-cego, randomizado, dose única, multicêntrico, 25 em um ensaio aberto randomizado, 65 em um estudo aberto multicêntrico, 40 em um estudo aberto, multidose, multicêntrico, não comparativo e 7 em uma avaliação aberta. As indicações para o tratamento da dor foram dor após cirurgia (frequentemente abdominal) em pelo menos 370 indivíduos , dor após extrações dentárias cirúrgicas em 31 indivíduos, dor devido a fraturas, queimaduras e outros traumas em até 65 indivíduos e condições dolorosas propensas a requerer tratamento analgésico por pelo menos 7 dias em 113 indivíduos.

Em doses únicas de até 2mg/kg ou doses múltiplas de até 8 mg/kg por dia (ou 400mg por dia seja qual for a menor), a eficácia do tramadol foi superior ao placebo e superior ou igual a nalbufina, petidina ou dose baixa de morfina.

Investigadores independentes inscreveram mais de 1.400 indivíduos na faixa etária de neonatos a 17 anos em ensaios com tramadol em dose única ou em dose múltipla.

Mais de 500 indivíduos receberam doses múltiplas de tramadol, principalmente na faixa de dose de 1mg/kg a 2mg/kg. Estes ensaios suportaram os resultados de eficácia do tramadol sem sinais de que a eficácia pode diminuir ao longo do tempo nesta população de pacientes.

Tabela 1: Estudos clínicos pediátricos randomizados, duplo cego, observador cego ou abertos realizados no desenvolvimento de tramadol

Identificação do estudo Indicação	**Duração do estudo**	**Idade**	**Dose de cloridrato de tramadol Tratamento(s) Via de administração**	**Dose controle Via de administração**	**Número de indivíduos**		**Eficácia analgésica (resultados do desfecho com o valor de p)**
					N	NT	
Estudos clínicos randomizados duplo-cego							
078N3-404 Dor pós-operatória	24h	1-10 anos	Tramadol 0,75-1 mg/kg; máximo 6 doses/24 h; i.m.	nalbufina 0,15-0,2 mg/kg i.m.	60	30	tramadol = nalbufina

Fls 8410
Proc. Nº 023/2023
Ass

WIS-ALTRA-01-27 Dor pós-operatória, cirurgia inguinal	6h	1-10 anos	Tramadol 1 mg/kg, 2 mg/kg dose única; i.v.	petidina 1mk/kg Placebo i.v.	88	44	tramadol 2 mg/kg > tramadol 1 mg/kg > petidina > placebo
FO-BM210 Dor pós-operatória	6h	2-7 anos	Tramadol 1 mg/kg, 2 mg/kg; dose única + reinjeção se necessário (máx. 6 h) i.v.	NA	40	40	tramadol 2 mg/kg > tramadol 1 mg/kg (P<=0,05)
WIS-ALTRA-PCP1 Dor pós-operatória	6h	2-8 anos	Tramadol 1-2 mg/kg dose única; i.v.	morfina 0,1 - 0,2 mg/kg i.v.	150	104	Tramadol aproximadamente igual a morfina
WIS-ALTRA-02-27 Dor após extração dental	2h	3-8 anos	Tramadol 1,5 mg/kg dose única	Gotas de placebo oral	60	31	Tramadol > placebo

Fls 3411
Proc. Nº 023/2023
Ass

TRAMPEDS-005 Dor pós-operatória	8h	7-16 anos	Tramadol 1 mg/kg ou 2 mg/kg dose única oral	NA	80	80	tramadol 2 mg/kg > tramadol 1 mg/kg
Estudo clínico aberto controlado							
FO-BM253 Dor pós-operatória, cirurgia abdominal	24h	2-12 anos	Tramadol 2,0 mg/kg (doses repetidas até 4 mg/kg); i.m.	petidina 1 mg/kg nalbufina 0,1 mg/kg i.m.	75	25	tramadol > petidina > nalbufina
Estudos clínicos abertos não-controlados							
FO-BM274 Dor pós-operatória, fraturas, queimaduras, traumas	2 dias	1-14 anos	Tramadol 0,89-2,08 mg/kg; (até 5 doses, 1 indivíduo com 8 doses) i.v.	NA	65	65	Analgesia boa ou muito boa em 83,6%
WIS-ALTRA86-04-95 Dor pós-operatória	3 dias	5-12 anos	Tramadol 2 mg/kg (doses repetidas até 8 mg/kg por dia) i.v. ou oral	NA	40	40	Excelente alívio da dor em 32,5%, muito bom em 45,0% dos indivíduos

Fls 8412
Proc. Nº 023/2023
Ass

TRAMPEDS-008 Dor requerendo terapia analgésica por pelo menos 7 dias	30 dias	6-16 anos	Tramadol 1-2 mg/kg; até 30 dias oral	NA	113	113	A maioria dos indivíduos teve a dor reduzida 1h após a administração

i.v. = intravenoso.
N = número de pacientes pediátricos tratados e que geraram dados de eficácia.
NT = número de pacientes pediátricos tratados com tramadol e que geraram dados de eficácia.
O perfil de segurança de tramadol foi similar em pacientes adultos e pediátricos (idades de 1 à 17 anos). (vide Seção 8. Posologia modo de usar).

Referências bibliográficas

-Barsoum. Comparison of the Efficacy and Tolerability of Tramadol, Pethidine and Nalbuphine in Children with Postoperative Pain. 1995.
-Boesenberg and Ratcliffe. The respiratory effects of tramadol in children under halothane anaesthesia; 1998.
-Barsoum, M.W. Comparison of the Efficacy and Tolerability of Tramadol, Pethidine and Nalbuphine in Children with Postoperative Pain. Clin. Drug Invest. 9, 183–190 (1995). https://doi.org/10.2165/00044011-199509040-00001.
-Bösenberg AT, Ratcliffe S. The respiratory effects of tramadol in children under halothane an anaesthesia. Anaesthesia. 1998 Oct;53(10):960-4. doi: 10.1046/j.1365-2044.1998.00526.x. PMID: 9893539.
-Finkel, et al. . An Evaluation of the Efficacy and Tolerability of Oral Tramadol Hydrochloride Tablets for the Treatment of Postsurgical Pain in Children. 2002.
-Garrido MJ, Habre W, Rombout F, Trocóniz IF. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of the analgesic effects of tramadol in pediatrics. Pharm Res. 2006 Sep;23(9):2014-23. doi: 10.1007/s11095-006-9049-7. Epub 2006 Aug 9. PMID: 16951997.
-Habre, et al. . Comparison of the analgesic efficacy and safety of tramadol and morphine in postoperative pain in children. 2002.
-Köhler, W. et al. An open, multicenter study on the efficacy and safety of tramadol hydrochloride (tramal) in the management of postoperative pain and other acute pain conditions in children. Biometrical report. 1996.
-Open Clinical Study on the Analgesic Efficacy and Safety of Tramadol (TRAMAL) in Children with Post-operative Pain after abdominal Surgery. 1998.
-Payne KA, Roelofse JA. Tramadol drops in children: analgesic efficacy, lack of respiratory effects, and normal recovery times. Anesth Prog. 1999 Summer;46(3):91-6. PMID: 11692348; PMCID: PMC2148993.
-Roelofse and Payne. Oral tramadol: analgesic efficacy in children following multiple dental extractions. 1999.
-Rose, et al. . Oral tramadol for the treatment of pain of 7-30 days' duration in children. 2003 Schaeffer et al. . Investigation of Tramadol for postoperative analgesia in children. 1989.

Fls 8413
Proc. Nº 023/2023
Ass

-Schaeffer; et al. . Nalbuphine and Tramadol for the Control of Postoperative Pain in Children. 1986.
-Schaffer, J. Hagemann, H. Holzapfel, S. Panning, B. Piepenbrock, S. Investigation of paediatric postoperative analgesia with tramadol. Fortschritte der Anasthesiologie. 3:42-45 (1989).
-Schäffer J, Piepenbrock S, Kretz FJ, Schönfeld C. Nalbuphin und Tramadol zur postoperativen Schmerzbekämpfung bei Kindern [Nalbuphine and tramadol for the control of postoperative pain in children]. Anaesthesist. 1986 Jul;35(7):408-13. German. PMID: 3092699.
-The R.W.Johnson Pharmaceutical Research Institute. evaluation of the safety profile and clinicaleffectiveness of oral tramadol hydrochloride tablets for the treatment of postsurgical pain in children and adolescents aged seven to sixteen years. clinical study report. 1999.
-The R.W.Johnson Pharmaceutical Research Institute. evaluation of the safety profile of oral tramadol for the treatment of painful conditions in children and adolescents aged seven to sixteen years. clinical study report. 1999.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros opioides. Código ATC: N02 AX02.

O tramadol é um analgésico opioide de ação central. É um agonista puro não seletivo dos receptores opioides μ (mi), δ (delta) e κ (kappa), com uma afinidade maior pelo receptor μ (mi). Outros mecanismos que contribuem para o efeito analgésico de tramadol são a inibição da recaptação neuronal de noradrenalina e o aumento da liberação de serotonina.

O tramadol tem um efeito antitussígeno. Em contraste com a morfina, as doses analgésicas de tramadol em uma ampla faixa não apresentam efeito depressor sobre o sistema respiratório. Também, a motilidade gastrintestinal é menos afetada. Os efeitos no sistema cardiovascular tendem a ser leves. Foi relatado que a potência de tramadol é 1/10 a 1/6 da potência da morfina.

Propriedades Farmacocinéticas

Após administração intramuscular em humanos, tramadol é rápido e completamente absorvido: o pico médio de concentração sérica ($C_{máx}$) é atingido após 45 minutos, e a biodisponibilidade é quase 100%. Em humanos cerca de 90% de tramadol é absorvido após administração oral (cápsulas). A meia-vida de absorção é 0,38 ± 0,18h.

Uma comparação das áreas sob as curvas de concentração sérica de tramadol (AUC) após administração oral e I.V mostra uma biodisponibilidade de 68 ± 13% para cloridrato de tramadol cápsulas. Comparado com outros analgésicos opioides a biodisponibilidade absoluta de cloridrato de tramadol cápsulas é extremamente alta.

Picos de concentração sérica são atingidos após 2 horas da administração de cloridrato de tramadol cápsulas. Após administração de cloridrato de tramadol comprimidos de liberação prolongada de 100mg o pico de concentração plasmática $C_{máx}$ 141 ± 40ng/mL é atingido após 4,9h.

A farmacocinética de cloridrato de tramadol comprimidos e solução oral não é significantemente diferente daquela de cloridrato de tramadol cápsulas com respeito à extensão da biodisponibilidade como medida pela AUC. Há uma diferença de 10% na $C_{máx}$ entre cloridrato de tramadol cápsulas e cloridrato de tramadol comprimidos. O tempo para atingir a $C_{máx}$ foi 1 hora para cloridrato de tramadol solução oral, 1,5 horas para cloridrato de tramadol comprimidos e 2,2 horas para cloridrato de tramadol cápsulas refletindo a rápida absorção das formas líquidas orais.

O tramadol apresenta uma alta afinidade tecidual (Vd,β (beta) = 203 ± 40L) e cerca de 20% liga-se às proteínas plasmáticas.

Fls 8414
Proc. Nº 023/2023
Ass

O tramadol atravessa as barreiras placentária e hematoencefálica. Pequenas quantidades de tramadol e do derivado O-desmetil são encontradas no leite materno (0,1% e 0,02% da dose aplicada, respectivamente).
A inibição das isoenzimas CYP3A4 e/ou CYP2D6 envolvidas na biotransformação de tramadol pode afetar a concentração plasmática de tramadol ou seus metabólitos ativos. Até o momento, não foram observadas interações clinicamente relevantes.
O tramadol e seus metabólitos são quase completamente excretados via renal. A excreção urinária cumulativa é 90% da radioatividade total da dose administrada. A meia-vida de eliminação ($t_{1/2, \beta}$) é de aproximadamente 6 horas, independentemente do modo de administração. Em pacientes com mais de 75 anos de idade, pode ser prolongada por um fator de aproximadamente 1,4. Em pacientes com cirrose hepática, as meias-vidas de eliminação são de 13,3 ± 4,9h (tramadol) e 18,5 ± 9,4h (O-desmetiltramadol); em um caso extremo, determinou-se 22,3h e 36h, respectivamente. Em pacientes com insuficiência renal (clearance de creatinina < 5 mL/minuto), os valores foram 11 ± 3,2h e 16,9 ± 3h; em um caso extremo 19,5h e 43,2h, respectivamente.
Em humanos, o tramadol é metabolizado principalmente por N- e O-desmetilação e conjugação dos produtos da O-desmetilação com ácido glicurônico. Somente o O-desmetiltramadol é farmacologicamente ativo. Há diferenças quantitativas interindividuais consideráveis entre os outros metabólitos. Até o momento, onze metabólitos foram detectados na urina. Experimentos em animais demonstraram que O-desmetiltramadol é 2-4 vezes mais potente do que o fármaco inalterado. A meia-vida $t_{1/2, \beta}$ (6 voluntários sadios) é de 7,9h (5,4 – 9,6h), bastante similar à meia-vida de tramadol.
O tramadol tem um perfil farmacocinético linear dentro da faixa de dose terapêutica. A relação entre concentrações séricas e o efeito analgésico é dose-dependente, mas varia consideravelmente em casos isolados. Uma concentração sérica de 100-300ng/mL é usualmente eficaz.

População pediátrica

Uma visão geral dos estudos farmacocinéticos em pacientes pediátricos realizados no desenvolvimento do tramadol é fornecida na Tabela 2.
A farmacocinética do tramadol e do O-desmetiltramadol após administração oral de dose única e de doses múltiplas a indivíduos com idades entre 7 e 16 anos revelou-se semelhante à dos adultos (vide Tabela 3).
A farmacocinética do tramadol e do O-desmetiltramadol após a administração intravenosa de dose única a indivíduos com idades entre 1 ano e 8 anos foi geralmente semelhante à dos adultos quando ajustada a dose pelo peso corporal, com uma maior variabilidade entre indivíduos na população pediátrica (vide Tabelas 2 e 3).
Recomenda-se o uso de uma dosagem relacionada com o peso corporal para a administração de tramadol na faixa etária de 1 a 12 anos (vide Seção 8. Posologia e modo de usar).
Em crianças com menos de 1 ano de idade, a farmacocinética do tramadol e do O-desmetiltramadol foi investigada, mas não foi totalmente caracterizada. Informações de estudos que incluem essa faixa etária indicam que a taxa de formação de O-desmetiltramadol via CYP2D6 aumenta continuamente em neonatos. Supõe-se que os níveis adultos da atividade do CYP2D6 sejam atingidos por volta de 1 ano de idade. Além disso, sistemas de glucuronidação imaturos e função renal imatura podem resultar em lenta eliminação e acúmulo de O-desmetiltramadol em crianças com menos de 1 ano de idade. A administração de tramadol a crianças menores de 1 ano não é indicada.

Fls 3415
Proc. Nº 023/2023
Ass

Tabela 2: Estudos clínicos realizados no desenvolvimento com resultados farmacocinéticos para tramadol em população pediátrica

Fonte	Idade	Dose e via de administração de cloridrato de tramadol	Número de indivíduos	Regime e duração
WIS-AL-TRA-PCP1	2-8 anos	1-2 mg/kg i.v.	104	Dose única[a]
TRAM-PEDS-001 / TRAM-PEDS-006	7-16 anos	1-2 mg/kg p.o	38	Dose única
TRAM-PEDS-007	8-15 anos	1-2 mg/kg p.o	17[b]	4 vezes ao dia (a cada 6h), 3 dias[c].

i.v. = intravenoso.
p.o. = oral.
a Amostragem esparsa.
b Número de sujeitos disponíveis para avaliação farmacocinética.
c Ensaio de múltiplas doses sem perfis completos de tempo de concentração sérica.

Tabela 3: Clearance e meia-vida de tramadol e O-desmetiltramadol em indivíduos pediátricos e adultos após administração oral ou intravenosa

Administração oral[a]	7-11 anos Média (SD)		12-16 anos Média (SD)		Adultos Média (SD)	
	Mulher (N=7)	Homem (N=8)	Mulher (N=9)	Homem (N=13)	Mulher (N=10)	Homem (N=8)
Tramadol						
Cl/F/w [mL/min·kg]	10,66 (1,48)	15,37 (4,20)	14,71 (4,10)	12,24 (7,85)	7,93 (2,62)	10,72 (2,04)
$t_{1/2}$ (h)	5,07 (0,71)	4,47 (0,99)	4,87 (0,72)	5,37 (1,31)	5,30 (1,03)	4,92 (0,49)
O-desmetiltramadol						
Cl/F/w [mL/min·kg]	45,5 (14,5)	62,3 (24,3)	38,0 (14,6)	39,4 (22,9)	NA	NA
$t_{1/2}$ (h)	6,45 (1,35)	5,28 (1,50)	5,50 (0,60)	7,51 (1,99)	NA	NA

Fls 8416
Proc. Nº 023/2023
Ass

Administração intravenosa[b]	Adultos Média (SD) (N=18)
Tramadol	
Clot [mL/min·kg]	7,02 (1,61)
t1/2 [h]	5,73 (1,11)
O-desmetiltramadol	
t1/2 [h]	6,65 (0,99)

[a] Fontes para os dados de administração oral: grupo etário 7-11 anos e 12-16 anos TRAM PEDS-001 / TRAM-PEDS-006; adultos TRAMAP PHI 002, valores normalizados pela dose.

[b] Fontes para dados de administração intravenosa: adultos FO-PK395. Os dados são ajustados em cada caso para a mesma dose de tramadol 2 mg/kg.

Cl/F/w = clearance oral corrigido pelo peso.

Clot = clearance total.

NA = não disponível.

N = número de sujeitos.

SD = desvio padrão.

t1/2 = meia-vida de eliminação terminal.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Após a administração repetida oral e parenteral de tramadol por 6-26 semanas em ratos e cães, e após administração oral por 12 meses em cães, testes hematológicos, clínico-químicos e histológicos não demonstraram evidências de alterações relacionadas à substância. Somente ocorreram manifestações no sistema nervoso central após doses altas, consideravelmente acima da dose terapêutica (agitação, salivação, espasmos e redução do ganho de peso). Ratos e cães toleraram doses orais de 20mg/kg e 10mg/kg de peso corpóreo, respectivamente, e cães toleraram doses retais de 20mg/kg de peso corpóreo, sem qualquer reação.

Em ratos, doses de no mínimo 50mg/kg/dia de tramadol causaram toxicidade materna e aumento da mortalidade neonatal. Os problemas com a prole foram distúrbios de ossificação e retardo na abertura vaginal e dos olhos. A fertilidade masculina e feminina não foi afetada nos estudos toxicológicos necessários para o registro do cloridrato de tramadol. Dados publicados sugerem uma influência desfavorável do tramadol na função sexual e testicular masculina de roedores, resultando em potenciais prejuízos na fertilidade. Em coelhos, foi relatada toxicidade materna em doses superiores a 125mg/kg e anomalias esqueléticas na prole.

Em alguns testes in vitro, houve evidência de efeitos mutagênicos. Estudos in vivo não demonstraram tais efeitos. Até o momento, tramadol pode ser classificado como não mutagênico.

Foram realizados estudos quanto ao potencial tumorigênico do cloridrato de tramadol em ratos e camundongos. O estudo em ratos, não demonstrou evidência de aumento na incidência de tumores devido a essa substância. No estudo em camundongos, houve uma incidência aumentada de adenomas de células hepáticas em animais machos (aumento dose-dependente, não significativo a partir de 15mg/kg) e um aumento nos tumores pulmonares em fêmeas de todos os grupos de doses (significativo, mas não dose-dependente).

Fls 8417
Proc. Nº 023/2023
Ass

4. CONTRAINDICAÇÕES

O cloridrato de tramadol é contraindicado:

-em pacientes que apresentam hipersensibilidade a tramadol ou a qualquer componente da fórmula;

-nas intoxicações agudas por álcool, hipnóticos, analgésicos, opioides ou outros medicamentos psicotrópicos;

-em pacientes em tratamento com inibidores da MAO, ou pacientes que foram tratados com esses fármacos nos últimos 14 dias;

-em pacientes com epilepsia não-controlada adequadamente com tratamento;

-para uso no tratamento de abstinência de narcóticos.

Gravidez

Estudos em animais revelaram que o tramadol, em doses muito altas, afeta o desenvolvimento dos órgãos, ossificação e a taxa de mortalidade neonatal. O tramadol atravessa a barreira placentária. Não estão disponíveis evidências adequadas na segurança de tramadol em mulheres grávidas. Portanto tramadol não deve ser utilizado durante a gravidez.

O tramadol administrado antes ou durante o trabalho de parto, não afeta a contratilidade uterina. Em neonatos, pode induzir alterações na taxa respiratória, normalmente de importância clínica não relevante. O uso crônico durante a gravidez pode levar a sintomas de abstinência no neonato.

O cloridrato de tramadol é um medicamento classificado na categoria de risco de gravidez C.

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

Este medicamento é contraindicado para menores de 1 ano.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O cloridrato de tramadol deve ser usado com cautela nas seguintes condições: pacientes com dependência de opioides; com ferimentos na cabeça; choque, distúrbio do nível de consciência de origem não estabelecida, pacientes com distúrbios da função respiratória ou do centro respiratório; pressão intracraniana aumentada.

O cloridrato de tramadol deve somente ser usado com cautela nos pacientes sensíveis aos opioides.

Foram relatadas convulsões em pacientes recebendo tramadol nas doses recomendadas. O risco pode aumentar quando as doses de cloridrato de tramadol excederem a dose diária máxima recomendada (400mg). O cloridrato de tramadol pode elevar o risco de convulsões em pacientes tomando concomitantemente outras medicações que reduzam o limiar para crises convulsivas. Pacientes com epilepsia, ou aqueles susceptíveis a convulsões, somente deveriam ser tratados com tramadol sob circunstâncias inevitáveis.

O cloridrato de tramadol apresenta um baixo potencial de dependência. No uso em longo prazo, pode-se desenvolver tolerância e dependência física e psíquica. Em pacientes com tendência à dependência ou ao abuso de medicamentos, o tratamento com cloridrato de tramadol deve ser realizado somente por períodos curtos e sob supervisão médica rigorosa.

O cloridrato de tramadol não é indicado como substituto em pacientes dependentes de opioides. Embora o tramadol seja um agonista opioide, tramadol não pode suprimir os sintomas da síndrome de abstinência da morfina.

Distúrbios de respiração associados ao sono

Os opioides podem causar distúrbios respiratórios associados ao sono, incluindo a apneia central do sono (ACS) e hipoxemia relacionada ao sono. O uso de opioides aumenta o risco de ACS de

Fls 8418
Proc. Nº 023/2023
Ass.

forma dose-dependente. Em pacientes que apresentam ACS, considere diminuir a dosagem total de opioides.

Efeitos na Habilidade de Dirigir Veículos e Operar Máquinas: Mesmo quando administrado de acordo com as instruções, tramadol pode causar efeitos tais como sonolência e tontura e, portanto, pode prejudicar as reações de motoristas e operadores de máquinas. Isto se aplica particularmente em conjunção com outras substâncias psicotrópicas, particularmente álcool.

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

Gravidez, Lactação e Fertilidade

Gravidez: Estudos em animais revelaram que o tramadol, em doses muito altas, afeta o desenvolvimento dos órgãos, ossificação e a taxa de mortalidade neonatal. O tramadol atravessa a barreira placentária. Não estão disponíveis evidências adequadas na segurança de tramadol em mulheres grávidas. Portanto tramadol não deve ser utilizado durante a gravidez.

O tramadol administrado antes ou durante o trabalho de parto, não afeta a contratilidade uterina. Em neonatos, pode induzir alterações na taxa respiratória, normalmente de importância clínica não relevante. O uso crônico durante a gravidez pode levar a sintomas de abstinência no neonato.

O cloridrato de tramadol é um medicamento classificado na categoria de risco de gravidez C.

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

Lactação: Durante a lactação deve-se considerar que cerca de 0,1% da dose materna de tramadol é secretada no leite.

Este medicamento não é recomendado durante a amamentação. Geralmente, não há necessidade de interromper a amamentação após uma única administração de cloridrato de tramadol.

Fertilidade: A vigilância pós comercialização não sugere um efeito de tramadol sobre a fertilidade (vide informações adicionais na Seção "3. Características Farmacológicas", subitem "Dados de Segurança Pré-Clínicos").

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O cloridrato de tramadol não deve ser combinado com inibidores da MAO.

Em pacientes tratados com inibidores da MAO nos 14 dias antes do uso do opioide petidina foram observadas interações com risco de vida no sistema nervoso central, função respiratória e cardiovascular. As mesmas interações com inibidores da MAO não podem ser descartadas durante o tratamento com cloridrato de tramadol.

A administração concomitante de tramadol com outros fármacos depressores do sistema nervoso central (SNC), incluindo álcool, pode potencializar os efeitos no SNC.

Os resultados dos estudos de farmacocinética demonstraram até o momento que na administração prévia ou concomitante de cimetidina (inibidor enzimático) não é comum ocorrerem interações clinicamente relevantes. A administração prévia ou simultânea de carbamazepina (indutor enzimático) pode reduzir o efeito analgésico e a duração da ação.

O cloridrato de tramadol pode induzir convulsões e aumentar o potencial de causar convulsões dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, inibidores da receptação de serotonina e norepinefrina, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos e outros fármacos que diminuem o limiar para crises convulsivas (tais como bupropiona, mirtazapina, tetraidrocanabinol).

O uso terapêutico concomitante de tramadol e drogas serotoninérgicas, tais como inibidores seletivos da recaptação da serotonina, inibidores da receptação de serotonina-norepinefrina,

Fls 8419
Proc. Nº 023/2023

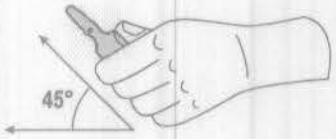
inibidores da MAO, antidepressivos tricíclicos e mirtazapina podem causar toxicidade de serotonina. A síndrome da serotonina é possível quando um dos seguintes sintomas é observado:
-clônus espontâneo;
-clônus induzível ou ocular com agitação ou diaforese;
-tremor e hiperreflexia;
-hipertonia e temperatura corporal > 38°C e clônus induzível ou ocular.
Após a interrupção de medicamentos serotoninérgicos, geralmente observa-se uma melhora rápida. O tratamento depende da natureza e gravidade dos sintomas.
O tratamento com tramadol concomitante com derivados cumarínicos (varfarina) deve ser cuidadosamente monitorado, devido a relatos de aumento no tempo de protrombina (INR) com maior sangramento e de equimoses em alguns pacientes.
Outros fármacos inibidores do CYP3A4, tais como o cetoconazol e a eritromicina, podem inibir o metabolismo do tramadol (N-demetilação) e provavelmente também do metabólito ativo O-demetilado. A importância clínica de tal interação não foi estudada.
Em um número limitado de estudos a aplicação pré ou pós-operatória do antiemético antagonista 5-HT3 ondansetrona aumentou a necessidade de tramadol em pacientes com dor pós-operatória.

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: 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
Passo 1: Posicionamento do ponto OPC e da ampola
1. Localizar e posicionar o ponto colorido para o lado oposto ao seu polegar.
2. Segurar no corpo da ampola, deixando-a na posição de aproximadamente 45 graus, observando a localização do ponto colorido.



Passo 2: Posição adequada dos dedos
1. Posição dos dedos indicador e polegar da outra mão.
- Dedo indicador: envolve a haste da ampola logo acima do balão.
- Ponta do dedo polegar: apoia no estrangulamento (lado oposto ao ponto de tinta e a incisão).
2. Puxe a haste para trás (para si mesmo) com o apoio dos dedos indicador e polegar.

Fls 8420
Proc. Nº 023/2023
Ass



A dose deve ser ajustada à intensidade da dor e à sensibilidade individual do paciente. A menor dose efetiva para analgesia deve geralmente ser selecionada. A dose total diária de 400mg de cloridrato de tramadol não deve ser excedida, exceto em circunstâncias clínicas especiais.
A menos que prescrito de outra forma, cloridrato de tramadol deve ser administrado como segue:
-tramadol solução para injeção
Adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade
50 – 100mg de cloridrato de tramadol a cada 4 ou 6 horas.
Crianças acima de 1 ano de idade
Dose única: 1-2 mg/kg de peso corporal.
A dose diária total de 8mg de cloridrato de tramadol por kg de peso corporal ou 400mg de cloridrato de tramadol, o que for menor, não deve ser excedida.
Método de administração: A solução para injeção deve ser injetada lentamente ou diluída na solução de infusão e infundida.
Alternativamente, cloridrato de tramadol solução injetável pode ser diluída com uma solução para infusão adequada (por exemplo solução de cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%) para uso como uma infusão I.V. ou em analgesia controlada pelo paciente (ACP).
Instruções para diluição
Cálculo do volume de injeção
1) Calcular a dose total de cloridrato de tramadol (mg) requerida: peso corporal (kg) x dose (mg/kg).
2) Calcular o volume (mL) da solução diluída a ser injetada: dividir a dose total (mg) por uma concentração apropriada da solução diluída (mg/mL; ver tabela abaixo).

Tabela: Diluição de cloridrato de tramadol solução para injeção

cloridrato de tramadol 50mg solução para injeção + diluente adicionado	cloridrato de tramadol 100mg solução para injeção + diluente adicionado	Concentração da solução diluída para injeção (mg de cloridrato de tramadol/mL)
1mL + 1mL	2mL + 2mL	25,0mg/mL
1mL + 2mL	2mL + 4mL	16,7mg/mL
1mL + 3mL	2mL + 6mL	12,5mg/mL
1mL + 4mL	2mL + 8mL	10,0mg/mL
1mL + 5mL	2mL + 10mL	8,3mg/mL
1mL + 6mL	2mL + 12mL	7,1mg/mL
1mL + 7mL	2mL + 14mL	6,3mg/mL
1mL + 8mL	2mL + 16mL	5,6mg/mL
1mL + 9mL	2mL + 18mL	5,0mg/mL

Fls 3421
Proc. Nº 023/2023
Ass

De acordo com os seus cálculos, diluir o conteúdo da ampola de cloridrato de tramadol adicionando um diluente adequado (por exemplo solução de cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%), misturar e administrar o volume calculado da solução diluída. Descartar o excesso de solução para injeção.

Incompatibilidades

O cloridrato de tramadol solução injetável demonstrou ser incompatível (imiscível) com soluções injetáveis de diclofenaco, indometacina, fenilbutazona, diazepam, flunitrazepam, midazolam e trinitrato de glicerol.

Após a abertura da ampola de cloridrato de tramadol 50mg ou cloridrato de tramadol 100mg solução injetável, qualquer solução não utilizada deve ser devidamente descartada.

Pacientes idosos

O ajuste de dose não é usualmente necessário em pacientes até 75 anos sem manifestação clínica de insuficiência hepática ou renal. Em pacientes idosos acima de 75 anos a eliminação pode ser prolongada. Portanto, se necessário, o intervalo entre as doses deve ser aumentado de acordo com os requerimentos do paciente.

Pacientes com insuficiência renal/diálise e hepática

Em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática a eliminação de tramadol é atrasada. Nestes pacientes deve-se considerar o uso de intervalos maiores entre as doses de acordo com os requerimentos dos pacientes.

Em casos de insuficiência renal e/ou hepática grave não é recomendado o uso de cloridrato de tramadol comprimidos de liberação prolongada.

Duração do Tratamento

O cloridrato de tramadol não deve sob nenhuma circunstância ser administrado por mais tempo que o absolutamente necessário. Se for necessário tratamento prolongado da dor devido à natureza e gravidade da doença, então monitoramento regular e cuidadoso deve ser feito (se necessário com interrupções no tratamento) para estabelecer se e em que extensão tratamento adicional é necessário.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comumente relatadas são náusea e tontura, ambas ocorrendo em mais que 10% dos pacientes.

As frequências são definidas como:

Muito comum: ≥ 10%; comum: ≥ 1% e <10%; incomum: ≥ 0,1% e <1%; rara: ≥ 0,01% e < 0,1%; muito rara: < 0,01% e desconhecida: não pode ser estimada pelos dados disponíveis.

Transtornos cardíacos:

Incomum: regulação cardiovascular (palpitação, taquicardia). Estas reações adversas podem ocorrer especialmente no caso de administração intravenosa e em pacientes que estão fisicamente estressados.

Rara: bradicardia.

Investigações

Rara: aumento na pressão sanguínea.

Transtornos vasculares

Incomum: regulação cardiovascular (hipotensão postural ou colapso cardiovascular). Estas reações adversas podem ocorrer especialmente no caso de administração intravenosa e em pacientes que estão fisicamente estressados.

Fls 3422
Proc. Nº 023/2023
Ass

Transtornos endócrinos: Casos de SIADH (síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético) foram relatados na literatura, embora uma relação causal para tramadol não tenha sido estabelecida.

Transtornos de metabolismo e nutrição

Rara: alterações no apetite.

Casos de hiponatremia foram relatados na literatura, embora uma relação causal para tramadol não tenha sido estabelecida.

Transtornos respiratórios, torácicos e do mediastino

Rara: depressão respiratória, dispneia.

Se as doses recomendadas forem excedidas consideravelmente e outras substâncias depressoras centrais forem administradas concomitantemente, depressão respiratória pode ocorrer.

Foi relatada piora de asma, embora não tenha sido estabelecida uma relação causal.

Transtornos do sistema nervoso

Muito comum: tontura.

Comum: dor de cabeça, sonolência.

Rara: transtornos da fala, parestesia, tremor, convulsão epileptiforme, contrações musculares involuntárias, coordenação anormal, síncope.

Convulsão ocorreu principalmente após a administração de altas doses de tramadol ou após o tratamento concomitante com fármacos que podem diminuir o limiar para crise convulsiva.

Transtornos psiquiátricos

Rara: alucinação, confusão, distúrbios do sono, delírios, ansiedade e pesadelos.

As reações adversas psíquicas podem ocorrer após administração de tramadol, podendo variar individualmente em intensidade e natureza (dependendo da personalidade do paciente e duração do tratamento). Esses efeitos incluem alteração no humor (geralmente euforia, ocasionalmente disforia), alterações em atividade (geralmente supressão, ocasionalmente elevação) e alterações na capacidade cognitiva e sensorial (por ex.: comportamento de decisão, problemas de percepção). Pode ocorrer dependência da droga.

Os sintomas das reações de abstinência, similares àquelas ocorrendo durante a retirada de opiáceos, podem ocorrer como segue: agitação, ansiedade, nervosismo, insônia, hipercinesia, tremor e sintomas gastrointestinais.

Outros sintomas que foram vistos muito raramente com a descontinuação de tramadol incluem: ataques de pânico, ansiedade grave, alucinações, parestesias, zumbido e sintomas não usuais do SNC (como confusão, ilusões, despersonalização, desrealização, paranoia).

Desconhecida: síndrome da apneia central do sono.

Transtornos do olho

Rara: miose, midríase, visão turva.

Transtornos gastrintestinais

Muito comum: náusea.

Comum: constipação, boca seca, vômito.

Incomum: ânsia de vômito, desconforto gastrintestinal (uma sensação de pressão no estômago, distensão abdominal), diarreia.

Transtornos da pele e tecidos subcutâneos

Comum: hiperidrose.

Incomum: reações dérmicas (por ex.: prurido, rash, urticária).

Transtornos musculoesqueléticos e dos tecidos conectivos

Rara: fraqueza motora.

Fls 8423
Proc. Nº 023/2023
Ass

Transtornos hepatobiliares: Em poucos casos isolados foi relatado aumento nos valores das enzimas hepáticas em associação temporal com uso terapêutico de tramadol.
Transtornos do trato urinário e renal
Rara: distúrbios de micção (disúria e retenção urinária).
Transtornos do sistema imune
Rara: reações alérgicas (como dispneia, broncoespasmo, tosse, edema angioneurótico) e anafilaxia.
Transtornos gerais e condições do local de administração
Comum: fadiga
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas
Em princípio, no caso de intoxicação com tramadol, são esperados sintomas similares aos de outros analgésicos de ação central (opioides). Estes incluem em particular miose, vômito, colapso cardiovascular, distúrbios de consciência podendo levar ao coma, convulsões e depressão respiratória até parada respiratória.
Tratamento
Aplicar medidas de emergência gerais. Manter aberta a via respiratória (aspiração), manter a respiração e circulação dependendo dos sintomas. O antídoto no caso de depressão respiratória é a naloxona. Em experimentos animais a naloxona não apresentou efeito no caso de convulsões. Em tais casos, deve-se administrar diazepam intravenosamente.
No caso de intoxicações com as formulações orais, a descontaminação gastrointestinal com carvão ativado ou por lavagem gástrica é recomendada somente dentro de 2 horas após a ingestão de tramadol. A descontaminação gastrointestinal mais tarde pode ser útil no caso de intoxicação com quantidades excepcionalmente grandes ou formulações de liberação prolongada.
O tramadol é minimamente eliminado do soro por diálise ou hemofiltração. Portanto, o tratamento de intoxicação aguda com tramadol apenas com hemodiálise ou hemofiltração não é apropriado para desintoxicação.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS
M.S. nº 1.0370. 0502
Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva
CRF-GO nº 2.659

PAPEL RECICLÁVEL

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

SAC 0800 62 18 001
teuto.com.br

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

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/09/2013	0781403/13-8	10459 - GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	16/09/2013	0781403/13-8	10459 - GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	16/09/2013	Versão inicial	VPS	-50mg/mL sol inj ct 6 amp vd amb x 1mL (emb hosp). -50mg/mL sol inj ct 100 amp vd amb x 1mL (emb hosp). -50mg/mL sol inj ct 6 amp vd amb x 2mL (emb hosp). -50mg/mL sol inj ct 100 amp vd amb x 2mL (emb hosp).
27/06/2017	1296485/17-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	27/06/2017	1296485/17-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	27/06/2017	Apresentações Identificação do medicamento 1. Indicações 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 10. Superdose	VPS	-50mg/mL sol inj ct 60 amp vd amb x 1mL (emb hosp). -50mg/mL sol inj ct 60 amp vd amb x 2mL (emb hosp).
12/12/2019	3438630/19-1	10452 – GENÉRICO –	12/12/2019	3438630/19-1	10452 – GENÉRICO –	12/12/2019	4. Contraindicações 8. Posologia e modo	VPS	-50mg/mL sol inj ct 6 amp vd amb x 1mL (em

Fls 3424
Proc. Nº 025/2023
Ass

		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12			Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12		de usar 9. Reações adversas		hosp). -50mg/mL sol inj ct 60 amp vd amb x 2mL (emb hosp).
16/01/2020	0157066/20-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	16/01/2020	0157066/20-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	16/01/2020	5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas	VPS	-50mg/mL sol inj ct 60 amp vd amb x 1mL (emb hosp). -50mg/mL sol inj ct 60 amp vd amb x 2mL (emb hosp).
15/06/2021	2311837/21-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	15/06/2021	2311837/21-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	15/06/2021	8. Posologia e modo de usar	VPS	-50mg/mL sol inj ct 60 amp vd amb x 1mL (emb hosp). -50mg/mL sol inj ct 60 amp vd amb x 2mL (emb hosp).
09/09/2022	4668176/22-2	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	09/09/2022	4668176/22-2	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	09/09/2022	9. Reações adversas Dizeres Legais (SAC)	VPS	-50mg/mL sol inj ct 60 amp vd amb x 1mL (emb hosp). -50mg/mL sol inj ct 60 amp vd amb x 2mL (emb hosp).
31/01/2023	-	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	31/01/2023	-	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	31/01/2023	2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 8. Posologia e modo de usar	VPS	-50mg/mL sol inj ct 60 amp vd amb x 1mL (emb hosp). -50mg/mL sol inj ct 60 amp vd amb x 2mL (emb hosp).

Fls 8425
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 8426
Proc. Nº 023/2023
Ass

União Química
farmacêutica nacional S/A

diazepam

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Comprimido

5 mg e 10 mg

Fls 8427
Proc. Nº 023/2023
Ass

diazepam

Medicamento genérico, Lei nº 9.787 de 1999.

União Química
farmacêutica nacional

Comprimido

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Comprimido 5 mg: embalagem contendo 30 comprimidos.
Comprimido 10 mg: embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de 5 mg contém:
diazepam.....5 mg
Excipientes: amido, lactose monoidratada, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício e estearato de magnésio

Cada comprimido de 10 mg contém:
diazepam.....10 mg
Excipientes: amido, lactose monoidratada, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO
O diazepam está indicado para alívio sintomático da ansiedade, tensão e outras queixas somáticas ou psicológicas associadas com a síndrome da ansiedade. Pode também ser útil como coadjuvante no tratamento da ansiedade ou agitação associada a desordens psiquiátricas.
O diazepam é útil no alívio do espasmo muscular reflexo devido a traumas locais (lesão, inflamação). Pode ser igualmente usado no tratamento da espasticidade devida a lesão dos interneurônios espinhais e supraespinhais tal como ocorre na paralisia cerebral e paraplegia, assim como na atetose e na síndrome rígida.
Os benzodiazepínicos são indicados apenas para desordens intensas, desabilitantes ou para dores extremas.

2. RESULTADO DE EFICÁCIA
Síndrome da ansiedade
O uso de diazepam melhora os sintomas de agorafobia e ansiedade. A dose recomendada é de 2 a 10 mg administrada duas a quatro vezes ao dia (Prod Info Valium®, 1999). A eficácia é mantida mesmo com o tratamento prolongado durante vários anos.[1,2,3] Em estudo que envolvia 228 pacientes, duplo-cego, com placebo, o tratamento com diazepam na dose de 2 mg, três vezes ao dia, e 4 mg, à noite, foi superior ao placebo no alívio dos sintomas da ansiedade.[4]
Quando comparada ao diazepam, a terapêutica com alprazolam é igualmente eficaz no tratamento de ansiedade dos pacientes ambulatoriais.[5,6,7,8,9] Entretanto, a incidência de sedação é maior com o alprazolam.[6,8,10]
O bromazepam é tão eficaz quanto o diazepam como ansiolítico em pacientes com neurose de ansiedade.[11,12,13,14]
Entretanto, há relatos que sugerem a superioridade do bromazepam.[14,15] Acredita-se que o bromazepam é mais específico como ansiolítico, quando comparado ao diazepam[13,16] e, portanto, mais eficaz.
A superioridade de eficácia do diazepam sobre a buspirona no tratamento de ansiedade crônica foi reportada.[17,18]
Quanto ao lorazepam, alguns estudos indicam que a eficácia de diazepam é superior [19,20,21,22,23], enquanto outros relatam a superioridade de lorazepam.[20,24,25]

Espasmos musculares
A terapêutica com diazepam é indicada e eficaz como adjuvante no tratamento de espasmos musculares causados por reflexo à patologia local, como inflamação ou trauma, espasticidade causada por lesões de neurônio motor ou atetose [26,27] e, também, para alívio da espasticidade na esclerose múltipla e lesões medulares. Porém, poderá ocorrer tolerância sendo necessária a alternância de doses e/ou modificação da terapêutica.

***Delirium tremens* – abstinência de álcool**
A administração de benzodiazepínicos é eficaz no tratamento da abstinência, pois reduz a severidade e a incidência de convulsões e delírio.[28]
Alguns clínicos preferem diazepam, por causa de sua meia-vida longa e a possibilidade de retirada mais branda.[29,30,31]
O uso de alprazolam foi tão efetivo quanto o diazepam no tratamento da abstinência de álcool.[32]

Abstinência de benzodiazepínicos
A administração de diazepam para desintoxicação de pacientes com uso abusivo de outros benzodiazepínicos tem sido eficaz.[33]

Referências bibliográficas
1. Laughren TP, Battey YW & Greenblatt DJ: Chronic diazepam treatment in psychiatric outpatients. J Clin Psychiatry 1982; 43:461-462.
2. Hollister LE, Conley FK, Britt RH *et al*: Long-term use of diazepam. JAMA 1981; 246:1568-1570.
3. Bowden CL & Fisher JG: Safety and efficacy of long-term diazepam therapy. South Med J 1980; 73:1581-1584.
4. Hesbacher PT, Rickels K, Hutchison J *et al*: Setting, patient, and doctor effects on drug response in neurotic patients. II. Differential improvement. Psychopharmacologia 1970; 18:209-226.
5. Davison K, Farquharson RG, Khan MC *et al*: A double blind comparison of alprazolam, diazepam, and placebo in the treatment of anxious out-patients. Psychopharmacology 1983; 80:308-310.
6. Rickels D, Case WG, Downing RW *et al*: Long-term diazepam therapy and clinical outcome. JAMA 1983; 250:767-771.
7. Cohn JB: Multicenter double-blind efficacy and safety study comparing alprazolam, diazepam and placebo in clinically anxious patients. J Clin Psychiatry 1981; 42:347-351.

Fls 8428
Proc. Nº 023/2023
Ass.

8. Aden GC & Thein SG: Alprazolam compared to diazepam and placebo in the treatment of anxiety. J Clin Psychiatry 1980; 41:245-248.
9. Fabre LF & McLendon DM: A double-blind study comparing the efficacy and safety of alprazolam with diazepam and placebo in anxious outpatients. Curr Ther Res 1979; 25:519-526.
10. Cohn JB: Multicenter double-blind efficacy and safety study comparing alprazolam, diazepam and placebo in clinically anxious patients. J Clin Psychiatry 1981; 42:347-351.
11. Carlier L *et al.*: Open and double-blind clinical study of a new benzodiazepine in neurotic disturbances. Ars Medici 1974; 29:935-944.
12. 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.
13. Lapierre YD *et al.*: Curr Ther Res 1978; 23:475.
14. Anon: Bromazepam, a new anxiolytic: a comparative study with diazepam in general practice. J Roy Coll Gen Pract 1984; 34:509-512.
15. Fontaine R, Annable L, Chouinard G *et al.*: Bromazepam and diazepam in generalized anxiety: A placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. J Clin Psychopharmacol 1983; 3:80-87.
16. Cherpillod C & Hitz F: Bromazepam (Lexotanil). Clinical trial and double-blind at different dosing with Valium®. Praxis 1976; 65:693-698.
17. Jacobson AF, Dominguez RA, Goldstein BJ *et al.*: Comparison of buspirone and diazepam in generalized anxiety disorder. Pharmacotherapy 1985; 5:290-296.
18. Olajide D & Lader M: A comparison of buspirone, diazepam, and placebo in patients with chronic anxiety states. J Clin Psychopharmacol 1987; 7:148-152.
19. Haider I: A comparative trial of lorazepam and diazepam. Br J Psychiatry 1971; 119:599-600.
20. Singh AN & Saxenia B: A comparison of lorazepam, diazepam and placebo in the treatment of anxiety states. Curr Ther Res 1974; 16:149-162.
21. Padron C: Comparative clinical evaluation of lorazepam and diazepam. Praxis 1974; 63:494.
22. Lawrence JM, Edwards JE, Briggs GS *et al*: A controlled clinical trial of a new antianxiety agent lorazepam (Ativan®). Med J Aust 1974; 2:660-661.
23. Kasich AM: Lorazepam in the management of anxiety associated with chronic gastrointestinal disease: a double-blind study. Curr Ther Res 1976; 19:292-306.
24. Eaves D, Kane K & Swinson RP: A double-blind, controlled trial of lorazepam and diazepam in the treatment of anxiety. Curr Med Res Opin 1973; 1:265-268.
25. Scheliker J: A comparison of lorazepam and diazepam in general practice. Curr Med Res Opin 1973; 1:269-271.
26. DeLee JC & Rockwood CA: Skeletal muscle spasm and a review of muscle relaxants. Curr Ther Res 1980; 27:64-74.
27. Young RR & Delwaide PJ: Spasticity (second of two parts). N Engl J Med 1981; 304:96-99.
28. Mayo-Smith: Pharmacological management of alcohol withdrawal: a meta-analysis and evidence-based practice guideline. JAMA 1997; 278:144-151.
29. Peppers MP: Benzodiazepines for alcohol withdrawal in the elderly and in patients with liver disease. Pharmacotherapy 1996; 16:49-58.
30. Bird RD & Makela EH: Alcohol withdrawal: what is the benzodiazepine of choice? Ann Pharmacother 1994; 28:67-71.
31. Rosenbloom AJ: Optimizing drug treatment of alcohol withdrawal. Am J Med 1986; 8:901-904.
32. Kolin IS & Linet OI: Double-blind comparison of alprazolam and diazepam for subchronic withdrawal from alcohol. J Clin Psychiatry 1981; 42:169-174.
33. Harrison M, Busto U, Naranjo CA *et al*: diazepam tapering in detoxification for high-dose benzodiazepine abuse. Clin Pharmacol Ther 1984; 36:527-533.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

O diazepam faz parte do grupo dos benzodiazepínicos que possuem propriedades ansiolíticas, sedativas, miorrelaxantes, anticonvulsivantes e efeitos amnésicos. Sua ação é aumentada pela geração de metabólitos ativos (principalmente desmetildiazepam).

As ações centrais dos benzodiazepínicos são mediadas através de uma melhora da neurotransmissão GABAérgica em sinapses inibitórias. Na presença de benzodiazepínicos, a afinidade do receptor GABA pelo neurotransmissor é aumentada através da modulação alostérica positiva, resultando em uma ação aumentada do GABA liberado nos canais pós-sinápticos transmembrana de íon de cloreto.

Farmacocinética

Absorção

O diazepam é rápido e completamente absorvido no trato gastrintestinal após administração oral, atingindo a concentração plasmática máxima após 30 – 90 minutos.

Após a dose diária, os níveis de diazepam atingem um estado de equilíbrio em aproximadamente 5 dias, isso leva cerca de duas vezes mais tempo antes dos níveis de desmetildiazepam atingirem um estado de equilíbrio. Os níveis médios de diazepam no estado de equilíbrio após uma administração diária são aproximadamente duas vezes mais elevados que os níveis máximos do fármaco após a primeira dose.

Durante o tratamento, a meia-vida de eliminação do diazepam pode aumentar em 50% devido à redução da depuração hepática. Relatórios sobre a evolução dos níveis plasmáticos durante tratamento a longo prazo são conflitantes. Foi observada uma intensa redução nos níveis de diazepam durante o tratamento a longo prazo, possivelmente devido à autoindução metabólica, entretanto, em outros estudos as concentrações plasmáticas de diazepam e seu metabólito desmetil foram independentes da duração da terapia.

Distribuição

Diazepam é amplamente distribuído nos tecidos, apesar da elevada ligação às proteínas plasmáticas (98-99%), principalmente albumina e, em menor extensão, ácido α1-glicoproteína. Após administração intravenosa, uma pronunciada fase de distribuição é observada nas concentrações plasmáticas com uma meia-vida de distribuição de até três horas. O volume de distribuição no estado de equilíbrio é em média 0,88 a 1,1 L/kg, quando derivado de medições da concentração plasmática. Tanto a ligação às proteínas, quanto o volume de distribuição do desmetildiazepam, são semelhantes aos do diazepam.

A elevada ligação proteica limita a extensão da passagem do diazepam para o líquido cefalorraquidiano (LCR). Os níveis no LCR em humanos após doses únicas e múltiplas aproximam-se da concentração do fármaco livre no plasma.

Após doses múltiplas, o desmetildiazepam, mas não diazepam, pode acumular-se significativamente no LCR. O diazepam tem captação e alcança o equilíbrio no tecido cerebral rapidamente, com concentrações de equilíbrio no cérebro excedendo aquelas no plasma. O tempo total de ocupação do receptor foi consistente com o tempo de duração da soma das concentrações cerebrais de diazepam e metabólitos.

Fls 8429
Proc. Nº 023/2023
Ass

Metabolismo
O diazepam é principalmente metabolizado em substâncias farmacologicamente ativas, como o desmetildiazepam, uma via que representa 50-60% da depuração total do diazepam; 3hidroxilação (27% da depuração total do diazepam) é lenta, levando apenas a baixos níveis plasmáticos dos produtos de oxidação, temazepam e oxazepam.
O oxazepam e o temazepam são posteriormente conjugados a glucuronídeos. Após múltiplas doses de diazepam a razão da concentração plasmática de desmetildiazepam/diazepam foi 1,1 ± 0,2, temazepam/diazepam 0,11 ± 0,05 e oxazepam/diazepam 0,09 ± 0,03.

A oxidação do diazepam é mediada por isoenzimas do citocromo P450; formação de desmetildiazepam principalmente pelas CYP2C19 e CYP3A, 3-hidroxi-diazepam (temazepam) e oxazepam pela CYP3A. Pelo fato da CYP2C19 ser polimórfica, metabolizadores rápidos (MRs) e metabolizadores lentos (MLs) do diazepam podem ser diferenciados.
MLs de diazepam mostraram depuração significativamente menor (12 versus. 26 mL/min) e meiavida de eliminação mais longa (88 versus. 41 h) de diazepam do que MRs após uma única dose. Além disso, MLs tiveram menor depuração, maior ASC e maior meia-vida de eliminação do desmetildiazepam. Parece haver diferenças interétnicas neste polimorfismo. .

Eliminação
O declínio da curva de concentração plasmática/tempo do diazepam após administração oral é bifásica: uma fase de distribuição inicial rápida e intensa, e seguida por e uma fase de eliminação terminal prolongada
Os valores típicos da meia-vida de eliminação estão na faixa de 24-48 horas para o diazepam e 40-100 horas para o metabólito ativo desmetildiazepam. O *clearance* de diazepam é de 20 – 40 mL/min.
Apenas quantidades insignificantes de diazepam inalterado são eliminadas, indicando que o fármaco é quase completamente metabolizado antes de sair do corpo. Oxazepam-glucuronídeo é o principal produto relacionado ao fármaco na urina.

Farmacocinética em populações especiais

População Geriátrica
A fração não ligada do diazepam correlaciona-se positivamente com a idade e foi maior em idosos do que em indivíduos jovens. A idade diminui a capacidade do fígado para a N-demetilação e 3hidroxilação do diazepam. Ocorre uma redução dependente da idade na depuração do fármaco não ligado e é responsável pelo aumento de 2-4 vezes observado na meia-vida de eliminação nos idosos, com um efeito mais forte observado nos homens do que nas mulheres. Assim, a extensão da acumulação do diazepam farmacologicamente ativo não ligado em pessoas idosas durante doses múltiplas será maior do que em adultos mais jovens.
A eliminação de desmetildiazepam é mais lenta em homens idosos, mas não em mulheres.

Insuficiência hepática
A disposição de diazepam e desmetildiazepam é alterada na doença hepática. Na hepatite viral aguda, a meia-vida do diazepam é aumentada em cerca de 2 vezes, mas retorna lentamente ao normal na recuperação. Um aumento mais acentuado (2 a 5 vezes) na meia-vida de eliminação é observado em pacientes com cirrose alcoólica.
Essas alterações são principalmente devido ao metabolismo hepático prejudicado; a distribuição alterada devido à mudanças na ligação às proteínas pode contribuir. A reduzida depuração de diazepam e desmetildiazepam leva ao acúmulo acentuado durante a dose de longo prazo. Isso, por sua vez, é associado com sedação aumentada.

Insuficiência renal
Na insuficiência renal crônica, a eliminação de diazepam, como indicado pela depuração do fármaco não ligado, foi semelhante à observada em voluntários sadios; portanto, as concentrações de diazepam livre no estado de equilíbrio em qualquer dose diária, em média, não devem ser diferentes entre pacientes com insuficiência renal e indivíduos saudáveis.
Devido a alterações na ligação às proteínas plasmáticas e distribuição tecidual do diazepam, a meia-vida de eliminação foi reduzida na doença renal de (média ± erro padrão) 92 ± 23 h no controle para 37 ± 7 h em indivíduos com insuficiência renal.

Gravidez
O diazepam e o desmetildiazepam atravessam rapidamente a barreira placentária. O feto também pode realizar a N-desmetilação do diazepam. O tratamento de longo prazo leva ao acúmulo de ambos compostos no feto com elevados níveis no coração fetal, pulmões e cérebro.
A ligação do diazepam às proteínas plasmáticas diminui durante a gravidez, particularmente durante o último trimestre, em parte devido à queda na concentração sérica de albumina. Efeitos farmacológicos aumentados podem ocorrer após dosagem aguda (vide item "Advertências e Precauções - Gestação e lactação").

População Pediátrica
Durante o primeiro dia de vida, as frações livres de diazepam e desmetildiazepam aumentaram acentuadamente para o dobro dos valores ao nascimento e, subsequentemente, reduziram lentamente para alcançar valores próximos ao controle em uma semana de idade. Essas alterações são paralelas àquelas das concentrações do ácido graxo livre.
Recém-nascidos e prematuros metabolizam diazepam mais lentamente que crianças mais velhas e adultos, levando a uma meia-vida prolongada (muito pronunciada em recém-nascidos prematuros), a menos que houvesse exposição a agentes indutores antes ou imediatamente após o nascimento. A capacidade do recém-nascido de realizar processos metabólicos envolvidos na biotransformação do diazepam, incluindo hidroxilação, desmetilação e conjugação com glucuronídeo, permanece limitada antes dos 5 meses de idade; após este período, as enzimas hepáticas desenvolvem ou até excedem a capacidade adulta.
Diazepam e seus metabólitos são excretados no leite materno. As concentrações de diazepam no leite são apenas 10% daquelas do sangue materno. Normalizado para o peso corporal, aproximadamente 5% da dose materna alcança o lactente. Após múltiplas administrações de doses diárias superiores a 10 mg, as quantidades transferidas podem ser suficientemente grandes para mostrar efeitos no lactente (vide item "Advertências e Precauções - Gestação e lactação).

Segurança não-clínica
Carcinogenicidade
O potencial carcinogênico de diazepam oral foi estudado em várias espécies roedoras.
Aumento na incidência de tumores hepatocelulares ocorreu em camundongos machos. Não houve aumento significativo na incidência de tumores em camundongos fêmeas, ratos, hamsters ou outros roedores.
Genotoxicidade

Fls 3430
Proc. Nº 023/2023
Ass

Um número de estudos proporcionou uma fraca evidência de um potencial mutagênico, em altas concentrações, que estão, entretanto, acima das doses terapêuticas em seres humanos.

Prejuízo da fertilidade

Estudos reprodutivos em ratos mostraram diminuições no número de gestações e no número de sobreviventes da prole, seguindo administração de doses orais de 100 mg/kg/dia, antes e durante o cruzamento e por toda a gestação e lactação.

Toxicidade reprodutiva

O diazepam foi considerado teratogênico em camundongos em níveis de dose de 45 – 50 mg/kg, 100 mg/kg e 140 mg/kg/dia, assim como em hamsters, em 280 mg/kg. No entanto, essa droga não se mostrou teratogênica em 80 e 300 mg/kg/dia, em ratos, e em 20 e 50 mg/kg/dia, em coelhos (ver "Gestação e lactação" no item "5. Advertências e precauções").

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade aos benzodiazepínicos ou a qualquer excipiente do produto, glaucoma de ângulo agudo, insuficiência respiratória grave, insuficiência hepática grave (pois os benzodiazepínicos podem levar à ocorrência de encefalopatia hepática), síndrome da apneia do sono ou *miastenia gravis*. Benzodiazepínicos não são recomendados para tratamento primário de doença psicótica. Eles não devem ser usados como monoterapia na depressão ou ansiedade associada com depressão, pela possibilidade de ocorrer suicídio nesses pacientes.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uso concomitante de álcool/depressores SNC

O uso concomitante de diazepam com álcool e/ou depressores do SNC deve ser evitado. Essa utilização concomitante tem potencial para aumentar os efeitos clínicos de diazepam, incluindo possivelmente sedação grave, que pode resultar em coma ou morte, depressão cardiovascular e/ou respiratória clinicamente relevantes (ver itens "6. Interações medicamentosas" e "10. Superdose").

Histórico médico de abuso de álcool ou drogas

O diazepam deve ser usado com muita cautela em pacientes com história de alcoolismo ou dependência de drogas.

O diazepam deve ser evitado em pacientes com dependência de depressores do SNC, incluindo álcool. Uma exceção à dependência de álcool é o gerenciamento das reações agudas de retirada.

Insuficiência hepática

Os benzodiazepínicos podem contribuir para a ocorrência de episódios de encefalopatia hepática em pacientes com insuficiência hepática grave. Deve-se ter especial cuidado ao administrar diazepam em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada.

Reações psiquiátricas e "paradoxais"

Reações paradoxais como inquietude, agitação, irritabilidade, agressividade, ansiedade, delírios, raiva, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inadequado e outros efeitos adversos comportamentais podem ocorrer com o uso de benzodiazepínicos. Quando isso acontece, deve-se descontinuar o uso do medicamento. Esses efeitos são mais prováveis em crianças e idosos

Amnésia

Deve-se ter em mente que os benzodiazepínicos podem induzir a amnésia anterógrada, que pode ocorrer com o uso de doses terapêuticas, com aumento do risco em doses maiores. Efeitos amnésicos podem estar associados com comportamento inapropriado.

Tolerância

Pode ocorrer alguma redução na resposta aos efeitos dos benzodiazepínicos, após uso repetido de diazepam, por período prolongado.

Intolerância a galactose

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose (a deficiência Lapp de lactase ou má absorção de glicose-galactose) não devem tomar esta medicação e deverão falar com o médico, pois diazepam possui lactose em sua composição.

Abuso e dependência

Dependência

O uso de benzodiazepínicos e similares pode levar ao desenvolvimento de dependência física ou psicológica (ver item "9. Reações adversas"). O risco de dependência aumenta com a dose e duração do tratamento. É maior também em pacientes com histórico médico de abuso de drogas ou álcool. Abusos foram relatados em usuários de múltiplas drogas. O diazepam deve ser utilizado com extremo cuidado em pacientes com histórico de abuso de álcool ou outras drogas. No sentido de minimizar o risco de dependência, os benzodiazepínicos só devem ser prescritos após cuidadosa avaliação quanto à indicação e devem ser administrados por período de tempo o mais curto possível. A continuação do tratamento, quando necessária, deve ser acompanhada bem de perto. A duração prolongada do tratamento só se justifica após avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios.

Abstinência

Quando ocorre dependência física, a retirada abrupta do tratamento será acompanhada de sintomas de abstinência. O início dos sintomas de abstinência é variável, durando poucas horas a uma semana ou mais. Podem ocorrer cefaleia, diarreia, dores musculares, ansiedade extrema, tensão, inquietude, confusão e irritabilidade. Em casos graves, podem ocorrer sintomas como despersonalização, desrealização, hiperacusia, dormência e sensibilidade nas extremidades, hipersensibilidade à luz, ao barulho e ao contato físico, alucinações ou convulsões. Na ocorrência de sintomas de abstinência, são necessários acompanhamento médico bem próximo e apoio para o paciente. A interrupção abrupta deve ser evitada, e um esquema de retirada gradual deve ser adotado.

Quando são administrados benzodiazepínicos, sintomas de abstinência podem ocorrer, ao mudar para um benzodiazepínico com uma meia-vida de eliminação consideravelmente mais curta.

Ansiedade de rebote

Uma síndrome transitória com sintomas que levaram ao tratamento com diazepam recorre com maior intensidade. Isso pode acontecer com a descontinuação do tratamento. Pode ser acompanhada de outras reações, incluindo alterações de humor, ansiedade, distúrbio do sono e inquietude. Como o risco de abstinência e rebote é maior quando a descontinuação do tratamento é abrupta, é recomendado que a dosagem seja reduzida gradualmente.

Fls 8431
Proc. Nº 023/2023
Ass

Populações especiais

Uso geriátrico
Devem ser usadas doses menores em pacientes idosos e debilitados.
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 drogareceptor, mecanismos pós-receptor e funcionalidade do órgão.

Insuficiência respiratória
São recomendadas doses menores para pacientes com insuficiência respiratória crônica por causa do risco de depressão respiratória.

Quando existe insuficiência cardiorrespiratória, deve se ter em mente que sedativos como diazepam podem acentuar a depressão respiratória. Entretanto, o efeito sedativo pode, ao contrário, ter efeito benéfico ao reduzir o esforço respiratório de certos pacientes. Na hipercapnia severa crônica, diazepam só deve ser administrado caso os benefícios potenciais superem os riscos.

Homens e mulheres com potencial reprodutivo
Se o produto for prescrito para uma mulher em idade fértil, ela deve entrar em contato com o seu médico para a interrupção do produto, caso queira engravidar ou suspeite de gravidez.

Gestação e lactação
A segurança para uso de diazepam durante a gravidez não foi estabelecida em humanos. Um aumento do risco de malformação congênita associada aos benzodiazepínicos durante o primeiro trimestre de gravidez tem sido sugerido. Uma revisão dos efeitos adversos relatados espontaneamente não mostrou incidência maior do que o esperado em uma população similar não tratada. Benzodiazepínicos devem ser evitados durante a gravidez a menos que não exista uma alternativa mais segura. Antes de se administrar diazepam durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, os possíveis riscos para o feto (assim como com qualquer outra droga) devem ser pesados contra o benefício terapêutico esperado para a mãe.
Administração contínua de benzodiazepínicos durante a gravidez pode levar à hipotensão, redução da função respiratória e hipotermia no recém-nascido. (vide item "Características farmacológicas").
Sintomas de abstinência no recém-nascido têm sido ocasionalmente descritos com esta classe terapêutica.

Trabalho de parto
São recomendados cuidados especiais quando o diazepam for administrado durante o trabalho de parto, pois uma única dose alta pode produzir irregularidades na frequência cardíaca fetal e hipotonia, dificuldade de sucção, hipotermia e depressão respiratória moderada no neonato. Deve-se lembrar que o sistema enzimático envolvido no metabolismo da droga não está completamente desenvolvido no recém-nascido (especialmente nos prematuros).

Lactação
Como diazepam passa para o leite materno, não deve ser administrado em pacientes que estejam amamentando.

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículo e operar máquinas
Sedação, amnésia, redução da capacidade de concentração e da força muscular podem prejudicar a capacidade de dirigir veículo ou operar máquinas. Antes de receber diazepam, o paciente deve ser avisado para não conduzir veículo ou operar máquinas até que esteja completamente recuperado. O médico deve decidir quando essas atividades podem ser retomadas.
Se a duração do sono for insuficiente ou for consumido álcool, a probabilidade da capacidade de alerta estar comprometida é maior.
Pacientes sob uso de diazepam devem ser alertados quanto à realização de atividades perigosas que requeiram grande atenção como operar máquinas perigosas ou dirigir veículos. Devem ser igualmente alertados sobre o consumo concomitante de bebidas alcoólicas, pois pode ocorrer potencialização dos efeitos indesejáveis de ambas as drogas.

Atenção portadores de Doença Celíaca ou Síndrome Celíaca: contém Glúten.

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

Até o momento, não há informações de que este medicamento possa causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação farmacocinética fármaco-fármaco (FFI)
O metabolismo de diazepam e seu principal metabólito, DMDZ depende das isoenzimas do citocromo P450, CYP3A4 e CYP2C19. Os moduladores dessas enzimas podem levar a alterações na disposição e efeitos de diazepam. São observadas fortes interações com compostos que afetam simultaneamente as vias metabólicas oxidativas de diazepam; os efeitos moderados só ocorrem, mesmo com inibidores fortes, se eles afetam apenas uma das vias metabólicas de diazepam. Os inibidores de CYP3A4 e CYP2C19 diminuem a taxa metabólica e podem levar a concentrações mais elevadas do que o normal de diazepam e do metabólito desmetill e, consequentemente, aos efeitos sedativos e ansiolíticos aumentados/prolongados. Tais mudanças podem exacerbar os efeitos de diazepam em pacientes com sensibilidade aumentada, por exemplo, devido à sua idade, função hepática reduzida ou tratamento com outros medicamentos que prejudicam a oxidação. Os indutores de CYP3A4 e CYP2C19 podem levar a concentrações inferiores às esperadas e, portanto, a uma falta da eficácia desejada.

Efeito de outros medicamentos na farmacocinética de diazepam
Inibidores enzimáticos
O suco de toranja contém fortes inibidores de CYP3A4. A exposição a diazepam foi fortemente aumentada (ASC 3,2 vezes, $C_{máx}$ 1,5 vezes) e o tempo para atingir a concentração máxima foi maior quando diazepam foi administrado com suco de toranja em vez de água.
Derivados de antimicóticos azólicos inibem as vias CYP3A4 e CYP2C19 e levam a um aumento da exposição a diazepam (relação ASC de diazepam com fluconazol 2,5; voriconazol 2,2) e prolonga a meia-vida de eliminação de diazepam (com fluconazol de 31h para 73h, com voriconazol de 31h para 61h). A influência dos antimicóticos nos níveis de diazepam só foi observada a partir de 4 horas após a

Fls 8432
Proc. Nº 023/2023
Ass.

administração. Itraconazol tem um efeito mais moderado sem interação clinicamente significativa com diazepam, conforme determinado por testes de desempenho psicomotor.
A fluvoxamina, inibidor de recaptação de serotonina, também é inibidor das duas vias de degradação de diazepam e aumentou não apenas a exposição a diazepam em 180% e prolongou a sua meia-vida de eliminação de 51h para 118h, como também aumentou a exposição e o tempo para atingir o estado de equilíbrio do metabólito desmetil. Fluoxetina mostrou um efeito mais moderado sobre a ASC de diazepam (aumento de aproximadamente 50%) e não afetou a resposta psicomotora porque as concentrações combinadas de diazepam e desmetildiazepam foram semelhantes com e sem fluoxetina.
Os contraceptivos hormonais combinados parecem reduzir a depuração (em 67%) e prolongar a meia-vida de eliminação (em 47%) de diazepam. O comprometimento psicomotor induzido por diazepam em mulheres utilizando contraceptivos pode ser maior durante a pausa menstrual de 7 dias fora da preparação hormonal do que no período em que ela está tomando o contraceptivo. Existem algumas evidências limitadas de que os benzodiazepínicos podem aumentar a incidência de hemorragia avançada em mulheres utilizando contraceptivos hormonais. Não foi observada interação medicamentosa que tenha causado gravidez.
Omeprazol, inibidor de bomba de prótons e inibidor CYP2C19 e CYP3A4, administrado em dose de 20mg uma vez ao dia, aumentou ASC de diazepam em 40% e a meia-vida em 36%, e em dose de 40 mg uma vez ao dia, aumentou a ASC de diazepam em 122% e a meia-vida em 130%. A eliminação de desmetildiazepam também foi reduzida. O efeito de omeprazol só foi visto em metabolizadores extensos, mas não lentos, de CYP2C19. O esomeprazol (mas não lanzoprazol ou pantoprazol) tem potencial para inibir o metabilismo de diazepam em um grau semelhante ao omeprazol.
A cimetidina, antagonista do receptor H2 da histamina e inibidor de múltiplas isoenzimas CYP, incluindo CYP3A4 e CYP2C19, reduz a depuração de diazepam e de desmetildiazepam em 40% a 50%. O efeito não é diferente após um dia ou após o tratamento crônico com cimetidina e resulta em maior exposição e meia-vida de eliminação prolongada de diazepam e seu principal metabólito após administração única e maiores concentrações de equilíbrio após administração múltiplas de diazepam. A potencialização da sedação foi observada com coadministração de cimetidina. Não foi observada tal interação farmacocinética com os antagonistas do H2 ranitidina e famotidina.
O disulfiram inibe o metabolismo de diazepam (diminuição mediana da depuração em 41% e aumento da meia-vida em 37%) e provavelmente o metabolismo dos metabólitos ativos de diazepam, podendo resultar na potencialização dos efeitos sedativos.
A terapia com antituberculínicos pode alterar a disposição do diazepam. Na presença de isoniazida, a exposição média (ASC) e a meia-vida de diazepam aumentaram (em média 33 –35%). As maiores alterações foram observadas em indivíduos com fenótipo de acetilador lento.
O diltiazem, bloqueador do canal de cálcio e que é substrato para as mesmas isoenzimas do CYP que diazepam e inibidor do CYP3A4, aumentou a ASC (em aproximadamente 25%) e prolongou a meia-vida (em 43% nos metabolizadores extensivos da CYP2C19) de diazepam, com pequenas diferenças entre indivíduos com diferentes fenótipos de CYP2C19. Na presença de diltiazem, a exposição a desmetildiazepam também tende a aumentar.
O metabólito primário de idelasibe é um inibidor forte de CYP3A4 e aumenta as concentrações séricas de diazepam de forma que a redução da dose pode ser considerada.
Os psicoestimulantes modafinil e armodafinil induzem CYP3A4 e inibem CYP2C19, podendo prolongar a eliminação de diazepam e causar sedação excessiva.

Indutores enzimáticos
A rifampicina é um potente indutor do CYP3A4 e também tem um significante efeito acelerador na via de CYP2C19. Quando administrada a 600 mg por dia, durante 7 dias, a depuração de diazepam aumentou 4,3 vezes e a ASC diminuiu em 77%. Também foi observada redução significativa na exposição a todos os metabólitos de diazepam. Duplicar a dose diária da rifampicina não aumentou o seu efeito.
A carbamazepina é um indutor conhecido de CYP3A4, acelerando a eliminação (aumento da depuração e meia-vida reduzida) de diazepam em 3 vezes, enquanto aumenta as concentrações de desmetildiazepam.

Alimentos e antiácidos
Alimentos e antiácidos podem reduzir a taxa, mas não diminuirão a extensão da absorção dos comprimidos de diazepam. Isso pode levar a efeitos atenuados após uma única dose, mas não influenciar as concentrações no estado de equilíbrio durante a terapia com múltiplas doses.
As drogas procinéticas aumentam a taxa de absorção de diazepam.
A metoclopramida intravenosa, mas não oral, aumenta a taxa de absorção de diazepam e aumenta a concentração máxima alcançada após a administração oral.
Os narcóticos (morfina, petidina) diminuem a taxa de absorção e o pico de concentração em administrações orais de diazepam.

Efeitos de diazepam na famarcocinética de outros medicamentos
O diazepam não é considerado um indutor ou inibidor de enzimas metabolizadoras. No entanto, podem ocorrer algumas interações com outros medicamentos em que o diazepam é a causa da interação.
A terapia com fenitoína foi associada com maiores concentrações e aumento de intoxicação por fenitoína quando combinada com diazepam. No entanto alguns estudos não encontraram nenhuma interação ou mesmo baixas concentrações plasmáticas de fenitoína quando co-administrada com diazepam.

Interação farmacodinâmica fármaco-fármaco (FFI)
O álcool deve ser evitado em pacientes que recebem diazepam (ver item "5. Advertências e precauções"). Efeitos aumentados, como sedação e depressão cardiorrespiratória, também podem ocorrer quando o diazepam é coadministrado com depressores de atuação central, incluindo o álcool (ver item "10. Superdose").
Existem vários relatos de hipotensão grave, depressão respiratória ou perda da consciência em pacientes sob tratamento combinado com clozapina e benzodiazepínicos, incluindo diazepam.
Efeitos aditivos depressivos no sistema nervoso central são esperados ao combinar fenotiazinas e benzodiazepínicos. Sedação, depressão respiratória e obstrução das vias aéreas foram relatadas com o uso combinado de levopromazina e diazepam.
Os efeitos aditivos de olanzapina e diazepam na sedação e hipotensão ocorrem na ausência de uma interação farmacocinética. Não é recomendado uso parenteral concomitante.
O diazepam aumenta os efeitos subjetivos de opioides da metadona. O diazepam também aumenta os efeitos da metadona sobre o diâmetro da pupila e sobre a sedação e também causa uma perda significativa no tempo de reação em comparação com a metadona sozinha. Não ocorre interação farmacocinética entre os dois medicamentos.
Foi observada perda reversível do controle da doença de Parkinson em alguns pacientes tratados com levodopa combinada com diazepam. Isso pode ser causado pela diminuição dos níveis de dopamina estriatal.
As xantinas teofilina e cafeína antagonizam os efeitos sedativos e possivelmente ansiolíticos de diazepam parcialmente através do bloqueio dos receptores de adenosina.

Fls 8433
Proc. Nº 023/2023
Ass

O pré-tratamento com diazepam altera a farmacodinâmica e a farmacocinética da cetamina anestésica. A n-desmetilação da cetamina foi inibida, resultando em aumento da meia-vida e do tempo de sono induzido por cetamina. Na presença de diazepam, é necessária uma concentração reduzida de cetamina para obter a anestesia adequada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO.
Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da umidade.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

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

Aspecto físico (comprimido 5 mg): comprimido branco, circular, biconvexo, sulcado em uma de suas faces e isento de partículas estranhas visíveis.
Aspecto físico (comprimido 10 mg): comprimido branco, circular, biconvexo, sulcado em uma de suas faces e isento de partículas estranhas visíveis.

Descarte de medicamentos não utilizados e/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 em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Geral
Para se obter efeito ótimo, a posologia deve ser individualizada. O tratamento deve ser iniciado com a menor dose apropriada eficaz para a condição particular.

Doses orais usuais para adultos
Dose inicial: 5 – 10 mg. Dependendo da gravidade dos sintomas, 5 – 20 mg/dia. Cada dose oral para adultos não deve normalmente ser superior a 10 mg.

Duração do tratamento
A duração do tratamento deve ser a menor possível (ver "Abuso e dependência" no item "5. Advertências e precauções"). O paciente deve ser reavaliado regularmente quanto à necessidade de se continuar o tratamento, especialmente no paciente assintomático. O tratamento não deve exceder dois a três meses, incluindo o período de retirada progressiva. A extensão além desse limite poderá ser feita após reavaliação da situação. É útil informar ao paciente quando o tratamento for iniciado que o mesmo terá duração limitada e explicar como a dose será progressivamente reduzida. Além disso, é importante que o paciente seja alertado sobre a possibilidade do fenômeno de rebote, para minimizar a ansiedade sobre tais sintomas, caso eles ocorram durante a retirada. Existem evidências de que, no caso de benzodiazepínicos de curta duração, o fenômeno de retirada pode se manifestar no intervalo entre as doses, especialmente quando a posologia é alta. No caso de benzodiazepínicos de longa duração, como o diazepam, é importante prevenir quando se trocar para um benzodiazepínico de curta duração, pois podem ocorrer sintomas de abstinência.

Instruções para dosagens especiais
Uso geriátrico
Dosagem para pacientes idosos: a dose mais baixa possível deve ser utilizada em idosos. Esses pacientes devem ser acompanhados regularmente no início do tratamento para minimizar a dosagem e/ou frequência de administração, para prevenir superdose causada pelo acúmulo.
Insuficiência hepática
Pacientes com insuficiência hepática grave não devem ser tratados com diazepam (ver item "4. Contraindicações"). Em pacientes cuja insuficiência hepática é leve ou moderada, a menor dose possível deve ser administrada.

O diazepam deve ser administrado por via oral.
Os comprimidos podem ser divididos em partes iguais para facilitar a dosagem.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Experiência pós-comercialização
Os efeitos colaterais mais comumente citados são: cansaço, sonolência e fraqueza muscular; em geral, estão relacionados com a dose administrada. Esses efeitos ocorrem predominantemente no início do tratamento e geralmente desaparecem com a administração prolongada.

Distúrbios do sistema nervoso: ataxia, disartria, fala enrolada, dor de cabeça, tremores, tontura, diminuição do estado de alerta. Amnésia anterógrada pode ocorrer com doses terapêuticas, sendo que o risco aumenta com doses maiores. Efeitos amnésicos podem estar associados com comportamento inapropriado.

Distúrbios psiquiátricos: reações paradoxais como inquietude, agitação, irritabilidade, desorientação, agressividade, nervosismo, hostilidade, ansiedade, delírios, raiva, pesadelos, sonhos anormais, alucinações, psicoses, hiperatividade, comportamento inapropriado e outros efeitos comportamentais conhecidos. Esses efeitos são mais prováveis em crianças e idosos e, caso ocorram, o uso do medicamento deve ser descontinuado. Estado confusional, distúrbios emocionais e de humor, depressão e alterações na libido.
O uso crônico (mesmo em doses terapêuticas) pode levar ao desenvolvimento de dependência física. O risco é mais pronunciado em pacientes que recebem tratamento prolongado e/ou com doses elevadas e, particularmente, em pacientes predispostos com antecedentes pessoais de alcoolismo ou abuso de drogas. Uma vez que a dependência física aos benzodiazepínicos se desenvolve, a descontinuação do tratamento pode ser acompanhada de sintomas de abstinência ou fenômeno de rebote (ver "Abuso e dependência" no item "5. Advertências e precauções").
Tem sido relatado abuso de benzodiazepínicos em usuários de múltiplas drogas (ver "Abuso e dependência" no item "5. Advertências e precauções").

Fls 8434
Proc. Nº 023/2023
Ass

Lesões, envenenamento e complicações de procedimentos: existem relatos de quedas e fraturas em pacientes sob uso de benzodiazepínicos. O risco é maior em pacientes recebendo, concomitantemente, sedativos (incluindo bebidas alcoólicas) e em pacientes idosos.

Distúrbios gastrintestinais: náuseas, boca seca ou hipersalivação, constipação e outros distúrbios gastrintestinais.

Distúrbios oculares: diplopia, visão turva.

Distúrbios vasculares: hipotensão, depressão circulatória.

Exames: frequência cardíaca irregular, transaminases aumentadas muito raramente, aumento da fosfatase alcalina sanguínea.

Distúrbios renais e urinários: incontinência, retenção urinária.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: reações cutâneas.

Distúrbios do ouvido e do labirinto: vertigem.

Cardiopatias: insuficiência cardíaca, incluindo parada cardíaca.

Distúrbios respiratórios: depressão respiratória, incluindo insuficiência respiratória.

Distúrbios hepatobiliares: muito raramente icterícia.

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. Superdose de diazepam raramente resulta em risco à vida se o medicamento tiver se administrado isoladamente, mas pode levar à arreflexia, apneia, hipotensão arterial, depressão cardiorrespiratória e coma.
O coma, se ocorrer, normalmente tem duração de poucas horas; porém, pode ser prolongado e cíclico, particularmente em pacientes idosos.
Os efeitos de depressão respiratória por benzodiazepínicos são mais graves em pacientes com doença respiratória.
Os benzodiazepínicos aumentam os efeitos de outros depressores do sistema nervoso central, incluindo o álcool.

Tratamento

Monitorização dos sinais vitais e medidas de suporte devem ser instituídas conforme o estado clínico do paciente. Em particular, os pacientes podem necessitar de tratamento sintomático dos efeitos cardiorrespiratórios ou efeitos do sistema nervoso central.
A absorção adicional deve ser prevenida utilizando-se um método apropriado, por exemplo, tratamento em uma a duas horas com carvão ativado. Se for utilizado carvão ativado, é imperativo proteger as vias aéreas em 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 levar em consideração o uso de flumazenil, um antagonista específico do receptor benzodiazepínico. O flumazenil deve ser administrado apenas sob rigorosas condições de monitoramento. O flumazenil possui meia-vida curta (cerca de uma hora), portanto, os pacientes que receberem flumazenil requererão monitoramento após a diminuição dos seus efeitos. O flumazenil deve ser usado com extrema cautela na presença de medicamentos que reduzem o limiar de convulsões (por exemplo, antidepressivos tricíclicos). Consulte a bula do flumazenil para mais informações sobre o uso correto desse 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 – 1.0497.1390

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06.900-095
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 6/12
Polo de Desenvolvimento JK
Brasília – DF – CEP: 72.549-555
CNPJ: 60.665.981/0007-03
Indústria Brasileira

SAC 0800 011 1559

Fls 8435
Proc. Nº 023/2023
Ass

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 18/10/2022.

Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
01/2023	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	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido 5 mg 10 mg
30/06/2021	2538574/21-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- N/A - 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimido 5 mg 10 mg
23/12/2020	4556432/20-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Atualização da logomarca da empresa - Inclusão da frase de alerta para celíacos - Atualização do número do SAC conforme disposições da Anatel	VP VPS	Comprimido 5 mg 10 mg
26/09/2017	2016535/17-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	26/09/2017	2016535/17-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	25/09/2017	2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE	VP VPS	Comprimido 5 mg 10 mg

Fls 8436
Proc. Nº 0232023
Ass

							MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS		
09/12/2015	1069577/15-0	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/12/2011	1022942/11-6	155 – GENÉRICO – Registro de medicamento	09/11/2015	Versão inicial	VP VPS	Comprimido 5 mg 10 mg

Fls 8437
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 8438
Proc. Nº 023/2023
Ass

União Química
farmacêutica nacional S/A

diazepam

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Comprimido

5 mg e 10 mg

Fls 8439
Proc. Nº 023/2023
Ass

diazepam

Medicamento genérico, Lei nº 9.787 de 1999.

União Química
farmacêutica nacional

Comprimido

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Comprimido 5 mg: embalagem contendo 30 comprimidos.
Comprimido 10 mg: embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de 5 mg contém:
diazepam.....5 mg
Excipientes: amido, lactose monoidratada, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício e estearato de magnésio

Cada comprimido de 10 mg contém:
diazepam.....10 mg
Excipientes: amido, lactose monoidratada, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO
O diazepam está indicado para alívio sintomático da ansiedade, tensão e outras queixas somáticas ou psicológicas associadas com a síndrome da ansiedade. Pode também ser útil como coadjuvante no tratamento da ansiedade ou agitação associada a desordens psiquiátricas.
O diazepam é útil no alívio do espasmo muscular reflexo devido a traumas locais (lesão, inflamação). Pode ser igualmente usado no tratamento da espasticidade devida a lesão dos interneurônios espinhais e supraespinhais tal como ocorre na paralisia cerebral e paraplegia, assim como na atetose e na síndrome rígida.
Os benzodiazepínicos são indicados apenas para desordens intensas, desabilitantes ou para dores extremas.

2. RESULTADO DE EFICÁCIA
Síndrome da ansiedade
O uso de diazepam melhora os sintomas de agorafobia e ansiedade. A dose recomendada é de 2 a 10 mg administrada duas a quatro vezes ao dia (Prod Info Valium®, 1999). A eficácia é mantida mesmo com o tratamento prolongado durante vários anos.[1,2,3] Em estudo que envolvia 228 pacientes, duplo–cego, com placebo, o tratamento com diazepam na dose de 2 mg, três vezes ao dia, e 4 mg, à noite, foi superior ao placebo no alívio dos sintomas da ansiedade.[4]
Quando comparada ao diazepam, a terapêutica com alprazolam é igualmente eficaz no tratamento de ansiedade dos pacientes ambulatoriais.[5,6,7,8,9] Entretanto, a incidência de sedação é maior com o alprazolam.[6,8,10]
O bromazepam é tão eficaz quanto o diazepam como ansiolítico em pacientes com neurose de ansiedade.[11,12,13,14]
Entretanto, há relatos que sugerem a superioridade do bromazepam.[14,15] Acredita-se que o bromazepam é mais específico como ansiolítico, quando comparado ao diazepam[15,16] e, portanto, mais eficaz.
A superioridade de eficácia do diazepam sobre a buspirona no tratamento de ansiedade crônica foi reportada.[17,18]
Quanto ao lorazepam, alguns estudos indicam que a eficácia de diazepam é superior [19,20,21,22,23], enquanto outros relatam a superioridade de lorazepam.[20,24,25]

Espasmos musculares
A terapêutica com diazepam é indicada e eficaz como adjuvante no tratamento de espasmos musculares causados por reflexo à patologia local, como inflamação ou trauma, espasticidade causada por lesões de neurônio motor ou atetose [26,27] e, também, para alívio da espasticidade na esclerose múltipla e lesões medulares. Porém, poderá ocorrer tolerância sendo necessária a alternância de doses e/ou modificação da terapêutica.

***Delirium tremens* – abstinência de álcool**
A administração de benzodiazepínicos é eficaz no tratamento da abstinência, pois reduz a severidade e a incidência de convulsões e delírio.[28]
Alguns clínicos preferem diazepam, por causa de sua meia-vida longa e a possibilidade de retirada mais branda.[29,30,31]
O uso de alprazolam foi tão efetivo quanto o diazepam no tratamento da abstinência de álcool.[32]

Abstinência de benzodiazepínicos
A administração de diazepam para desintoxicação de pacientes com uso abusivo de outros benzodiazepínicos tem sido eficaz.[33]

Referências bibliográficas
1. Laughren TP, Battey YW & Greenblatt DJ: Chronic diazepam treatment in psychiatric outpatients. J Clin Psychiatry 1982; 43:461-462.
2. Hollister LE, Conley FK, Britt RH *et al*: Long-term use of diazepam. JAMA 1981; 246:1568-1570.
3. Bowden CL & Fisher JG: Safety and efficacy of long-term diazepam therapy. South Med J 1980; 73:1581-1584.
4. Hesbacher PT, Rickels K, Hutchison J *et al*: Setting, patient, and doctor effects on drug response in neurotic patients. II. Differential improvement. Psychopharmacologia 1970; 18:209-226.
5. Davison K, Farquharson RG, Khan MC *et al*: A double blind comparison of alprazolam, diazepam, and placebo in the treatment of anxious out-patients. Psychopharmacology 1983; 80:308-310.
6. Rickels D, Case WG, Downing RW *et al*: Long-term diazepam therapy and clinical outcome. JAMA 1983; 250:767-771.
7. Cohn JB: Multicenter double-blind efficacy and safety study comparing alprazolam, diazepam and placebo in clinically anxious patients. J Clin Psychiatry 1981; 42:347-351.

Fls 8440
Proc. Nº 023/2023
Ass

8. Aden GC & Thein SG: Alprazolam compared to diazepam and placebo in the treatment of anxiety. J Clin Psychiatry 1980; 41:248-251.
9. Fabre LF & McLendon DM: A double-blind study comparing the efficacy and safety of alprazolam with diazepam and placebo in anxious outpatients. Curr Ther Res 1979; 25:519-526.
10. Cohn JB: Multicenter double-blind efficacy and safety study comparing alprazolam, diazepam and placebo in clinically anxious patients. J Clin Psychiatry 1981; 42:347-351.
11. Carlier L *et al.*: Open and double-blind clinical study of a new benzodiazepine in neurotic disturbances. Ars Medici 1974; 29:935-944.
12. 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.
13. Lapierre YD *et al.*: Curr Ther Res 1978; 23:475.
14. Anon: Bromazepam, a new anxiolytic: a comparative study with diazepam in general practice. J Roy Coll Gen Pract 1984; 34:509-512.
15. Fontaine R, Annable L, Chouinard G *et al.*: Bromazepam and diazepam in generalized anxiety: A placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. J Clin Psychopharmacol 1983; 3:80-87.
16. Cherpillod C & Hitz F: Bromazepam (Lexotanil). Clinical trial and double-blind at different dosing with Valium®. Praxis 1976; 65:693-698.
17. Jacobson AF, Dominguez RA, Goldstein BJ *et al.*: Comparison of buspirone and diazepam in generalized anxiety disorder. Pharmacotherapy 1985; 5:290-296.
18. Olajide D & Lader M: A comparison of buspirone, diazepam, and placebo in patients with chronic anxiety states. J Clin Psychopharmacol 1987; 7:148-152.
19. Haider I: A comparative trial of lorazepam and diazepam. Br J Psychiatry 1971; 119:599-600.
20. Singh AN & Saxenia B: A comparison of lorazepam, diazepam and placebo in the treatment of anxiety states. Curr Ther Res 1974; 16:149-162.
21. Padron C: Comparative clinical evaluation of lorazepam and diazepam. Praxis 1974; 63:494.
22. Lawrence JM, Edwards JE, Briggs GS *et al*: A controlled clinical trial of a new antianxiety agent lorazepam (Ativan®). Med J Aust 1974; 2:660-661.
23. Kasich AM: Lorazepam in the management of anxiety associated with chronic gastrointestinal disease: a double-blind study. Curr Ther Res 1976; 19:292-306.
24. Eaves D, Kane K & Swinson RP: A double-blind, controlled trial of lorazepam and diazepam in the treatment of anxiety. Curr Med Res Opin 1973; 1:265-268.
25. Scheliker J: A comparison of lorazepam and diazepam in general practice. Curr Med Res Opin 1973; 1:269-271.
26. DeLee JC & Rockwood CA: Skeletal muscle spasm and a review of muscle relaxants. Curr Ther Res 1980; 27:64-74.
27. Young RR & Delwaide PJ: Spasticity (second of two parts). N Engl J Med 1981; 304:96-99.
28. Mayo-Smith: Pharmacological management of alcohol withdrawal: a meta-analysis and evidence-based practice guideline. JAMA 1997; 278:144-151.
29. Peppers MP: Benzodiazepines for alcohol withdrawal in the elderly and in patients with liver disease. Pharmacotherapy 1996; 16:49-58.
30. Bird RD & Makela EH: Alcohol withdrawal: what is the benzodiazepine of choice? Ann Pharmacother 1994; 28:67-71.
31. Rosenbloom AJ: Optimizing drug treatment of alcohol withdrawal. Am J Med 1986; 8:901-904.
32. Kolin IS & Linet OI: Double-blind comparison of alprazolam and diazepam for subchronic withdrawal from alcohol. J Clin Psychiatry 1981; 42:169-174.
33. Harrison M, Busto U, Naranjo CA *et al*: diazepam tapering in detoxification for high-dose benzodiazepine abuse. Clin Pharmacol Ther 1984; 36:527-533.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

O diazepam faz parte do grupo dos benzodiazepínicos que possuem propriedades ansiolíticas, sedativas, miorrelaxantes, anticonvulsivantes e efeitos amnésicos. Sua ação é aumentada pela geração de metabólitos ativos (principalmente desmetildiazepam).

As ações centrais dos benzodiazepínicos são mediadas através de uma melhora da neurotransmissão GABAérgica em sinapses inibitórias. Na presença de benzodiazepínicos, a afinidade do receptor GABA pelo neurotransmissor é aumentada através da modulação alostérica positiva, resultando em uma ação aumentada do GABA liberado nos canais pós-sinápticos transmembrana de íon de cloreto.

Farmacocinética

Absorção

O diazepam é rápido e completamente absorvido no trato gastrintestinal após administração oral, atingindo a concentração plasmática máxima após 30 – 90 minutos.

Após a dose diária, os níveis de diazepam atingem um estado de equilíbrio em aproximadamente 5 dias, isso leva cerca de duas vezes mais tempo antes dos níveis de desmetildiazepam atingirem um estado de equilíbrio. Os níveis médios de diazepam no estado de equilíbrio após uma administração diária são aproximadamente duas vezes mais elevados que os níveis máximos do fármaco após a primeira dose.

Durante o tratamento, a meia-vida de eliminação do diazepam pode aumentar em 50% devido à redução da depuração hepática. Relatórios sobre a evolução dos níveis plasmáticos durante tratamento a longo prazo são conflitantes. Foi observada uma intensa redução nos níveis de diazepam durante o tratamento a longo prazo, possivelmente devido à autoindução metabólica, entretanto, em outros estudos as concentrações plasmáticas de diazepam e seu metabólito desmetil foram independentes da duração da terapia.

Distribuição

Diazepam é amplamente distribuído nos tecidos, apesar da elevada ligação às proteínas plasmáticas (98-99%), principalmente albumina e, em menor extensão, ácido α1-glicoproteína. Após administração intravenosa, uma pronunciada fase de distribuição é observada nas concentrações plasmáticas com uma meia-vida de distribuição de até três horas. O volume de distribuição no estado de equilíbrio é em média 0,88 a 1,1 L/kg, quando derivado de medições da concentração plasmática. Tanto a ligação às proteínas, quanto o volume de distribuição do desmetildiazepam, são semelhantes aos do diazepam.

A elevada ligação proteica limita a extensão da passagem do diazepam para o líquido cefalorraquidiano (LCR). Os níveis no LCR em humanos após doses únicas e múltiplas aproximam-se da concentração do fármaco livre no plasma.

Após doses múltiplas, o desmetildiazepam, mas não diazepam, pode acumular-se significativamente no LCR. O diazepam tem captação e alcança o equilíbrio no tecido cerebral rapidamente, com concentrações de equilíbrio no cérebro excedendo aquelas no plasma. O tempo total de ocupação do receptor foi consistente com o tempo de duração da soma das concentrações cerebrais de diazepam e metabólitos.

Fls 3441
Proc. Nº 023/2023
Ass

Metabolismo
O diazepam é principalmente metabolizado em substâncias farmacologicamente ativas, como o desmetildiazepam, uma via que representa 50-60% da depuração total do diazepam; 3hidroxilação (27% da depuração total do diazepam) é lenta, levando apenas a baixos níveis plasmáticos dos produtos de oxidação, temazepam e oxazepam.
O oxazepam e o temazepam são posteriormente conjugados a glucuronídeos. Após múltiplas doses de diazepam a razão da concentração plasmática de desmetildiazepam/diazepam foi 1,1 ± 0,2, temazepam/diazepam 0,11 ± 0,05 e oxazepam/diazepam 0,09 ± 0,03.

A oxidação do diazepam é mediada por isoenzimas do citocromo P450; formação de desmetildiazepam principalmente pelas CYP2C19 e CYP3A, 3-hidroxi-diazepam (temazepam) e oxazepam pela CYP3A. Pelo fato da CYP2C19 ser polimórfica, metabolizadores rápidos (MRs) e metabolizadores lentos (MLs) do diazepam podem ser diferenciados.
MLs de diazepam mostraram depuração significativamente menor (12 versus. 26 mL/min) e meiavida de eliminação mais longa (88 versus. 41 h) de diazepam do que MRs após uma única dose. Além disso, MLs tiveram menor depuração, maior ASC e maior meia-vida de eliminação do desmetildiazepam. Parece haver diferenças interétnicas neste polimorfismo.

Eliminação
O declínio da curva de concentração plasmática/tempo do diazepam após administração oral é bifásica: uma fase de distribuição inicial rápida e intensa, e seguida por e uma fase de eliminação terminal prolongada
Os valores típicos da meia-vida de eliminação estão na faixa de 24-48 horas para o diazepam e 40-100 horas para o metabólito ativo desmetildiazepam. O *clearance* de diazepam é de 20 – 40 mL/min.
Apenas quantidades insignificantes de diazepam inalterado são eliminadas, indicando que o fármaco é quase completamente metabolizado antes de sair do corpo. Oxazepam-glucuronídeo é o principal produto relacionado ao fármaco na urina.

Farmacocinética em populações especiais

População Geriátrica
A fração não ligada do diazepam correlaciona-se positivamente com a idade e foi maior em idosos do que em indivíduos jovens. A idade diminui a capacidade do fígado para a N-demetilação e 3hidroxilação do diazepam. Ocorre uma redução dependente da idade na depuração do fármaco não ligado e é responsável pelo aumento de 2-4 vezes observado na meia-vida de eliminação nos idosos, com um efeito mais forte observado nos homens do que nas mulheres. Assim, a extensão da acumulação do diazepam farmacologicamente ativo não ligado em pessoas idosas durante doses múltiplas será maior do que em adultos mais jovens.
A eliminação de desmetildiazepam é mais lenta em homens idosos, mas não em mulheres.

Insuficiência hepática
A disposição de diazepam e desmetildiazepam é alterada na doença hepática. Na hepatite viral aguda, a meia-vida do diazepam é aumentada em cerca de 2 vezes, mas retorna lentamente ao normal na recuperação. Um aumento mais acentuado (2 a 5 vezes) na meia-vida de eliminação é observado em pacientes com cirrose alcoólica.
Essas alterações são principalmente devido ao metabolismo hepático prejudicado; a distribuição alterada devido à mudanças na ligação às proteínas pode contribuir. A reduzida depuração de diazepam e desmetildiazepam leva ao acúmulo acentuado durante a dose de longo prazo. Isso, por sua vez, é associado com sedação aumentada.

Insuficiência renal
Na insuficiência renal crônica, a eliminação de diazepam, como indicado pela depuração do fármaco não ligado, foi semelhante à observada em voluntários sadios; portanto, as concentrações de diazepam livre no estado de equilíbrio em qualquer dose diária, em média, não devem ser diferentes entre pacientes com insuficiência renal e indivíduos saudáveis.
Devido a alterações na ligação às proteínas plasmáticas e distribuição tecidual do diazepam, a meia-vida de eliminação foi reduzida na doença renal de (média ± erro padrão) 92 ± 23 h no controle para 37 ± 7 h em indivíduos com insuficiência renal.

Gravidez
O diazepam e o desmetildiazepam atravessam rapidamente a barreira placentária. O feto também pode realizar a N-desmetilação do diazepam. O tratamento de longo prazo leva ao acúmulo de ambos compostos no feto com elevados níveis no coração fetal, pulmões e cérebro.
A ligação do diazepam às proteínas plasmáticas diminui durante a gravidez, particularmente durante o último trimestre, em parte devido à queda na concentração sérica de albumina. Efeitos farmacológicos aumentados podem ocorrer após dosagem aguda (vide item "Advertências e Precauções - Gestação e lactação").

População Pediátrica
Durante o primeiro dia de vida, as frações livres de diazepam e desmetildiazepam aumentaram acentuadamente para o dobro dos valores ao nascimento e, subsequentemente, reduziram lentamente para alcançar valores próximos ao controle em uma semana de idade. Essas alterações são paralelas àquelas das concentrações do ácido graxo livre.
Recém-nascidos e prematuros metabolizam diazepam mais lentamente que crianças mais velhas e adultos, levando a uma meia-vida prolongada (muito pronunciada em recém-nascidos prematuros), a menos que houvesse exposição a agentes indutores antes ou imediatamente após o nascimento. A capacidade do recém-nascido de realizar processos metabólicos envolvidos na biotransformação do diazepam, incluindo hidroxilação, desmetilação e conjugação com glucuronídeo, permanece limitada antes dos 5 meses de idade; após este período, as enzimas hepáticas desenvolvem ou até excedem a capacidade adulta.
Diazepam e seus metabólitos são excretados no leite materno. As concentrações de diazepam no leite são apenas 10% daquelas do sangue materno. Normalizado para o peso corporal, aproximadamente 5% da dose materna alcança o lactente. Após múltiplas administrações de doses diárias superiores a 10 mg, as quantidades transferidas podem ser suficientemente grandes para mostrar efeitos no lactente (vide item "Advertências e Precauções - Gestação e lactação).

Segurança não-clínica
Carcinogenicidade
O potencial carcinogênico de diazepam oral foi estudado em várias espécies roedoras.
Aumento na incidência de tumores hepatocelulares ocorreu em camundongos machos. Não houve aumento significativo na incidência de tumores em camundongos fêmeas, ratos, hamsters ou outros roedores.
Genotoxicidade

Fls 3442
Proc. Nº 023/2023
Ass

Um número de estudos proporcionou uma fraca evidência de um potencial mutagênico, em altas concentrações, que estão, entretanto, acima das doses terapêuticas em seres humanos.

Prejuízo da fertilidade

Estudos reprodutivos em ratos mostraram diminuições no número de gestações e no número de sobreviventes da prole, seguindo administração de doses orais de 100 mg/kg/dia, antes e durante o cruzamento e por toda a gestação e lactação.

Toxicidade reprodutiva

O diazepam foi considerado teratogênico em camundongos em níveis de dose de 45 – 50 mg/kg, 100 mg/kg e 140 mg/kg/dia, assim como em hamsters, em 280 mg/kg. No entanto, essa droga não se mostrou teratogênica em 80 e 300 mg/kg/dia, em ratos, e em 20 e 50 mg/kg/dia, em coelhos (ver "Gestação e lactação" no item "5. Advertências e precauções").

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade aos benzodiazepínicos ou a qualquer excipiente do produto, glaucoma de ângulo agudo, insuficiência respiratória grave, insuficiência hepática grave (pois os benzodiazepínicos podem levar à ocorrência de encefalopatia hepática), síndrome da apneia do sono ou *miastenia gravis*. Benzodiazepínicos não são recomendados para tratamento primário de doença psicótica. Eles não devem ser usados como monoterapia na depressão ou ansiedade associada com depressão, pela possibilidade de ocorrer suicídio nesses pacientes.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uso concomitante de álcool/depressores SNC

O uso concomitante de diazepam com álcool e/ou depressores do SNC deve ser evitado. Essa utilização concomitante tem potencial para aumentar os efeitos clínicos de diazepam, incluindo possivelmente sedação grave, que pode resultar em coma ou morte, depressão cardiovascular e/ou respiratória clinicamente relevantes (ver itens "6. Interações medicamentosas" e "10. Superdose").

Histórico médico de abuso de álcool ou drogas

O diazepam deve ser usado com muita cautela em pacientes com história de alcoolismo ou dependência de drogas.

O diazepam deve ser evitado em pacientes com dependência de depressores do SNC, incluindo álcool. Uma exceção à dependência de álcool é o gerenciamento das reações agudas de retirada.

Insuficiência hepática

Os benzodiazepínicos podem contribuir para a ocorrência de episódios de encefalopatia hepática em pacientes com insuficiência hepática grave. Deve-se ter especial cuidado ao administrar diazepam em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada.

Reações psiquiátricas e "paradoxais"

Reações paradoxais como inquietude, agitação, irritabilidade, agressividade, ansiedade, delírios, raiva, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inadequado e outros efeitos adversos comportamentais podem ocorrer com o uso de benzodiazepínicos. Quando isso acontece, deve-se descontinuar o uso do medicamento. Esses efeitos são mais prováveis em crianças e idosos

Amnésia

Deve-se ter em mente que os benzodiazepínicos podem induzir a amnésia anterógrada, que pode ocorrer com o uso de doses terapêuticas, com aumento do risco em doses maiores. Efeitos amnésicos podem estar associados com comportamento inapropriado.

Tolerância

Pode ocorrer alguma redução na resposta aos efeitos dos benzodiazepínicos, após uso repetido de diazepam, por período prolongado.

Intolerância a galactose

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose (a deficiência Lapp de lactase ou má absorção de glicose-galactose) não devem tomar esta medicação e deverão falar com o médico, pois diazepam possui lactose em sua composição.

Abuso e dependência

Dependência

O uso de benzodiazepínicos e similares pode levar ao desenvolvimento de dependência física ou psicológica (ver item "9. Reações adversas"). O risco de dependência aumenta com a dose e duração do tratamento. É maior também em pacientes com histórico médico de abuso de drogas ou álcool. Abusos foram relatados em usuários de múltiplas drogas. O diazepam deve ser utilizado com extremo cuidado em pacientes com histórico de abuso de álcool ou outras drogas. No sentido de minimizar o risco de dependência, os benzodiazepínicos só devem ser prescritos após cuidadosa avaliação quanto à indicação e devem ser administrados por período de tempo o mais curto possível. A continuação do tratamento, quando necessária, deve ser acompanhada bem de perto. A duração prolongada do tratamento só se justifica após avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios.

Abstinência

Quando ocorre dependência física, a retirada abrupta do tratamento será acompanhada de sintomas de abstinência. O início dos sintomas de abstinência é variável, durando poucas horas a uma semana ou mais. Podem ocorrer cefaleia, diarreia, dores musculares, ansiedade extrema, tensão, inquietude, confusão e irritabilidade. Em casos graves, podem ocorrer sintomas como despersonalização, desrealização, hiperacusia, dormência e sensibilidade nas extremidades, hipersensibilidade à luz, ao barulho e ao contato físico, alucinações ou convulsões. Na ocorrência de sintomas de abstinência, são necessários acompanhamento médico bem próximo e apoio para o paciente. A interrupção abrupta deve ser evitada, e um esquema de retirada gradual deve ser adotado.

Quando são administrados benzodiazepínicos, sintomas de abstinência podem ocorrer, ao mudar para um benzodiazepínico com uma meia-vida de eliminação consideravelmente mais curta.

Ansiedade de rebote

Uma síndrome transitória com sintomas que levaram ao tratamento com diazepam recorre com maior intensidade. Isso pode acontecer com a descontinuação do tratamento. Pode ser acompanhada de outras reações, incluindo alterações de humor, ansiedade, distúrbio do sono e inquietude. Como o risco de abstinência e rebote é maior quando a descontinuação do tratamento é abrupta, é recomendado que a dosagem seja reduzida gradualmente.

Fls 8443
Proc. Nº 023/2023
Ass

Populações especiais

Uso geriátrico
Devem ser usadas doses menores em pacientes idosos e debilitados.
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 drogareceptor, mecanismos pós-receptor e funcionalidade do órgão.

Insuficiência respiratória
São recomendadas doses menores para pacientes com insuficiência respiratória crônica por causa do risco de depressão respiratória.

Quando existe insuficiência cardiorrespiratória, deve se ter em mente que sedativos como diazepam podem acentuar a depressão respiratória. Entretanto, o efeito sedativo pode, ao contrário, ter efeito benéfico ao reduzir o esforço respiratório de certos pacientes. Na hipercapnia severa crônica, diazepam só deve ser administrado caso os benefícios potenciais superem os riscos.

Homens e mulheres com potencial reprodutivo
Se o produto for prescrito para uma mulher em idade fértil, ela deve entrar em contato com o seu médico para a interrupção do produto, caso queira engravidar ou suspeite de gravidez.

Gestação e lactação
A segurança para uso de diazepam durante a gravidez não foi estabelecida em humanos. Um aumento do risco de malformação congênita associada aos benzodiazepínicos durante o primeiro trimestre de gravidez tem sido sugerido. Uma revisão dos efeitos adversos relatados espontaneamente não mostrou incidência maior do que o esperado em uma população similar não tratada. Benzodiazepínicos devem ser evitados durante a gravidez a menos que não exista uma alternativa mais segura. Antes de se administrar diazepam durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, os possíveis riscos para o feto (assim como com qualquer outra droga) devem ser pesados contra o benefício terapêutico esperado para a mãe.
Administração contínua de benzodiazepínicos durante a gravidez pode levar à hipotensão, redução da função respiratória e hipotermia no recém-nascido. (vide item "Características farmacológicas").
Sintomas de abstinência no recém-nascido têm sido ocasionalmente descritos com esta classe terapêutica.

Trabalho de parto
São recomendados cuidados especiais quando o diazepam for administrado durante o trabalho de parto, pois uma única dose alta pode produzir irregularidades na frequência cardíaca fetal e hipotonia, dificuldade de sucção, hipotermia e depressão respiratória moderada no neonato. Deve-se lembrar que o sistema enzimático envolvido no metabolismo da droga não está completamente desenvolvido no recém-nascido (especialmente nos prematuros).

Lactação
Como diazepam passa para o leite materno, não deve ser administrado em pacientes que estejam amamentando.

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículo e operar máquinas
Sedação, amnésia, redução da capacidade de concentração e da força muscular podem prejudicar a capacidade de dirigir veículo ou operar máquinas. Antes de receber diazepam, o paciente deve ser avisado para não conduzir veículo ou operar máquinas até que esteja completamente recuperado. O médico deve decidir quando essas atividades podem ser retomadas.
Se a duração do sono for insuficiente ou for consumido álcool, a probabilidade da capacidade de alerta estar comprometida é maior.
Pacientes sob uso de diazepam devem ser alertados quanto à realização de atividades perigosas que requeiram grande atenção como operar máquinas perigosas ou dirigir veículos. Devem ser igualmente alertados sobre o consumo concomitante de bebidas alcoólicas, pois pode ocorrer potencialização dos efeitos indesejáveis de ambas as drogas.

Atenção portadores de Doença Celíaca ou Síndrome Celíaca: contém Glúten.

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

Até o momento, não há informações de que este medicamento possa causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Interação farmacocinética fármaco-fármaco (FFI)
O metabolismo de diazepam e seu principal metabólito, DMDZ depende das isoenzimas do citocromo P450, CYP3A4 e CYP2C19. Os moduladores dessas enzimas podem levar a alterações na disposição e efeitos de diazepam. São observadas fortes interações com compostos que afetam simultaneamente as vias metabólicas oxidativas de diazepam; os efeitos moderados só ocorrem, mesmo com inibidores fortes, se eles afetam apenas uma das vias metabólicas de diazepam. Os inibidores de CYP3A4 e CYP2C19 diminuem a taxa metabólica e podem levar a concentrações mais elevadas do que o normal de diazepam e do metabólito desmetill e, consequentemente, aos efeitos sedativos e ansiolíticos aumentados/prolongados. Tais mudanças podem exacerbar os efeitos de diazepam em pacientes com sensibilidade aumentada, por exemplo, devido à sua idade, função hepática reduzida ou tratamento com outros medicamentos que prejudicam a oxidação. Os indutores de CYP3A4 e CYP2C19 podem levar a concentrações inferiores às esperadas e, portanto, a uma falta da eficácia desejada.

Efeito de outros medicamentos na farmacocinética de diazepam
Inibidores enzimáticos
O suco de toranja contém fortes inibidores de CYP3A4. A exposição a diazepam foi fortemente aumentada (ASC 3,2 vezes, $C_{máx}$ 1,5 vezes) e o tempo para atingir a concentração máxima foi maior quando diazepam foi administrado com suco de toranja em vez de água.
Derivados de antimicóticos azólicos inibem as vias CYP3A4 e CYP2C19 e levam a um aumento da exposição a diazepam (relação ASC de diazepam com fluconazol 2,5; voriconazol 2,2) e prolonga a meia-vida de eliminação de diazepam (com fluconazol de 31h para 73h, com voriconazol de 31h para 61h). A influência dos antimicóticos nos níveis de diazepam só foi observada a partir de 4 horas após a

Fls 8444
Proc. Nº 023/2023
ASS

administração. Itraconazol tem um efeito mais moderado sem interação clinicamente significativa com diazepam, conforme determinado por testes de desempenho psicomotor.
A fluvoxamina, inibidor de recaptação de serotonina, também é inibidor das duas vias de degradação de diazepam e aumentou não apenas a exposição a diazepam em 180% e prolongou a sua meia-vida de eliminação de 51h para 118h, como também aumentou a exposição e o tempo para atingir o estado de equilíbrio do metabólito desmetil. Fluoxetina mostrou um efeito mais moderado sobre a ASC de diazepam (aumento de aproximadamente 50%) e não afetou a resposta psicomotora porque as concentrações combinadas de diazepam e desmetildiazepam foram semelhantes com e sem fluoxetina.
Os contraceptivos hormonais combinados parecem reduzir a depuração (em 67%) e prolongar a meia-vida de eliminação (em 47%) de diazepam. O comprometimento psicomotor induzido por diazepam em mulheres utilizando contraceptivos pode ser maior durante a pausa menstrual de 7 dias fora da preparação hormonal do que no período em que ela está tomando o contraceptivo. Existem algumas evidências limitadas de que os benzodiazepínicos podem aumentar a incidência de hemorragia avançada em mulheres utilizando contraceptivos hormonais. Não foi observada interação medicamentosa que tenha causado gravidez.
Omeprazol, inibidor de bomba de prótons e inibidor CYP2C19 e CYP3A4, administrado em dose de 20mg uma vez ao dia, aumentou ASC de diazepam em 40% e a meia-vida em 36%, e em dose de 40 mg uma vez ao dia, aumentou a ASC de diazepam em 122% e a meia-vida em 130%. A eliminação de desmetildiazepam também foi reduzida. O efeito de omeprazol só foi visto em metabolizadores extensos, mas não lentos, de CYP2C19. O esomeprazol (mas não lanzoprazol ou pantoprazol) tem potencial para inibir o metabilismo de diazepam em um grau semelhante ao omeprazol.
A cimetidina, antagonista do receptor H2 da histamina e inibidor de múltiplas isoenzimas CYP, incluindo CYP3A4 e CYP2C19, reduz a depuração de diazepam e de desmetildiazepam em 40% a 50%. O efeito não é diferente após um dia ou após o tratamento crônico com cimetidina e resulta em maior exposição e meia-vida de eliminação prolongada de diazepam e seu principal metabólito após administração única e maiores concentrações de equilíbrio após administração múltiplas de diazepam. A potencialização da sedação foi observada com coadministração de cimetidina. Não foi observada tal interação farmacocinética com os antagonistas do H2 ranitidina e famotidina.
O disulfiram inibe o metabolismo de diazepam (diminuição mediana da depuração em 41% e aumento da meia-vida em 37%) e provavelmente o metabolismo dos metabólitos ativos de diazepam, podendo resultar na potencialização dos efeitos sedativos.
A terapia com antituberculínicos pode alterar a disposição do diazepam. Na presença de isoniazida, a exposição média (ASC) e a meia-vida de diazepam aumentaram (em média 33 –35%). As maiores alterações foram observadas em indivíduos com fenótipo de acetilador lento.
O diltiazem, bloqueador do canal de cálcio e que é substrato para as mesmas isoenzimas do CYP que diazepam e inibidor do CYP3A4, aumentou a ASC (em aproximadamente 25%) e prolongou a meia-vida (em 43% nos metabolizadores extensivos da CYP2C19) de diazepam, com pequenas diferenças entre indivíduos com diferentes fenótipos de CYP2C19. Na presença de diltiazem, a exposição a desmetildiazepam também tende a aumentar.
O metabólito primário de idelasibe é um inibidor forte de CYP3A4 e aumenta as concentrações séricas de diazepam de forma que a redução da dose pode ser considerada.
Os psicoestimulantes modafinil e armodafinil induzem CYP3A4 e inibem CYP2C19, podendo prolongar a eliminação de diazepam e causar sedação excessiva.

Indutores enzimáticos
A rifampicina é um potente indutor do CYP3A4 e também tem um significante efeito acelerador na via de CYP2C19. Quando administrada a 600 mg por dia, durante 7 dias, a depuração de diazepam aumentou 4,3 vezes e a ASC diminuiu em 77%. Também foi observada redução significativa na exposição a todos os metabólitos de diazepam. Duplicar a dose diária da rifampicina não aumentou o seu efeito.
A carbamazepina é um indutor conhecido de CYP3A4, acelerando a eliminação (aumento da depuração e meia-vida reduzida) de diazepam em 3 vezes, enquanto aumenta as concentrações de desmetildiazepam.

Alimentos e antiácidos
Alimentos e antiácidos podem reduzir a taxa, mas não diminuirão a extensão da absorção dos comprimidos de diazepam. Isso pode levar a efeitos atenuados após uma única dose, mas não influenciar as concentrações no estado de equilíbrio durante a terapia com múltiplas doses.
As drogas procinéticas aumentam a taxa de absorção de diazepam.
A metoclopramida intravenosa, mas não oral, aumenta a taxa de absorção de diazepam e aumenta a concentração máxima alcançada após a administração oral.
Os narcóticos (morfina, petidina) diminuem a taxa de absorção e o pico de concentração em administrações orais de diazepam.

Efeitos de diazepam na famarcocinética de outros medicamentos
O diazepam não é considerado um indutor ou inibidor de enzimas metabolizadoras. No entanto, podem ocorrer algumas interações com outros medicamentos em que o diazepam é a causa da interação.
A terapia com fenitoína foi associada com maiores concentrações e aumento de intoxicação por fenitoína quando combinada com diazepam. No entanto alguns estudos não encontraram nenhuma interação ou mesmo baixas concentrações plasmáticas de fenitoína quando co-administrada com diazepam.

Interação farmacodinâmica fármaco-fármaco (FFI)
O álcool deve ser evitado em pacientes que recebem diazepam (ver item "5. Advertências e precauções"). Efeitos aumentados, como sedação e depressão cardiorrespiratória, também podem ocorrer quando o diazepam é coadministrado com depressores de atuação central, incluindo o álcool (ver item "10. Superdose").
Existem vários relatos de hipotensão grave, depressão respiratória ou perda da consciência em pacientes sob tratamento combinado com clozapina e benzodiazepínicos, incluindo diazepam.
Efeitos aditivos depressivos no sistema nervoso central são esperados ao combinar fenotiazinas e benzodiazepínicos. Sedação, depressão respiratória e obstrução das vias aéreas foram relatadas com o uso combinado de levopromazina e diazepam.
Os efeitos aditivos de olanzapina e diazepam na sedação e hipotensão ocorrem na ausência de uma interação farmacocinética. Não é recomendado uso parenteral concomitante.
O diazepam aumenta os efeitos subjetivos de opioides da metadona. O diazepam também aumenta os efeitos da metadona sobre o diâmetro da pupila e sobre a sedação e também causa uma perda significativa no tempo de reação em comparação com a metadona sozinha. Não ocorre interação farmacocinética entre os dois medicamentos.
Foi observada perda reversível do controle da doença de Parkinson em alguns pacientes tratados com levodopa combinada com diazepam. Isso pode ser causado pela diminuição dos níveis de dopamina estriatal.
As xantinas teofilina e cafeína antagonizam os efeitos sedativos e possivelmente ansiolíticos de diazepam parcialmente através do bloqueio dos receptores de adenosina.

Fls 8445
Proc. Nº 023/2023
Ass

O pré-tratamento com diazepam altera a farmacodinâmica e a farmacocinética da cetamina anestésica. A n-desmetilação de cetamina for inibida, resultando em aumento da meia-vida e do tempo de sono induzido por cetamina. Na presença de diazepam, é necessária uma concentração reduzida de cetamina para obter a anestesia adequada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO.
Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da umidade.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

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

Aspecto físico (comprimido 5 mg): comprimido branco, circular, biconvexo, sulcado em uma de suas faces e isento de partículas estranhas visíveis.
Aspecto físico (comprimido 10 mg): comprimido branco, circular, biconvexo, sulcado em uma de suas faces e isento de partículas estranhas visíveis.

Descarte de medicamentos não utilizados e/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 em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Geral
Para se obter efeito ótimo, a posologia deve ser individualizada. O tratamento deve ser iniciado com a menor dose apropriada eficaz para a condição particular.

Doses orais usuais para adultos
Dose inicial: 5 – 10 mg. Dependendo da gravidade dos sintomas, 5 – 20 mg/dia. Cada dose oral para adultos não deve normalmente ser superior a 10 mg.

Duração do tratamento
A duração do tratamento deve ser a menor possível (ver "Abuso e dependência" no item "5. Advertências e precauções"). O paciente deve ser reavaliado regularmente quanto à necessidade de se continuar o tratamento, especialmente no paciente assintomático. O tratamento não deve exceder dois a três meses, incluindo o período de retirada progressiva. A extensão além desse limite poderá ser feita após reavaliação da situação. É útil informar ao paciente quando o tratamento for iniciado que o mesmo terá duração limitada e explicar como a dose será progressivamente reduzida. Além disso, é importante que o paciente seja alertado sobre a possibilidade do fenômeno de rebote, para minimizar a ansiedade sobre tais sintomas, caso eles ocorram durante a retirada. Existem evidências de que, no caso de benzodiazepínicos de curta duração, o fenômeno de retirada pode se manifestar no intervalo entre as doses, especialmente quando a posologia é alta. No caso de benzodiazepínicos de longa duração, como o diazepam, é importante prevenir quando se trocar para um benzodiazepínico de curta duração, pois podem ocorrer sintomas de abstinência.

Instruções para dosagens especiais
Uso geriátrico
Dosagem para pacientes idosos: a dose mais baixa possível deve ser utilizada em idosos. Esses pacientes devem ser acompanhados regularmente no início do tratamento para minimizar a dosagem e/ou frequência de administração, para prevenir superdose causada pelo acúmulo.
Insuficiência hepática
Pacientes com insuficiência hepática grave não devem ser tratados com diazepam (ver item "4. Contraindicações"). Em pacientes cuja insuficiência hepática é leve ou moderada, a menor dose possível deve ser administrada.

O diazepam deve ser administrado por via oral.
Os comprimidos podem ser divididos em partes iguais para facilitar a dosagem.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Experiência pós-comercialização
Os efeitos colaterais mais comumente citados são: cansaço, sonolência e fraqueza muscular; em geral, estão relacionados com a dose administrada. Esses efeitos ocorrem predominantemente no início do tratamento e geralmente desaparecem com a administração prolongada.

Distúrbios do sistema nervoso: ataxia, disartria, fala enrolada, dor de cabeça, tremores, tontura, diminuição do estado de alerta. Amnésia anterógrada pode ocorrer com doses terapêuticas, sendo que o risco aumenta com doses maiores. Efeitos amnésicos podem estar associados com comportamento inapropriado.

Distúrbios psiquiátricos: reações paradoxais como inquietude, agitação, irritabilidade, desorientação, agressividade, nervosismo, hostilidade, ansiedade, delírios, raiva, pesadelos, sonhos anormais, alucinações, psicoses, hiperatividade, comportamento inapropriado e outros efeitos comportamentais conhecidos. Esses efeitos são mais prováveis em crianças e idosos e, caso ocorram, o uso do medicamento deve ser descontinuado. Estado confusional, distúrbios emocionais e de humor, depressão e alterações na libido.
O uso crônico (mesmo em doses terapêuticas) pode levar ao desenvolvimento de dependência física. O risco é mais pronunciado em pacientes que recebem tratamento prolongado e/ou com doses elevadas e, particularmente, em pacientes predispostos com antecedentes pessoais de alcoolismo ou abuso de drogas. Uma vez que a dependência física aos benzodiazepínicos se desenvolve, a descontinuação do tratamento pode ser acompanhada de sintomas de abstinência ou fenômeno de rebote (ver "Abuso e dependência" no item "5. Advertências e precauções").
Tem sido relatado abuso de benzodiazepínicos em usuários de múltiplas drogas (ver "Abuso e dependência" no item "5. Advertências e precauções").

Fls 18446
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Lesões, envenenamento e complicações de procedimentos: existem relatos de quedas e fraturas em pacientes sob uso de benzodiazepínicos. O risco é maior em pacientes recebendo, concomitantemente, sedativos (incluindo bebidas alcoólicas) e em pacientes idosos.

Distúrbios gastrintestinais: náuseas, boca seca ou hipersalivação, constipação e outros distúrbios gastrintestinais.

Distúrbios oculares: diplopia, visão turva.

Distúrbios vasculares: hipotensão, depressão circulatória.

Exames: frequência cardíaca irregular, transaminases aumentadas muito raramente, aumento da fosfatase alcalina sanguínea.

Distúrbios renais e urinários: incontinência, retenção urinária.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: reações cutâneas.

Distúrbios do ouvido e do labirinto: vertigem.

Cardiopatias: insuficiência cardíaca, incluindo parada cardíaca.

Distúrbios respiratórios: depressão respiratória, incluindo insuficiência respiratória.

Distúrbios hepatobiliares: muito raramente icterícia.

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. Superdose de diazepam raramente resulta em risco à vida se o medicamento tiver se administrado isoladamente, mas pode levar à arreflexia, apneia, hipotensão arterial, depressão cardiorrespiratória e coma.

O coma, se ocorrer, normalmente tem duração de poucas horas; porém, pode ser prolongado e cíclico, particularmente em pacientes idosos.

Os efeitos de depressão respiratória por benzodiazepínicos são mais graves em pacientes com doença respiratória.

Os benzodiazepínicos aumentam os efeitos de outros depressores do sistema nervoso central, incluindo o álcool.

Tratamento

Monitorização dos sinais vitais e medidas de suporte devem ser instituídas conforme o estado clínico do paciente. Em particular, os pacientes podem necessitar de tratamento sintomático dos efeitos cardiorrespiratórios ou efeitos do sistema nervoso central.

A absorção adicional deve ser prevenida utilizando-se um método apropriado, por exemplo, tratamento em uma a duas horas com carvão ativado. Se for utilizado carvão ativado, é imperativo proteger as vias aéreas em 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 levar em consideração o uso de flumazenil, um antagonista específico do receptor benzodiazepínico. O flumazenil deve ser administrado apenas sob rigorosas condições de monitoramento. O flumazenil possui meia-vida curta (cerca de uma hora), portanto, os pacientes que receberem flumazenil requererão monitoramento após a diminuição dos seus efeitos. O flumazenil deve ser usado com extrema cautela na presença de medicamentos que reduzem o limiar de convulsões (por exemplo, antidepressivos tricíclicos). Consulte a bula do flumazenil para mais informações sobre o uso correto desse 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 – 1.0497.1390

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06.900-095
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 6/12
Polo de Desenvolvimento JK
Brasília – DF – CEP: 72.549-555
CNPJ: 60.665.981/0007-03
Indústria Brasileira

SAC 0800 011 1559

Fls 8447
Proc. Nº 023/2023
Ass



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 18/10/2022.

Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
01/2023	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	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido 5 mg 10 mg
30/06/2021	2538574/21-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- N/A - 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimido 5 mg 10 mg
23/12/2020	4556432/20-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Atualização da logomarca da empresa - Inclusão da frase de alerta para celíacos - Atualização do número do SAC conforme disposições da Anatel	VP VPS	Comprimido 5 mg 10 mg
26/09/2017	2016535/17-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	26/09/2017	2016535/17-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	25/09/2017	2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE	VP VPS	Comprimido 5 mg 10 mg

Fls 3448
Proc. Nº 023/2023
Ass
10

							MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS		
09/12/2015	1069577/15-0	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/12/2011	1022942/11-6	155 – GENÉRICO – Registro de medicamento	09/11/2015	Versão inicial	VP VPS	Comprimido 5 mg 10 mg

Fls 8449
Proc. Nº 025/2023
Ass

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 8450
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fenital®
(fenitoína sódica)

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Solução injetável

50 mg/mL

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 8451
Proc. Nº 023/2023
Ass

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Fenital®
fenitoína sódica

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES
Solução injetável em embalagens contendo 10 ampolas de 5 mL de fenitoína sódica 50 mg/mL.

USO INTRAVENOSO OU INTRAMUSCULAR
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução injetável contém:
fenitoína sódica..... 50 mg*
*equivalente a 46 mg de fenitoína base
veículo estéril qsp..... 1 mL
Excipientes: álcool etílico, propilenoglicol, hidróxido de sódio, água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Fenital® é destinado ao tratamento de:
-crises convulsivas durante ou após neurocirurgia;
-crises convulsivas, crises tônico-clônicas generalizadas e crise parcial complexa (lobo psicomotor e temporal);
-estado de mal epiléptico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Em um estudo duplo-cego, com um ano de duração, fenitoína e valproato foram igualmente eficazes na prevenção de crises convulsivas pós craniotomia (Beenen et al, 1999). Pacientes submetidos à cirurgia de tumor cerebral, trauma, ou lesões vasculares foram randomizados no pós-operatório para receber fenitoína 100 miligramas (mg) 3 vezes ao dia (n = 50), ou valproato 500 mg 3 vezes ao dia (n = 50) A administração foi iniciada por via intravenosa após a cirurgia e trocada, o mais rápido possível, por administração via oral (ou via tubo nasogástrico). Sete pacientes de cada grupo apresentaram crises convulsivas. Não foram encontradas diferenças no tempo ou severidade da convulsão nos dois grupos. Também não houve diferença significativa no número de pacientes com necessidade de descontinuação da terapia devido a efeitos adversos (5 no grupo fenitoína, 2 no grupo valproato). Testes neuropsicológicos também mostraram que não houve diferença significativa na função cognitiva dos grupos fenitoína e valproato. Esse estudo mostra que ambos os medicamentos podem ser usados na profilaxia pós-operatória. Uma vez que 4 pacientes apresentaram sua primeira convulsão no dia da cirurgia, os autores recomendam que a profilaxia seja iniciada na semana anterior à cirurgia, ou que seja administrada uma dose de ataque após a cirurgia.

Em um estudo duplo-cego, controlado, a terapia de fenitoína reduziu a epilepsia no pós-operatório seguida de craniotomia (North et al, 1983). Concentrações de fenitoína sérica foram mantidas dentro da faixa terapêutica. Terapia de fenitoína foi mantida por 12 meses, mas a maior proteção ocorreu durante os 3 primeiros meses de terapia.

A fenitoína é eficaz em crises tônico-clônicas (Grande Mal) e crises parciais complexas (lobo psicomotor e temporal). (AMA Department of Drugs, 1983).

Em um estudo randomizado, duplo-cego, com 10 centros, 622 pacientes adultos com crise tônico-clônica parcial e/ou generalizada secundária obtiveram um êxito maior no uso de carbamazepina ou fenitoína versus fenobarbital ou primidona, durante um estudo de 2 anos (ou até a ocorrência de falha ou toxicidade). O insucesso do

Fls 8452
Proc. Nº 023/2023
Ass.

tratamento incluiu frequência de crises convulsivas, toxicidade sistêmica, e neurotoxicidade, como seria observado em ambiente de prática médica. Considerando todos os efeitos colaterais, assim como a eficácia no controle de crises convulsivas, o êxito foi maior com carbamazepina ou fenitoína, intermediário com fenobarbital, e menor com primidona. Todas essas diferenças foram estatisticamente significativas. Carbamazepina e fenitoína pareceram ser os agentes únicos globais mais eficazes no tratamento de crises tônico-clônicas parciais ou generalizadas secundárias, ou ambas. O controle de crises tônico-clônicas foi semelhante com todos os medicamentos em 12 meses, e foi baixa (47% carbamazepina, 36% fenobarbital, 38% fenitoína, 35% primidona). O prognóstico para controle completo de crises tônico-clônicas também foi semelhante com todos os 4 medicamentos (aproximadamente 45%). Carbamazepina foi superior ao fenobarbital no controle de crises parciais, assim como a primidona; a fenitoína proporcionou controle intermediário. Carbamazepina foi associada com maior controle de crises parciais a cada momento de 6 meses, durante os 36 meses do seguimento. A diferença mais notável na avaliação de falha foi vista no uso de primidona, atribuída à toxicidade aguda (náusea, vômito, tontura e sedação); a diminuição da libido e a impotência foram mais comuns em pacientes tratados com primidona. Carbamazepina pode ser preferível para crianças, adolescentes e mulheres, pois a fenitoína foi associada a efeitos colaterais dismórficos. Dificuldades na cognição foram mais comuns no uso de fenitoína comparado ao uso de carbamazepina, e isso também deve ser considerado na seleção. Carbamazepina ou fenitoína devem ser indicadas para terapia inicial em adolescentes e adultos com crises tônico-clônicas parciais ou generalizadas secundárias, ou ambos os tipos (Mattson et al, 1985b).

Em um estudo prospectivo com 106 pacientes com histórico de crises clônico-tônicas parciais ou mistas não tratadas, por 6 a 96 meses; os pacientes foram controlados com fenitoína ou carbamazepina (monoterapia, com dose baseada nas concentrações séricas). Vinte e seis pacientes permaneceram livres de crises convulsivas por um período de 2 anos. Uma análise atuarial demonstrou que 35% dos pacientes poderiam entrar em um período livre de convulsões, pelo menos 2 anos após o início do tratamento; 73% teria um período de 2 anos livre de crises, ao final de 4 anos; e 8% teria um período de 2 anos livre de crises, após 8 anos de tratamento. A continuação de convulsões por até 2 anos após o início do tratamento indicou um prognóstico falho, e a probabilidade de controle das crises subsequentes diminuiu em 50%. Esse estudo concluiu que o padrão de longo prazo no controle de crises convulsivas é amplamente usado durante os primeiros 2 anos de tratamento (Elwes et al, 1984).

No tratamento de estado de mal epilético, a fenitoína é usada como terapia inicial para manter um efeito anticonvulsionante prolongado, após a rápida cessão das crises com lorazepam ou diazepam, ou após a falha das benzodiazepinas (Lowenstein & Alldredge, 1998b). Uma dose de ataque de fenitoína, de 10 a 15 miligramas/quilogramas (mg/Kg), é recomendada no tratamento de estado de mal epilético. Outros autores sugerem que essa dose pode ser muito baixa, e indicam o uso de 20 mg/Kg administrados por via intravenosa e que doses de 30 mg/Kg podem ser necessárias para alguns pacientes. As taxas de infusão não devem exceder 50 mg/minuto.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A fenitoína é um medicamento que pode ser utilizado no tratamento da epilepsia. O principal local de ação parece ser o córtex motor, onde a extensão da atividade das crises é inibida. Possivelmente, pela estimulação da saída de sódio dos neurônios, a fenitoína tende a estabilizar o limiar contra a hiperexcitabilidade causada pela estimulação excessiva ou alterações ambientais capazes de reduzir o gradiente da membrana sódica. Isto inclui a redução de potencialização pós- tetânica nas sinapses. A perda da potencialização pós-tetânica previne os "focus" das crises corticais pela detonação das áreas corticais adjacentes. A fenitoína reduz a atividade máxima dos centros tronco-cerebrais responsáveis pela fase tônica das crises tônico-clônicas (crises de grande mal).

Propriedades Farmacocinéticas

Após a injeção de fenitoína ocorre a distribuição nos fluidos corporais, incluindo CSF.

O volume de distribuição tem sido estimado para ser entre 0,52 e 1,19 litros / kg, e é fortemente ligado às proteínas (geralmente de 90% nos adultos).

No soro, a fenitoína liga-se rapidamente e de forma reversível às proteínas. Cerca de 90% de fenitoína no plasma se liga a albumina.

Fls 8453
Proc. Nº 023/2023
Ass

Após administração de fenitoína, a meia-vida plasmática em homens é, em média, de 22 horas, com uma variação de 7 a 42 horas.

A fenitoína é hidroxilada no fígado por um sistema de enzimas que é saturável. Pequenas doses incrementais podem produzir muitos aumentos substanciais nos níveis séricos quando estes estão na faixa superior de concentrações terapêuticas.
Os parâmetros de controle para eliminação são sujeitos também a ampla variação interpacientes.
O nível sérico alcançado por uma determinada dose por conseguinte, é também sujeito a uma grande variação.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Fenital® é contraindicado em pacientes que tenham apresentado reações intensas ao medicamento ou a outras hidantoínas.
Fenital® solução injetável é contraindicado em pacientes que apresentam síndrome de Adam-Stokes, bloqueio A-V de 2° e 3° graus, bloqueio sino-atrial e bradicardia sinusal.

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

Os fármacos antiepilépticos não devem ser abruptamente descontinuados devido ao possível aumento na frequência de crises, incluindo status epilepticus. Quando, a critério médico, houver necessidade de redução da dose, descontinuação do tratamento ou substituição por uma terapia alternativa, esta deve ser feita gradualmente. Entretanto, no evento de reação alérgica ou reação de hipersensibilidade, uma rápida substituição para uma terapia alternativa pode ser necessária. Neste caso, a terapia alternativa deve ser um fármaco antiepiléptico não pertencente à classe das hidantoínas.

Pode ocorrer hipotensão, especialmente após a administração intravenosa de doses elevadas de fenitoína administradas em alta velocidade. Após a administração de fenitoína, reações cardiovasculares graves e fatalidades foram relatadas com depressão na condução atrial e ventricular e fibrilação ventricular. Complicações graves são principalmente relatadas em idosos e pacientes gravemente debilitados. Portanto, um monitoramento cuidadoso da pressão sanguínea e do ECG é necessário durante a administração de altas doses de **Fenital®** por via intravenosa, podendo ser necessária a redução na velocidade de administração ou interrupção da administração.

Fenital® deve ser utilizado com cautela em pacientes com hipotensão, insuficiência cardíaca ou infarto do miocárdio.

Reações cutâneas com risco para a vida (Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) têm sido reportadas com o uso de fenitoína sódica. Se os sinais da Síndrome de Stevens-Johnson ou da necrólise epidérmica tóxica (como por exemplo: rash cutâneo progressivo muitas vezes com bolhas ou lesão de mucosas, ou se houver suspeita de lúpus eritematoso) surgirem, o tratamento com **Fenital®** deve ser descontinuado.
Se o rash for do tipo moderado (semelhante ao sarampo ou escarlatiniforme), o tratamento pode ser retomado após regressão completa do rash. Caso o rash reapareça ao reiniciar o tratamento, **Fenital®** ou outra fenitoína estão contraindicados.

Irritação e inflamação dos tecidos podem ocorrer no local da injeção com ou sem extravasamento da fenitoína. Edema, descoloração e dor no local da injeção (descrito como "Síndrome da luva roxa") têm sido reportados após injeção intravenosa periférica de fenitoína. Irritação dos tecidos pode variar de leve irritação a extensa necrose e descamação. A síndrome pode não se desenvolver por vários dias após a injeção. Embora o desaparecimento dos sintomas possa ser espontâneo, necrose da pele e isquemia do membro tem ocorrido e requerem intervenções tais como fasciotomia, enxerto de pele e, em raros casos, amputação.

Foram relatados casos de hepatotoxicidade aguda com o uso de fenitoína, incluindo casos pouco frequentes de insuficiência hepática aguda. Estes incidentes foram associados com uma síndrome de hipersensibilidade caracterizada por febre, erupções cutâneas e linfadenopatia, e normalmente ocorrem dentro dos 2 primeiros meses

Fls 8454
Proc. Nº 023/2023
Ass

de tratamento. Outras manifestações comuns incluem icterícia, hepatomegalia, níveis elevados de transaminase sérica, leucocitose e eosinofilia. A evolução clínica de hepatotoxicidade aguda de fenitoína varia de recuperação imediata ao óbito. Nestes pacientes com hepatotoxicidade aguda, o tratamento com **Fenital®** deve ser imediatamente descontinuado e não deve ser administrado novamente.

Complicações hematopoiéticas, algumas fatais, foram ocasionalmente relatadas como associadas à administração de fenitoína. Estas incluíram trombocitopenia, granuloma da medula óssea reversível, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitose e pancitopenia com ou sem supressão da medula óssea (vide **Reações adversas**).

A reação a medicamentos com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS), também conhecida como Síndrome da Hipersensibilidade induzida por droga, foi relatada em pacientes que tomavam droga antiepilépticas, incluindo fenitoína. Alguns desses eventos foram fatais ou representaram grave ameaça à vida. A síndrome de DRESS geralmente apresenta febre, erupção cutânea, linfadenopatia e/ou inchaço facial em associação com envolvimento de outros órgãos, como hepatite, nefrite, anormalidades hematológicas, miocardite ou miosite, às vezes lembrando uma infecção viral aguda. A eosinofilia está frequentemente presente como esse distúrbio é variável em sua expressão outros sistemas de órgãos não mencionados aqui podem estar envolvidos. É importante destacar que manifestações precoces de hipersensibilidade, como febre ou linfadenopatia, podem estar presentes mesmo que a erupção cutânea não seja evidente. Se tais sinais ou sintomas estiverem presentes, o paciente deve ser avaliado imediatamente. A Fenitoína deve ser descontinuada se não for possível estabelecer uma etiologia alternativa para os sinais ou sintomas apresentados.

Um número de relatos sugeriu a existência de uma relação entre a administração de fenitoína e o desenvolvimento de linfadenopatia (local ou generalizada), incluindo hiperplasia de nódulo linfático benigno, pseudolinfoma, linfoma e doença de Hodgkin. Embora uma relação causa-efeito não tenha sido estabelecida, a ocorrência de linfadenopatia indica a necessidade em diferenciar esta patologia de outros tipos de patologia de nódulo linfático. O comprometimento dos nódulos linfáticos pode ocorrer com ou sem sinais e sintomas semelhantes à doença do soro, como por exemplo, febre, rash e comprometimento hepático.

Em todos os casos de linfadenopatia recomenda-se acompanhamento médico por período prolongado e todo esforço deve ser empregado para se alcançar o controle das crises utilizando-se fármacos antiepilépticos alternativos.

O fígado é o principal órgão de biotransformação da fenitoína; pacientes com insuficiência hepática, idosos, ou aqueles que estão gravemente doentes podem demonstrar sinais precoces de toxicidade.

Uma pequena porcentagem de pacientes tratados com fenitoína demonstrou ter metabolização lenta do medicamento. O lento metabolismo pode ser justificado pela disponibilidade enzimática limitada e falta de indução. Isto parece ser geneticamente determinado.

A fenitoína e outras hidantoínas são contraindicadas em pacientes que apresentaram hipersensibilidade à fenitoína (vide **Contraindicações**). Além disso, deve-se ter cautela ao utilizar medicamentos com estruturas similares (ex. barbitúricos, succinimidas, oxazolidinedionas e outros componentes relacionados) nestes mesmos pacientes.

Fenital® deve ser administrado com cautela em casos de discrasias sanguíneas, doença cardiovascular, diabetes mellitus, funções hepática, renal ou tireoideana prejudicadas.

Considerando os relatos isolados associando a fenitoína à exacerbação da porfiria, deve-se ter cautela quando **Fenital®** for utilizado em pacientes com esta patologia.

Relatou-se hiperglicemia resultante de efeito inibitório da fenitoína na liberação de insulina. A fenitoína pode também aumentar as concentrações séricas de glicose em pacientes diabéticos.

A osteomalácia foi associada ao tratamento com fenitoína devido à interferência da fenitoína no metabolismo da Vitamina D.

Fls 8455
Proc. Nº 023/2023
Ass

A fenitoína não está indicada para crises devido à hipoglicemia ou a outras causas metabólicas. Procedimentos adequados de diagnóstico devem ser realizados nestes casos.

As concentrações plasmáticas de fenitoína acima do intervalo considerado ideal podem produzir estado de confusão mental como delírio, psicose ou encefalopatia, ou raramente, disfunção cerebelar irreversível. Portanto, recomenda-se o monitoramento dos níveis plasmáticos aos primeiros sinais de toxicidade aguda. A redução da dose de **Fenital®** está indicada se a concentração de fenitoína for excessiva; caso os sintomas persistam, o tratamento com **Fenital®** deve ser descontinuado.

Foram relatados comportamentos ou intenções suicidas em pacientes tratados com agentes antiepilépticos em várias indicações. Uma meta-análise dos estudos randomizados, placebo-controlados de medicamentos antiepilépticos também demonstrou um pequeno aumento no risco de pensamento e comportamento suicida. O mecanismo deste efeito não é conhecido e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um efeito aumentado para a fenitoína. Portanto, os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais de comportamento ou intenções suicidas e um tratamento adequado deve ser considerado. Os pacientes (e seus responsáveis) devem ser advertidos a procurar orientação médica imediatamente caso surjam sinais de comportamento ou intenções suicidas.

Uma boa higiene dentária deve ser enfatizada durante o tratamento com **Fenital®**, a fim de minimizar o desenvolvimento de hiperplasia gengival e suas complicações.

Gravidez e lactação
Diversos relatos sugerem uma relação entre o uso de fármacos antiepilépticos por mulheres epilépticas e uma maior incidência de efeitos teratogênicos em crianças nascidas destas mulheres. A maioria dos casos está relacionada à fenitoína e ao fenobarbital, mas estes também são os fármacos anticonvulsivantes mais comumente prescritos. Relatos informais ou menos sistemáticos sugerem uma possível associação similar com o uso de todos os fármacos anticonvulsivantes conhecidos. Uma relação causa-efeito definitiva não foi estabelecida uma vez que fatores genéticos ou a própria epilepsia podem ter papel importante na causa de anomalias congênitas.

A grande maioria das gestantes epilépticas tratadas com medicamento antiepiléptico tem bebês normais. Deve-se estar atento ao fato de que o tratamento antiepiléptico não deve ser interrompido em pacientes nas quais o medicamento previne a ocorrência de crises epilépticas de grande mal, devido à alta possibilidade de precipitação do estado de mal epiléptico acompanhado de hipóxia e de risco de vida. Em casos particulares, nos quais a gravidade e frequência das crises são tais que a retirada do medicamento não representa ameaça séria ao paciente, deve-se considerar a interrupção do tratamento antes ou durante a gravidez, embora não exista segurança que mesmo crises epilépticas menores não representem algum perigo ao desenvolvimento do feto.

Riscos à gestante: durante a gravidez pode ocorrer um aumento na frequência das crises epilépticas em uma grande proporção de pacientes, devido a alterações farmacocinéticas da fenitoína. Recomenda-se um monitoramento frequente dos níveis plasmáticos de fenitoína em mulheres grávidas como guia para um ajuste posológico adequado. Contudo, após o parto, provavelmente será indicado o retorno à posologia original.

Há um risco potencial de carcinogenicidade após a exposição in utero à fenitoína. Casos de neoplasia em crianças foram reportados na literatura.

O médico deve aconselhar as mulheres epilépticas durante a gravidez e avaliar a relação risco/ benefício.

Pode ocorrer um distúrbio de sangramento grave (que implica em risco de morte) relacionado a níveis reduzidos de fatores de coagulação dependentes da vitamina K em recém-nascidos expostos à fenitoína no útero. Esta condição induzida pelo medicamento pode ser prevenida através da administração de vitamina K à mãe antes do parto, e ao recém-nascido após o parto.

Embora a fenitoína seja excretada no leite materno, há baixo risco aos neonatos, desde que os níveis de fenitoína na mãe sejam mantidos dentro da faixa terapêutica.

Fls 8456
Proc. Nº 023/2023
Ass

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.

Populações especiais
Pacientes idosos
O *clearance* da fenitoína tende a diminuir com o aumento da idade. Portanto, pacientes idosos podem requerer doses menores.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A fenitoína é extensivamente ligada às proteínas plasmáticas séricas e metabolizada pelas enzimas hepáticas CYP2C9, CYP2C19 do citocromo P450. Inibição do metabolismo pode produzir significativo aumento nas concentrações circulantes de fenitoína e elevar o risco de toxicidade do fármaco. A fenitoína é um potente indutor das enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos, incluindo CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A e UGT1A1. É recomendado que a concentração plasmática de fenitoína seja monitorada quando utilizada com terapia combinada e a dose deve ser ajustada, quando apropriado.

A fenitoína pode levar a redução da exposição a contraceptivos, albendazol, mebemdazol, ivabradina, tiagabina, lamotrigina, eslicarbazepina, topiramato e ciclosporina.
A fenitoína pode levar a redução da exposição a drogas antineoplásicas que são metabolizadas via CYP3A, CYP2B6, CYP2C9, UGT1A1 e/ou UGT1A4.
Eslicarbazepina, topiramato, cimetidina, omeprazol, estiripentol e fluoxetina podem levar a uma exposição elevada de fenitoína.

- medicamento-medicamento
Ácido valpróico: quando coadministrado com a fenitoína, o ácido valpróico reduz a concentração plasmática total de fenitoína. Além disso, o ácido valpróico aumenta a forma livre da fenitoína com possíveis sintomas de superdose (o ácido valpróico desloca a fenitoína de seus sítios de ligação às proteínas plasmáticas e reduz seu catabolismo hepático). Os níveis de metabólitos do ácido valpróico podem ser aumentados no caso de uso concomitante com a fenitoína. Portanto, os pacientes tratados com estes dois fármacos devem ser cuidadosamente monitorados para sinais de hiperamonemia.

Azapropazona: a azapropazona aumenta o risco de toxicidade uma vez que o uso concomitante aumenta a concentração plasmática da fenitoína em decorrência da inibição do metabolismo da fenitoína e do deslocamento da fenitoína dos sítios de ligação das proteínas plasmáticas. A administração da azapropazona deve ser evitada nos pacientes que recebem tratamento com a fenitoína.

Barbituratos: os pacientes mantidos com fenitoína e um barbiturato devem ser observados quanto aos sinais de intoxicação com fenitoína caso o barbiturato seja retirado.

Beclamida: casos individuais de leucopenia reversível foram associados com altas doses de beclamida (1,5 a 5 g por dia) em associação com outros anticonvulsivantes como barbitúricos e fenitoína. O perfil hematológico deve ser monitorado regularmente quando doses maiores que as recomendadas forem administradas ou outros anticonvulsivantes forem administrados em conjunto com a beclamida. O mecanismo de ação não é conhecido.

Ciprofloxacino: quando coadministrado com a fenitoína, o ciprofloxacino pode levar a uma diminuição dos níveis plasmáticos da fenitoína.

Cloranfenicol: os pacientes recebendo simultaneamente fenitoína e cloranfenicol devem ser rigorosamente observados quanto aos sinais de intoxicação com a fenitoína, uma vez que o cloranfenicol reduz o metabolismo da fenitoína. A dose de anticonvulsivante deve ser reduzida, se necessário. A possibilidade de se usar um antibiótico alternativo deve ser considerada.

Corticosteroides: a fenitoína aumenta o clearance do corticosteroide reduzindo sua eficácia. A eficácia

Fls 8457
Proc. Nº 023/2023
Ass

terapêutica do agente corticosteroide deve ser monitorada; pode ser necessário um aumento na dose do corticosteroide da ordem de 2 vezes ou mais durante tratamento combinado com a fenitoína. Recomenda-se monitoramento periódico dos níveis de fenitoína uma vez que doses maiores de fenitoína também podem ser necessárias, considerando que o corticosteroide pode aumentar ou reduzir os níveis de fenitoína.

Delavirdina: a coadministração de delavirdina e fenitoína não é recomendada em decorrência da redução substancial das concentrações plasmáticas da delavirdina observados com o uso concomitante, em decorrência da indução do metabolismo da delavirdina.

Diltiazem: quando coadministrado com a fenitoína este medicamento pode aumentar a concentração plasmática de fenitoína. Recomenda-se que a concentração plasmática de fenitoína seja monitorada.

Dissulfiram: este fármaco inibe o metabolismo hepático da fenitoína. Os níveis sanguíneos de fenitoína são aumentados e a excreção urinária diminuída dentro de quatro horas após administração da primeira dose de dissulfiram. Os pacientes que recebem os dois fármacos devem ser monitorados. A redução da dose de fenitoína pode ser necessária em alguns pacientes.

Estatinas metabolizadas pelo CYP3A4, como em particular atorvastatina, sinvastatina, lovastatina, fluvastatina e cerivastatina: a fenitoína pode diminuir a eficácia destes medicamentos.

Fenilbutazona: este fármaco aumenta o risco de toxicidade com a fenitoína, uma vez que reduz o metabolismo hepático da fenitoína e altera a fixação às proteínas plasmáticas.
Os pacientes recebendo ambos os fármacos devem ser observados quanto aos sinais de intoxicação da fenitoína.

Fluconazol: a coadministração com fluconazol pode levar a uma maior exposição à fenitoína, o que pode levar a superdose do fármaco.

Fluoracila e/ou pró-drogas (como tegafur, gimeracila e oteracila): quando coadministrados com a fenitoína podem aumentar a concentração plasmática da fenitoína.

Folatos: os folatos reduzem a eficácia da fenitoína. O uso concomitante do ácido fólico com a fenitoína resultou num aumento da frequência de crises convulsivas e na redução dos níveis de fenitoína em alguns pacientes. A fenitoína tem potencial de diminuir os níveis plasmáticos de folato e, portanto, deve ser evitada durante a gravidez.

Hidróxido de alumínio: a administração simultânea da fenitoína com hidróxido de alumínio pode acarretar na diminuição da concentração sérica da fenitoína.

Imatinibe: o uso concomitante de imatinibe e fenitoína reduz as concentrações plasmáticas do imatinibe devido à indução do seu metabolismo pelo citocromo P4503A4. Recomenda-se cautela quando o imatinibe é coadministrado com um potente indutor do CYP3A4, como por exemplo, a fenitoína. Devem-se considerar terapias alternativas a fenitoína que apresentem um potencial de indução enzimática menor. Entretanto, se o imatinibe for utilizado concomitantemente a fenitoína, recomenda-se um aumento de no mínimo 50% da dose do imatinibe para manter a eficácia terapêutica e um monitoramento cuidadoso da resposta clínica.

Irinotecano: o uso concomitante de irinotecano e fenitoína reduz a exposição ao irinotecano e ao seu metabólito ativo SN38. Isso ocorre devido à indução do metabolismo do irinotecano mediado pelo CYP3A4 causado pela fenitoína e pode reduzir a eficácia do tratamento com irinotecano em pacientes adultos e pediátricos. Um tratamento anticonvulsivante alternativo que não apresente indução enzimática deve ser considerado. A substituição deve ser iniciada pelo menos duas semanas antes do início do tratamento com irinotecano.

Isoniazida: os pacientes recebendo ambos os fármacos devem ser rigorosamente observados quanto aos sinais de toxicidade da fenitoína. Os níveis séricos de fenitoína devem ser monitorados quando o tratamento com isoniazida for introduzido ou descontinuado e os ajustes na dose de fenitoína devem ser feitos de acordo.

Fls 8458
Proc. Nº 023/2023
Ass

Lidocaína: a lidocaína e a fenitoína pertencem à classe dos antiarrítmicos IB. O uso concomitante pode resultar em depressão cardíaca aditiva. Além disso, existem evidências de que a fenitoína possa estimular o metabolismo hepático da lidocaína resultando em uma redução da concentração sérica da lidocaína. O uso combinado deve ser administrado com cautela. O status cardíaco do paciente deve ser monitorado. Se possível, o tratamento concomitante deve ser evitado em pacientes com doença cardíaca conhecida.

Lopinavir: o uso concomitante de fenitoína e lopinavir pode resultar numa redução da concentração plasmática do lopinavir e pode causar redução na concentração da fenitoína no steady-state. Portanto, aconselha-se cautela e monitoramento dos níveis de fenitoína durante a coadministração. O regime posológico de uma dose por dia de lopinavir não deve ser administrado quando o paciente também estiver recebendo fenitoína.

Metotrexato: a administração concomitante de metotrexato e fenitoína reduz a eficácia da fenitoína devido a redução da sua absorção gástrica. Além disso, há um aumento no risco de toxicidade do metotrexato devido ao deslocamento do metotrexato das proteínas plasmáticas pela fenitoína. A concentração de fenitoína deve ser obtida durante e após o tratamento combinado para assegurar uma cobertura anticonvulsivante adequada. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto ao possível aumento do risco de toxicidade do metotrexato (leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidade e ulcerações na mucosa).

Posaconazol: o posaconazol é principalmente metabolizado pela glucuronidação UDP (UDP-G) e pela p-glicoproteína. Também é um inibidor das enzimas CYP3A4. A coadministração com a fenitoína, substrato da CYP3A4 e indutor da UDPG, resultou na redução da concentração de posaconazol e no aumento da concentração de fenitoína. O uso concomitante de fenitoína e posaconazol deve ser evitado a menos que o potencial benefício justifique claramente o potencial risco. Entretanto, se estes fármacos forem coadministrados, os níveis de fenitoína devem ser frequentemente monitorados e deve-se considerar a redução da dose de fenitoína.

Quetiapina: a coadministração de quetiapina e fenitoína reduz a eficácia da quetiapina devido à indução do seu metabolismo pela fenitoína. Pode ser necessário aumentar as doses de quetiapina para manter o controle dos sintomas psicóticos nos pacientes recebendo tratamento combinado. Recomenda-se cautela ao retirar a fenitoína do tratamento ou durante a substituição por outro anticonvulsivante não indutor enzimático.

Salicilatos: altas doses de salicilatos podem deslocar a fenitoína por fixação da proteína plasmática, aumentando assim a concentração da fenitoína livre (ativa) no plasma. Embora a concentração sérica total da fenitoína possa estar reduzida durante o tratamento com salicilatos, a concentração de fenitoína sérica livre parece não ser afetada e, portanto, não há necessidade de alteração da dose na maioria dos pacientes. Altas doses de salicilatos devem ser administradas com cautela a pacientes em tratamento com fenitoína, especialmente se os pacientes parecem propensos à intoxicação.

Sulfonamidas: podem aumentar os riscos de toxicidade da fenitoína uma vez que podem inibir o metabolismo da fenitoína. Pode ser necessária uma redução na dose de fenitoína durante tratamento concomitante.

Tacrolimo: quando estes fármacos são utilizados concomitantemente, os pacientes devem ser monitorados quanto à redução das concentrações plasmáticas do tacrolimo e consequente redução de sua eficácia. Pode ser necessário aumentar as doses de tacrolimo. Além disso, os pacientes devem ser monitorados quanto ao aumento dos níveis de fenitoína e controle das crises epilépticas. O provável mecanismo de ação é o aumento do metabolismo do tacrolimo ou redução do clearance da fenitoína.

Tipranavir: recomenda-se cautela quando a fenitoína for prescrita a pacientes que estejam recebendo tipranavir uma vez que a fenitoína induz o metabolismo mediado pelo CYP3A4 do tipranavir reduzindo suas concentrações plasmáticas.

Voriconazol: a fenitoína, quando administrada concomitantemente com o voriconazol, induz o metabolismo do voriconazol mediado pelo citocromo P450. Além disso, ocorre inibição competitiva do citocromo P450 2C9 pelo voriconazol e pela fenitoína reduzindo o metabolismo da fenitoína. Recomenda-se um monitoramento frequente das concentrações de fenitoína e dos eventos adversos relacionados a fenitoína durante a coadministração. A fenitoína pode ser coadministrada com o voriconazol, se a dose de manutenção do voriconazol for aumentada de

Fls 8459
Proc. Nº 023/2023
Ass

4 mg/kg para 5 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas, ou de 200 mg para 400 mg por via oral a cada 12 horas (100 mg para 200 mg oral a cada 12 horas em pacientes com menos de 40 kg).

- medicamento - planta medicinal
Erva de São João: a administração concomitante de fenitoína e Erva de São João reduz a eficácia da fenitoína devido a indução do citocromo P450 3A4 pela Erva de São João. Esta interação não foi reportada clinicamente e é baseada na interação da Erva de São João com outros fármacos metabolizados pela mesma via. O uso concomitante deve ser evitado. Caso o paciente continue o tratamento com Erva de São João durante terapia com a fenitoína, ele deve tomá-la de uma fonte confiável que assegure uma quantidade estável de ingrediente ativo. Além disso, os níveis de fenitoína devem ser monitorados e estabilizados e os sintomas de ausência de eficácia (aumento de crises epilépticas) devem ser cuidadosamente monitorados. Se o paciente descontinuar o uso da Erva de São João, pode ser necessário reduzir a dose da fenitoína e os sintomas de toxicidade da fenitoína (nistagmo, ataxia, disartria, hiperreflexia, depressão no SNC, alteração do status mental e alucinação) devem ser monitorados.

- medicamento - substância química
Etanol: a ingestão aguda de álcool pode aumentar as concentrações plasmáticas de fenitoína, enquanto que seu uso crônico pode diminuí-las. Os pacientes epilépticos que fazem uso crônico do álcool devem ser rigorosamente observados quanto ao decréscimo dos efeitos anticonvulsivantes. É necessário um acompanhamento rotineiro da concentração plasmática da fenitoína.

- medicamento – alimento
Interações entre Preparações Nutricionais/Alimentação Enteral: relatos da literatura sugerem que pacientes que receberam preparações nutricionais enteral e/ou equivalentes de suplementos nutricionais têm níveis plasmáticos de fenitoína menores que os esperados. Portanto, sugere-se que **Fenital®** não seja administrado concomitantemente com preparação nutricional enteral. Nestes pacientes, pode ser necessária a monitoração mais frequente dos níveis séricos de fenitoína.

- medicamento – exame laboratorial
Interações com Testes Laboratoriais: a fenitoína pode causar diminuição dos níveis séricos de T4. Também pode produzir valores menores que os normais para teste de metirapona ou dexametasona. A fenitoína pode causar níveis séricos aumentados de glicose, fosfatase alcalina e gama glutamil transpeptidase.

Deve-se ter cautela quando métodos imunoanalíticos forem utilizados para mensurar as concentrações plasmáticas de fenitoína.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento
Fenital® deve ser armazenado em sua embalagem original, e conservado à temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegido da luz.

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

Aspectos físicos / Características organolépticas
Fenital® apresenta-se como uma 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

Fls 8460
Proc. Nº 023/2023
Ass

Quando for necessário efeito imediato, como nos controles de uma crise aguda e no estado de mal epiléptico, recomenda-se a forma injetável, preferencialmente pela via intravenosa. A interrupção do tratamento deve ser feita de forma gradual (vide **Precauções e advertências**).

As recomendações para administração devem ser seguidas e cada injeção ou infusão intravenosa de fenitoína deve ser precedida e seguida de uma injeção de solução salina estéril através da mesma agulha ou catéter para evitar irritação venosa local devido à alcalinidade da solução (vide **Advertências e precauções**).

Instruções para administração de Fenital® injetável
Não é recomendada a adição da solução injetável de **Fenital®** a soluções para infusão intravenosa devido à sua baixa solubilidade e à consequente possibilidade de precipitação. Entretanto, alguns médicos sugerem que a infusão intravenosa seja razoável em diluição compatível, como forma de se evitar alguns efeitos adversos relacionados à aplicação intravenosa direta. A fenitoína é mais estável em soluções salinas, portanto, as soluções de cloreto de sódio 0,9% devem ser a escolha no caso da necessidade de diluição do medicamento. As diluições com soluções glicosadas normalmente precipitam o produto e não estão indicadas.

A infusão deve ser realizada por curtos períodos utilizando filtro de 0,22 micras (utilizado entre o equipo e o paciente, para retirar os cristais que possivelmente tenham se formado em consequência de precipitação).

Segue abaixo a posologia de **Fenital®** por indicação terapêutica:

Uso adulto:
-Crises convulsivas durante ou após neurocirurgia: tratamento e profilaxia: 100 - 200mg IM a cada 4 horas durante a cirurgia com continuidade no período pós-operatório. Dose usual de manutenção de 300 a 400 mg/dia (dose máxima de 600 mg/dia).

- Crises convulsivas, crises tônico-clônicas generalizadas e crise parcial complexa (lobo psicomotor e temporal): 100 mg três vezes ao dia, dose de manutenção usual de 300 – 400 mg/dia (dose máxima de 600 mg/dia).

- Estado de mal epiléptico: dose de ataque de 10 – 15 mg/kg IV (não exceder 50 mg/min), seguido por dose de manutenção de 100 mg por via oral ou intravenosa a cada 6 a 8 horas.

Uso em crianças:
Crianças com mais de 6 anos e adolescentes podem necessitar da dose mínima de adulto (300 mg/dia).
A administração intramuscular (IM) não está recomendada em crianças.

- Crises convulsivas durante ou após neurocirurgia: tratamento e profilaxia: 5 mg/kg/dia divididos igualmente em duas ou três administrações, até um máximo de 300 mg/dia; a dose de manutenção usual é de 4 a 8 mg/kg/dia; Crianças com mais de 6 anos podem necessitar da dose mínima de adulto (300 mg/dia).

- Crises convulsivas, crises tônico-clônicas generalizadas e crise parcial complexa (lobo psicomotor e temporal): 5 mg/kg/dia divididos igualmente em duas ou três administrações, até um máximo de 300 mg/dia; a dose de manutenção usual é de 4 a 8 mg/kg/dia; Crianças com mais de 6 anos podem necessitar da dose mínima de adulto (300 mg/dia).

- Estado de mal epiléptico: dose de ataque de 10 – 15 mg/kg por via intravenosa (não exceder 1 a 3 mg/kg/dia).

Populações especiais
- Pacientes idosos: inicialmente 3 mg/kg/dia em doses divididas; a dose deve ser ajustada de acordo com as concentrações séricas de hidantoína e de acordo com a resposta do paciente.

- Hipoalbuminemia: (concentração de fenitoína normalizada em pacientes hipoalbuminêmicos) concentração de fenitoína sérica normal em pacientes não hipoalbuminêmicos = concentração de fenitoína sérica observada em pacientes hipoalbuminêmicos, dividido por 0,25 vezes a concentração de albumina mais 0,1.

Fls 8461
Proc. Nº 023/2023
Ass

- **Pacientes com doença hepática**: pode haver um aumento da concentração de fenitoína livre em pacientes com insuficiência hepática; a análise das concentrações de fenitoína livre pode ser útil nestes pacientes.

- **Pacientes obesos**: a dose de ataque intravenosa deve ser calculada com base no peso corpóreo ideal mais 1,33 vezes o excesso de peso com relação ao peso ideal, considerando que a fenitoína é preferencialmente distribuída em gordura.

- **Gravidez:** as necessidades de fenitoína são maiores durante a gravidez, requerendo um aumento na dose em algumas pacientes. Após o parto, a dose deve ser reduzida para evitar toxicidade.

- **Pacientes com insuficiência renal**: pode haver um aumento da concentração de fenitoína livre em pacientes com doença renal; a análise das concentrações de fenitoína livre pode ser útil nestes pacientes.

O *clearance* da fenitoína tende a diminuir com o aumento da idade. Portanto, pacientes idosos podem requerer doses menores.

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

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)

Sistema Nervoso Central: as manifestações mais comuns observadas com o uso de fenitoína estão relacionadas a este sistema e são normalmente relacionadas à dose. Estas incluem nistagmo, ataxia, dificuldade na fala, redução na coordenação e confusão mental. Foram também observadas vertigem, insônia, nervosismo transitório, contração motora e cefaleia. Foram também relatados raros casos de discinesia induzida por fenitoína, incluindo coreia, distonia, tremor e asterixe, similares àqueles induzidos pela fenotiazina e outros fármacos neurolépticos.

Polineuropatia periférica predominantemente sensorial foi observada nos pacientes recebendo tratamento a longo prazo com a fenitoína.

Distúrbios cognitivos tais como comprometimento da memória, amnésia, distúrbios de atenção e afasia.

Sistema gastrintestinal: náusea, vômitos, constipação, hepatite tóxica e dano hepático e hiperplasia gengival.

Sistema tegumentar: manifestações dermatológicas algumas vezes acompanhadas de febre incluíram rash morbiliforme e escarlatiniforme. O rash morbiliforme (semelhante ao sarampo) é o mais comum; outros tipos de dermatites são observados mais raramente. Outras formas mais graves que podem ser fatais incluíram dermatite bolhosa, esfoliativa ou purpúrica, lúpus eritematoso, Síndrome de Stevens-Jonhson e necrólise epidérmica tóxica (vide **Advertências e precauções**).

Sistema hemopoiético: complicações hemopoiéticas, algumas fatais, foram ocasionalmente relatadas em associação com a administração de fenitoína. Estas incluíram trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitose e pancitopenia com ou sem supressão da medula óssea. Embora tenham ocorrido macrocitose e anemia megaloblástica, estas condições correspondem geralmente à terapia com ácido fólico. Foram relatados casos de linfadenopatia incluindo hiperplasia de nódulo linfático benigno, pseudolinfoma, linfoma e doença de Hodgkin (vide **Advertências e Precauções**) e DRESS (Reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos) (vide **Advertências e Precauções**).

Sistema do tecido conectivo e musculoesquelético: acentuação das características faciais, aumento dos lábios, hiperplasia gengival, hipertricose e doença de Peyronie. Edema, descoloração e dor que ocorrem no local da

Fls 8462
Proc. Nº 023/2023
Ass

injeção (descrito como "Síndrome da luva roxa") (vide **Posologia e modo de usar** e **Advertências e Precauções**). Osteopenia, osteoporose, fraturas e diminuição da densidade óssea, em pacientes em tratamento de longo prazo com **Fenital®**.

Sistema Cardiovascular: a rápida administração intravenosa de fenitoína pode resultar em hipotensão, bradicardia e outras disritmias (isto pode estar relacionado ao diluente propilenoglicol).

Sistema Imunológico: síndrome de hipersensibilidade (no qual se pode incluir, mas não se limitar aos sintomas tais como artralgia, eosinofilia, febre, disfunção hepática, linfadenopatia ou rash), lúpus eritematoso sistêmico, anormalidades de imunoglobulinas.

A incidência dos eventos adversos tendem a aumentar tanto em função do aumento da dose quanto do aumento da velocidade de infusão.

Os eventos clínicos adversos mais importantes causados pela administração intravenosa de fenitoína sódica são colapso cardiovascular e/ ou depressão do sistema nervoso central. Hipotensão pode ocorrer se o fármaco for administrado rapidamente pela via intravenosa.

Os eventos adversos clínicos mais comumente observados com o uso de fenitoína sódica em estudos clínicos foram: nistagmo, vertigem, prurido, parestesia, cefaleia, sonolência e ataxia. Com duas exceções, estes eventos são comumente associados à administração intravenosa da fenitoína. Parestesia e prurido, entretanto, foram muito mais frequentemente associados à administração intravenosa do que com a administração intramuscular de fenitoína sódica. Estas sensações, geralmente descritas como prurido, queimaduras ou formigamento não foram normalmente observadas no local da infusão. O local do desconforto variou, sendo a virilha mencionada mais frequentemente como o local envolvido.

Parestesia e prurido foram eventos transitórios que ocorreram dentro de alguns minutos após o início da infusão e que geralmente desapareceram 10 minutos após a infusão de fenitoína sódica solução injetável. Alguns pacientes apresentaram sintomas durante horas. Estes eventos não aumentaram em gravidade com a administração repetida.

Eventos adversos ou alterações clínicas laboratoriais concomitantes sugerindo processo alérgico não foram observados.

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

10. SUPERDOSE

A dose letal em pacientes pediátricos, ainda não é conhecida.

A dose letal em adultos é estimada em 2 a 5 g. Os sintomas iniciais são: nistagmo, ataxia e disartria. Outros sinais são: tremor, hiperreflexia, letargia, fala arrastada, náuseas, vômitos. O paciente pode tornar-se comatoso e hipotensivo. A morte ocorre em decorrência da depressão respiratória e circulatória.

Existem variações acentuadas entre os indivíduos em relação aos níveis séricos de fenitoína em que pode ocorrer toxicidade. O nistagmo na visão lateral geralmente ocorre com níveis de 20 mcg/mL, ataxia com 30 mcg/mL, disartria e letargia ocorrem quando a concentração sérica é superior a 40 mcg/mL, porém uma concentração de até 50 mcg/mL foi relatada como isenta de evidências de toxicidade. Foram ingeridas doses 25 vezes maiores que a dose terapêutica, produzindo uma concentração sérica superior a 100 mcg/mL, com recuperação completa.

O tratamento não é específico já que não existe um antídoto conhecido.

O funcionamento adequado dos sistemas respiratório e circulatório deve ser cuidadosamente monitorado e, se necessário, deverão ser instituídas medidas de suporte adequadas.

Fls 8463
Proc. Nº 023/2023
Ass

Se o reflexo de vômito estiver ausente, as vias aéreas devem ser mantidas desobstruídas. Pode ser necessário o uso de oxigênio, vasopressores e ventilação assistida para depressões do SNC, respiratória e cardiovascular.

Finalmente, pode-se considerar o uso da hemodiálise uma vez que a fenitoína não é completamente ligada às proteínas plasmáticas.

Transfusões sanguíneas totais têm sido utilizadas no tratamento de intoxicações severas em pacientes pediátricos.

Na superdosagem aguda, deve-se considerar a possibilidade da presença de outros depressores do SNC, incluindo o álcool.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS Nº 1.0298.0015

Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº10.446

Registrado por:
CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP
CNPJ: 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

Fabricado por:
CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Avenida Nossa Senhora da Assunção, 574 – Butantã – São Paulo/SP

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918

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

Fls 8464
Proc. Nº 023/2023
Ass



LUVA CIRÚRGICA ESTÉRIL LÁTEX | COM PÓ

Feita em látex de borracha 100% natural*, é texturizada na palma da mão, anatômica, estéril, de cor natural, possui punho com acabamento enrolado e pó de amido de milho bioabsorvível. Esterilizada por GAMA, é indicada para procedimentos cirúrgicos, proporciona uma barreira de proteção contra contaminação, é descartável e de uso único.

Tamanhos Disponíveis	Aplicação
6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5	

*Contém látex natural. Pode causar alergia.

LUVA PARA PROCEDIMENTO NÃO CIRÚRGICO LÁTEX | COM PÓ

Feita em látex de borracha 100% natural*, é lisa, ambidestra, não estéril, de cor natural, possui punho com acabamento enrolado e pó de amido de milho bioabsorvível. Indicada para procedimentos não cirúrgicos, proporciona uma barreira de proteção contra contaminação, é descartável e de uso único.

Tamanhos Disponíveis	Aplicação
PP P M G	

*Contém látex natural. Pode causar alergia.





LUVA PARA PROCEDIMENTO NÃO CIRÚRGICO LÁTEX | SEM PÓ

Feita em látex de borracha 100% natural*, é lisa, ambidestra, não estéril, de cor natural e possui punho com acabamento enrolado. Indicada para procedimentos não cirúrgicos, proporciona uma barreira de proteção contra contaminação, é descartável e de uso único.

Tamanhos Disponíveis	Aplicação
PP P M G	

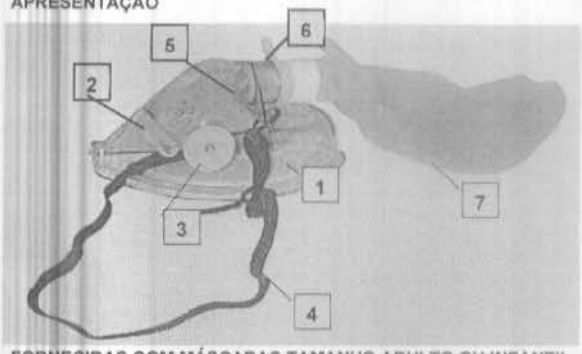
*Contém látex natural. Pode causar alergia.

Unitec Indústria e Comércio de Aparelhos Hospitalares Ltda.
Rua Engº Armando de Arruda Pereira, 1293
CEP 04309-010 - Jabaquara - São Paulo - SP
Telefone: 11 5011-9291 – Fax: 11 50117725
www.unitec-hospitalar.com.br
e-mail: unitec@unitec-hospitalar.com.br

Fls 8465
Proc. Nº 023/2023
ASS

MÁSCARA PARA OXIGENAÇÃO ALTA CONCENTRAÇÃO COM RESERVATÓRIO

1- APRESENTAÇÃO



FORNECIDAS COM MÁSCARAS TAMANHO ADULTO OU INFANTIL

Ref	Descrição do Modelo Comercial
MC051	Máscara p/ Oxigenação c/ alta concentração com reservatório - Adulto
MC052	Máscara P/ Oxigenação c/ alta concentração com reservatório - Infantil

Item	Descrição dos Componentes	
1	Máscara para oxigenação	Tamanho Adulto
		Tamanho Infantil
2	Clip nasal	
3	Membrana de exalação de gás	
4	Fita elástica	
5	Válvula unidirecional	
6	Bico para Extensão de PVC de 2,0m	
7	Balão reservatório de PVC	

2- INDICAÇÃO DE USO/ FINALIDADE

Indicado para oxigenoterapia, visando a administração de oxigênio suplementar, com o objetivo de aumentar ou manter a saturação de oxigênio acima de 90%, corrigindo assim os danos causados pela hipoxemia (baixa concentração de oxigênio no sangue arterial). Finalidade: Administrar oxigênio com altas concentrações ao paciente.

3- PRINCÍPIO DE FUNCIONAMENTO

A máscara para oxigenação com alta concentração possui um balão reservatório que se conecta a uma fonte de oxigênio, através de uma extensão de PVC. A máscara conectada ao balão ajusta-se a face do paciente através de uma fita elástica e possui uma válvula unidirecional que impede que o ar expirado pelo paciente retorne ao balão contendo oxigênio, por esse motivo é considerada como máscara de não reinalação. Possui em cada lateral uma válvula com membrana de vedação que permite exalação do ar expirado pelo paciente e fecha na inspiração impedindo a inalação do ar ambiente, permitindo um fornecimento de oxigênio de alta concentração acima de 90% proveniente do balão.

4- ADVERTÊNCIAS

a) **Produto de <u>USO ÚNICO</u> e deve ser descartado após conclusão do procedimento.**
b) O produto deve ser manipulado por profissionais qualificados e devidamente treinados seguindo a prescrição médica.
c) O paciente tem que ser constantemente monitorado a fim de verificar sinais vitais como: frequência respiratória e cardíaca, saturação de oxigênio no sangue e outros sinais vitais conforme procedimentos médicos estabelecidos.
d) Em caso de vômitos a máscara deve ser retirada. Em caso de continuidade do procedimento, substituir a máscara
e) Não use óleo, graxa ou outras substâncias com base em hidrocarbonetos em qualquer parte da máscara, pois em contato com oxigênio concentrado pode provocar combustão e/ou causar explosões.

<u>Enquanto o produto for utilizado o paciente deverá ser monitorado, pois, esse sistema não permite entrada de ar ambiente através da máscara, inclusive a condução do oxigênio à máscara!</u>

5- PRECAUÇÕES

a) Verificar se o encaixe da máscara no rosto do paciente está adequado para evitar vazamentos e redução do volume e concentração de oxigênio necessário para atendimento do paciente.
b) A máscara deve se posicionada de modo que a botão reservatório não sofra dobras, evitando a sua perfeita insuflação.
c) Não utilize o equipamento caso haja dobras, fissuras ou rachaduras nas partes plásticas que possam provocar vazamentos ou obstruções.
d) A não observação das Advertências e Precauções será considerada como uso indevido do produto.

6- CUIDADOS ESPECIAIS

<u>VAZAMENTO DE GÁS</u>

- ✓ Certifique-se que os componentes estejam devidamente encaixados para evitar vazamentos e comprometer a administração de oxigênio ao paciente.
- ✓ Manuseio com cuidado a fim de evitar danos ou provocar furos/rasgos no reservatório. Evitar contato com objetos perfurocortantes.

<u>PRODUTO SEM VAZÃO DE GÁS</u>

Verifique se não há problemas na rede de distribuição de gás ou se há necessidade de substituir o cilindro de gás.

<u>OBSTRUÇÃO PARCIAL OU TOTAL</u>

Verifique se o tubo está colabado (com dobras) que provoque a obstrução total ou parcial do gás

<u>MEMBRANA DA VÁLVULA DE EXALAÇÃO DE GÁS</u>

Verifique se as membranas nas laterais da máscara estão abrindo (a cada expiração) e fechando (a cada inspiração).

7- CONTRA INDICAÇÕES E EFEITOS ADVERSOS

Cabe aos profissionais da saúde devidamente qualificados avaliar as eventuais contra indicações e efeitos adversos associados ao uso de gases medicinais para cada tipo de finalidade, conforme previsto na literatura médica.

8- MODO DE USO DO PRODUTO

a) Conectar a extensão de PVC na fonte de oxigênio.
b) Conecte a outra extremidade da extensão no duto de entrada de gás do conector do reservatório previamente acoplado na máscara.
c) Verificar se o reservatório insufla.
d) Colocar a máscara no rosto do paciente cobrindo tanto a boca e o nariz. Ajuste a máscara no nariz, utilizando o clip nasal na parte superior.
e) Passar fita elástica pela cabeça do paciente mantendo acima das orelhas.
f) Ajustar a tensão da fita elástica para fixar a máscara no rosto do paciente, se necessário desatar a ponta da fita da máscara e ajustar comprimento de modo a não provocar desconforto ao paciente.
g) Verificar se ao inspirar ocorre a passagem do oxigênio do reservatório para a máscara (a membrana da válvula unidirecional sobe) e se as membranas das válvulas de exalação nas laterais da máscara se fecham. Quando ocorre a expiração, a membrana da válvula unidirecional desce impedindo a passagem do ar expirado para o reservatório e simultaneamente as membranas das válvulas de exalação nas laterais da máscara abrem-se, permitindo o escape do ar expirado para o ambiente.
h) Observar a repetição da sequência citada acima.

9- ESTERILIZAÇÃO

AS MÁSCARAS SÃO FORNECIDAS EM ESTADO **NÃO-ESTÉRIL.**

<u>Obs.: A critério de cada cliente, as máscaras podem ser esterilizadas por Óxido de Etileno (ETO).</u>

<u>ATENÇÃO: NÃO ESTERILIZAR O PRODUTO EM AUTOCLAVES. PRODUTO TERMOSENSÍVEL</u>

ATENÇÃO: PRODUTO DE USO ÚNICO – NÃO RESTERILIZAR!

10- ARMAZENAMENTO

Armazenar as máscaras em locais fechados, com temperatura que não exceda os limites de -5° à +55°C e com umidade relativa inferior a 90%. Manter a embalagem fechada e evitar exposição à luz solar, poeira e contato com liquido e/ou produtos químicos.

11- DESCRIÇÃO DO TERMO DE GARANTIA

A Unitec Indústria e Comércio de Aparelhos Hospitalares Ltda, CNPJ:50.328.590/0001-54, situada na Avenida Engenheiro Armando de Arruda Pereira n° 1293, Jabaquara, São Paulo– SP, C.E.P.: 04309-010, certifica a garantia de 01 (um) ano (a contar da data de emissão da nota fiscal) contra defeitos de fabricação e assistência técnica permanente.

Os serviços de assistência técnica ou manutenção deverão ser confiados exclusivamente à Assistência Técnica Unitec.

<u>NÃO ENCAMINHAR OS PRODUTOS ANTES DE ENTRAR EM CONTATO COM NOSSA ASSISTÊNCIA TÉCNICA PARA RECEBER INSTRUÇÕES PARA ENVIO.</u>

Estão excluídos da garantia danos causados por uso inadequado do produto e demais danos provenientes das não observâncias das recomendações de fábrica.

Os consertos e/ou trocas de eventuais peças que apresentarem defeitos de fabricação efetuar-se-ão mediante a entrega das mesmas em nossa fábrica ou Assistência Técnica Autorizada.

ATENÇÃO: PARA EVITAR RISCOS À SAÚDE DE NOSSOS COLABORADORES, NÃO SERÃO ACEITOS PRODUTOS QUE NÃO ESTEJAM DEVIDAMENTE LIMPOS E DESINFECTADOS

PRODUTO COM CADASTRO NA ANVISA Nº 10432300028

<u>FORNECIDO EM ESTADO NÃO ESTERIL</u>

Fls 8466
Proc. Nº 023/2023
TEUTO

fenobarbital

Comprimido 100mg

Fls 8467
Proc. Nº 023/2023
Ass
TEUTO

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

fenobarbital

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Comprimido 100mg
Embalagens contendo 20, 30 e 100 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:
fenobarbital.....100mg
Excipiente q.s.p.....1 comprimido
Excipientes: lactose monoidratada, amido, croscarmelose sódica, talco, estearato de magnésio e água de osmose reversa.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O fenobarbital, princípio ativo deste medicamento, é um barbitúrico com propriedades anticonvulsivantes, devido à sua capacidade de elevar o limiar de convulsão.
Este é um medicamento que age no sistema nervoso central, utilizado para prevenir o aparecimento de convulsões em indivíduos com epilepsia ou crises convulsivas de outras origens.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de fenobarbital no controle da epilepsia foi confirmada no estudo de Ismael S. envolvendo 117 pacientes com 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 publicou também um estudo com baixas doses de fenobarbital para comprovar sua eficácia no tratamento da epilepsia. O tempo de observação variou de 5 a 13 meses, com média de idade entre homens e mulheres, de 27 a 28 anos. O resultado apresentado se resume em baixas doses de fenobarbital para crianças e adultos como sendo eficazes na prevenção da epilepsia.
Wang W. Z. et al. publicaram estudo comprovando a eficácia de fenobarbital envolvendo 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.

Fls 8468
Proc. Nº 023/2023
Ass

Referências bibliográficas
1-Ismael S., Paediatrica Indonesiana 30: 97 – 110. 1990.
2-K. Nimaga et al. Bulletin of the World Health Organization 2002, 80 (7).
3-Wang W. Z. et al. Neurology. The lancet Vol 5 January 2006.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O princípio ativo deste medicamento é o fenobarbital, um barbitúrico utilizado como medicamento anticonvulsivante e sedativo.

Características Farmacocinéticas

Absorção

Aproximadamente 80% da dose de fenobarbital administrada é absorvida pelo trato gastrintestinal. A concentração plasmática máxima ocorre dentro de aproximadamente 8 horas em adultos e 4 horas em crianças.

Distribuição

Em crianças, a ligação do fenobarbital às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 60%, enquanto em adultos, a ligação do fenobarbital às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 50%.

Metabolismo

É metabolizado no fígado em um derivado hidroxilado inativo, que é em seguida glicuroconjugado ou sulfoconjugado.

Eliminação

É excretado pelos rins na forma inalterada (principalmente se a urina é alcalina).

Em crianças, a meia-vida plasmática é de 40 a 70 horas, enquanto que em adultos é de 50 a 140 horas, sendo ligeiramente maior em pacientes idosos e em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

O fenobarbital é distribuído através de todo o organismo, particularmente no cérebro devido à sua lipossolubilidade.

Atravessa a barreira placentária e é excretado no leite materno.

População especial

Idosos

A meia-vida plasmática é aumentada em indivíduos idosos.

Deficiência hepática

A meia-vida plasmática aumenta com insuficiência hepática.

Deficiência renal

A meia-vida plasmática é aumentada em pacientes com insuficiência renal.

Crianças do sexo feminino (até a menarca), mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil e mulheres grávidas

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 (vide "Advertências e Precauções" e "Gravidez e Lactação").

4. CONTRAINDICAÇÕES

Contraindicações absolutas de fenobarbital:

-porfiria;
-hipersensibilidade conhecida aos barbitúricos;
-insuficiência respiratória severa;

Fls 8469
Proc. Nº 023/2023
Ass

-em mulheres grávidas, mulheres e crianças do sexo feminino com potencial para engravidar (vide "Advertências e Precauções");
-insuficiência hepática e renal graves;
-uso de saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir e sofosbuvir (vide "Interações Medicamentosas").

Contraindicações relativas do fenobarbital:
-uso de álcool, estrógenos e progestogênio utilizados como contraceptivos: vide "Interações Medicamentosas";
-uso durante a lactação: vide "Gravidez e lactação".

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência respiratória severa, insuficiência hepática ou renal graves, pacientes com porfiria e por mulheres durante a lactação.

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 (vide "Contraindicações" e "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 uma interação farmacocinética com esta medicação concomitante, toxicidade ou superdose. Não existe nenhuma outra explicação para isto além da reação paradoxal.

-O tratamento prolongado com fenobarbital (100mg 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.

Fls 8470
Proc. Nº 023/2023
Ass.

-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.

Gravidez e lactação

Gravidez

O fenobarbital é contraindicado em mulheres grávidas, mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil (vide "Contraindicações").

As gestantes epilépticas devem procurar um médico especialista assim que houver a suspeita da gravidez, para a devida adequação do tratamento.

Risco associado com convulsões

A interrupção abrupta do tratamento anticonvulsivante em mulheres grávidas pode causar agravamento da doença com consequências nocivas ao feto.

Riscos associados ao fenobarbital

O fenobarbital atravessa a placenta. As concentrações materna e neonatal são semelhantes.

Em animais: os estudos em animais (dados da literatura) demonstraram toxicidade reprodutiva em roedores.

Malformações congênitas

Em humanos: dados disponíveis demonstram que fenobarbital em monoterapia e politerapia com outras drogas antiepiléticas estão associadas a um aumento do risco de malformações congênitas maiores, incluindo fenda labial e palatina e malformações cardiovasculares. Outras malformações envolvendo vários sistemas corporais incluindo casos de 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 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

Fls 8471
Proc. Nº 023/2023
Ass.

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 utero à fenobarbital em politerapia combinada com carbamazepina e valproato em comparação com controles (mulheres epilépticas não expostas ou população em geral).
Não há evidências de que o risco seja dependente da dose.
O período gestacional exato de risco para esses efeitos é incerto e a possibilidade de um risco durante toda a gravidez não pode ser excluída.

Considerando os dados acima

O especialista prescritor deve reavaliar a necessidade da terapia com 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 20mg/dia de vitamina K_1 na mãe, no mês anterior ao parto, e a prescrição de suplementos apropriados de 1 a 10mg de vitamina K_1 por via IV ao neonato logo após o nascimento, parecem ser medidas efetivas nesta condição.
-raramente, síndrome de abstinência moderada (movimentos anormais, sucção ineficiente); distúrbios do metabolismo do fósforo e do cálcio e da mineralização óssea.

Lactação

Não recomendada (vide "Contraindicações"). Sedação potencial pode levar a defeitos de sucção que, por sua vez, podem causar um baixo ganho de peso no período imediatamente após o nascimento.

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

Fls 8472
Proc. Nº 0234/2023
Ass.

Os pacientes, particularmente os motoristas e as pessoas que operam máquinas, devem estar atentos aos riscos de sonolência e tontura associados com esta medicação.
Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem ser prejudicadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacodinâmicas:
-álcool: o efeito sedativo do fenobarbital é potencializado pelo álcool. Dirigir ou operar máquinas pode ser perigoso considerando-se as alterações no estado de alerta. A ingestão de bebida alcoólica e medicamentos que contenham álcool como excipiente deve ser evitada.
-antidepressivo imipramina: o antidepressivo imipramina pode promover crises convulsivas generalizadas. O monitoramento clínico deve ser realizado e, se necessário, a dose do anticonvulsivante deve ser aumentada.
-metadona: aumento do risco de depressão respiratória que pode ser fatal em caso de superdose. Além disso, ocorre redução das concentrações plasmáticas de metadona com possível início de síndrome de abstinência devido ao aumento do metabolismo hepático. Deve ser realizado um monitoramento clínico regular e a dose de metadona deve ser ajustada.
-outros depressores do sistema nervoso central: derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição), benzodiazepínicos, outros ansiolíticos não benzodiazepínicos (carbamatos, captodiama, etifoxina), hipnóticos, antidepressores sedativos, neurolépticos, antagonistas do receptor histamínico H1 sedativos, anti-hipertensivos centrais, baclofeno, talomida: pode ocorrer exacerbação dos efeitos depressores do SNC, com sérias consequências, especialmente sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.
-metotrexato: pode ocorrer aumento da toxicidade hematológica devido à inibição cumulativa da di-hidrofolato redutase.
-derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição), benzodiazepínicos: aumento do risco de depressão respiratória, o que é potencialmente fatal no caso de superdose.
Efeito do 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 (vide "Contraindicações"):
-saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir, sofosbuvir: possível redução na eficácia.
Associações que requerem precauções, acompanhamento clínico e/ou ajuste do fármaco durante e após a descontinuação do fenobarbital:
-ifosfamida: possível agravamento da neurotoxicidade.
-anticoagulantes orais: eficácia reduzida. O tempo de protrombina deve ser verificado com mais frequência e o RNI deve ser monitorado. A dose do anticoagulante oral deve ser ajustada durante o tratamento com fenobarbital e por 8 dias após a interrupção do tratamento.
-inibidor de protease: a coadministração com amprenavir, indinavir, nelfinavir pode reduzir a eficácia antiprotease.
-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

Fls 8473
Proc. Nº 023/2023
Ass

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 de hormônio tireoidiano deve ser ajustada durante a coadministração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital.
-hidroquinidina, quinidina: redução da eficácia antiarrítmica. Devem ser realizados monitoramento clínico e eletrocardiograma e, a concentração plasmática da quinidina deve ser analisada. Se necessário, a dose de quinidina deve ser ajustada durante a coadministração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital.
-itraconazol: redução da eficácia do itraconazol.
-montelucaste: possível redução da eficácia de montelucaste.
-teofilina (base e sais) e aminofilina: redução da atividade da teofilina.
-zidovudina (por extrapolação da interação com a rifampicina): possível redução da eficácia da zidovudina.
-estrógenos e progestágenos (não como contraceptivos hormonais): redução da eficácia dos estrógenos/progestágenos.

Outras associações que devem ser levadas em consideração:
-estrógenos e progestágenos (utilizados como contraceptivos hormonais): ocorre redução do efeito contraceptivo esperado.
O fenobarbital é contraindicado em mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil (vide "Contraindicações").
-ritonavir, simeprevir, dolutegravir: possível redução da eficácia antiprotease.
-medicamentos anticancerígenos: o uso concomitante de fenobarbital e medicamentos anticancerígenos metabolizados através das enzimas (Citocromo P-450 e UDP glicosil-transferases), pode levar a um risco de menor exposição dos medicamentos anticancerígenos.
-antiepilépticos: lamotrigina. O uso concomitante de fenobarbital e lamotrigina podem levar à diminuição da eficácia e à toxicidade do sangue, como leucopenia e trombocitopenia.
-alprenolol, metoprolol e propranolol (betabloqueadores): redução das concentrações plasmáticas destes betabloqueadores, acompanhado pela diminuição da eficácia clínica (devido ao aumento do metabolismo hepático). Isto deve ser levado em consideração no caso da administração destes betabloqueadores, uma vez que eles são principalmente eliminados através da biotransformação hepática.
-carbamazepina: redução gradual da concentração plasmática da carbamazepina e de seus metabólitos ativos, sem alteração aparente em sua eficácia anticonvulsivante. Isto deve ser levado em consideração principalmente quando houver a interpretação das concentrações plasmáticas.

Fls 8474
Proc. Nº 023/2023
Ass

-procarbazina: aumento da incidência de reações de hipersensibilidade (hipereosinofilia, rash) causado pelo aumento do metabolismo da procarbazina.
-amitriptilina/amitriptilinóxido: possível redução dos níveis plasmáticos de amitriptilina/amitriptilinóxido.
-antitrombóticos, como apixabana, ticagrelor: possível diminuição da eficácia.

Efeito de outros medicamentos sobre 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 valproico: aumenta as concentrações plasmáticas de fenobarbital com sinais de superdose como resultado da inibição do metabolismo hepático, especialmente em crianças. Além disso, o fenobarbital reduz as concentrações plasmáticas de ácido valproico e aumenta os metabólitos do ácido valproico e os níveis de amônio devido a uma estimulação do metabolismo hepático pelo fenobarbital. Recomenda-se o monitoramento clínico e, assim que os sinais de sedação aparecerem, a dose de fenobarbital deve ser reduzida. As concentrações plasmáticas dos dois agentes anticonvulsivantes devem ser monitoradas. Portanto, os pacientes tratados com estes dois medicamentos devem ser cuidadosamente monitorados para sinais de hiperamonemia.
-felbamato: redução das concentrações plasmáticas e da eficácia do felbamato e aumento das concentrações plasmáticas do fenobarbital com risco de superdose. Os parâmetros clínicos e as concentrações plasmáticas do fenobarbital devem ser monitorados. Quando necessário, a dose deve ser ajustada.
-progabida: possível aumento da concentração plasmática de fenobarbital. Provável redução da concentração plasmática da progabida (não documentado). Neste caso recomenda-se monitoramento clínico e a concentração plasmática do fenobarbital deve ser analisada. Se necessário, a dose deve ser ajustada.
-fenitoína: em pacientes já tratados com fenobarbital, a associação com a fenitoína aumenta a concentração plasmática do fenobarbital e pode levar a sintomas de toxicidade (inibição competitiva do metabolismo). Podem ocorrer alterações imprevisíveis em pacientes já tratados com fenobarbital quando combinado com a fenitoína:
-os níveis plasmáticos da fenitoína são frequentemente reduzidos (aumento do metabolismo) sem que esta redução afete adversamente a atividade anticonvulsivante. Após interrupção do tratamento com fenobarbital, podem aparecer efeitos tóxicos da fenitoína.
-em alguns casos, a concentração plasmática da fenitoína pode aumentar (inibição competitiva no metabolismo).
-cenobamato: o uso concomitante de cenobamato e fenobarbital pode aumentar a exposição do fenobarbital. Uma redução na dose de fenobarbital deve ser considerada quando usado concomitantemente com cenobamato.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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.

Fls 8475
Proc. Nº 023/2023
Ass

Características físicas e organolépticas: Comprimido circular plano com vinco 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

Adulto: 2 a 3mg/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 130µmol/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 (vide "Gravidez e lactação").
Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático
-Desconhecida: pancitopenia, anemia aplástica, agranulocitose, deficiência de ácido fólico, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia.
Distúrbios Psiquiátricos
-Comum: comportamento anormal, como agitação e agressividade;
-Incomum: distúrbios do humor, distúrbios do sono/insônia;
-Desconhecida: dependência.
Distúrbios no Sistema Nervoso
-Comum: sonolência no início do dia (dificuldade em acordar e, às vezes, dificuldade para falar); distúrbios cognitivos, comprometimento da memória;
-Incomum: coordenação anormal e distúrbio do equilíbrio;
-Rara: distúrbio de atenção;
-Desconhecida: amnésia, discinesia.
Distúrbios Gastrintestinais
-Comum: náusea, vômito.
Distúrbios Hepatobiliares
-Comum: aumento da gama-glutamiltransferase, aumento das transaminases e aumento da fosfatase alcalina no sangue;
Desconhecida: hepatite.

Fls 8476
Proc. Nº 023/2023
Ass

Distúrbios na Pele e Tecido Subcutâneo
-Comum: dermatite alérgica (particularmente rash máculo-papulares escarlatiniformes ou morbiliformes);
-Desconhecida: erupção fixa, possíveis reações cutâneas graves incluindo casos extremamente raros, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson; dermatite esfoliativa; reação alérgica como eosinofilia e sintomas sistêmicos e pustulose exantemática generalizada aguda.
Devido a casos extremamente raros de reação cruzada entre o fenobarbital, a fenitoína e a carbamazepina, recomenda-se cautela quando o fenobarbital for substituído por um destes dois medicamentos.
Distúrbios do Sistema Musculoesquelético e Conjuntivo
-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 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.

DIZERES LEGAIS
M.S. nº 1.0370. 0640
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

Fls 8477
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N°. do expediente	Assunto	Data do expediente	N°. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/01/2016	1189511/16-0	10459 - GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	22/01/2016	1189511/16-0	10459 - GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	22/01/2016	Versão inicial	VPS	-100mg com ct bl al plas inc x 20. -100mg com ct bl al plas inc x 100 (emb hosp).
31/10/2017	2163443/17-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2017	2163443/17-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2017	Identificação do medicamento 7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	-100mg com ct bl al plas inc x 30. -100mg com ct bl al plas inc x 100 (emb hosp).
17/05/2018	0394224/18-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/05/2018	0394224/18-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/05/2018	3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas 10. Superdose	VPS	-100mg com ct bl al plas inc x 30. -100mg com ct bl al plas inc x 100 (emb hosp).
18/05/2018	0399872/18-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/05/2018	0399872/18-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/05/2018	5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VPS	-100mg com ct bl al plas inc x 30. -100mg com ct bl al plas inc x 100 (emb hosp).
27/01/2020	0263692/20-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de	27/01/2020	0263692/20-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de	27/01/2020	5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VPS	-100mg com ct bl al plas inc x 20. -100mg com ct bl al plas

Fl. 9478
Proc. Nº 25351.423/2023

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12				inc x 30. -100mg com ct bl al plas inc x 100 (emb hosp).
04/03/2021	0850287/21-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/03/2021	0850287/21-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/03/2021	9. Reações adversas	VPS	-100mg com ct bl al plas inc x 20. -100mg com ct bl al plas inc x 30. -100mg com ct bl al plas inc x 100 (emb hosp).
23/04/2021	1552704/21-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/04/2021	1552704/21-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/04/2021	3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas Dizeres Legais (SAC)	VPS	-100mg com ct bl al plas inc x 20. -100mg com ct bl al plas inc x 30. -100mg com ct bl al plas inc x 100 (emb hosp).
26/10/2021	4227813/21-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/10/2021	4227813/21-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/10/2021	5. Advertências e precauções	VPS	-100mg com ct bl al plas inc x 20. -100mg com ct bl al plas inc x 30. -100mg com ct bl al plas inc x 100 (emb hosp).
24/01/2022	0305515/22-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/01/2022	0305515/22-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/01/2022	N/A	VPS	-100mg com ct bl al plas inc x 20. -100mg com ct bl al plas inc x 30. -100mg com ct bl al plas inc x 100 (emb hosp).
15/06/2022	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/06/2022	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/06/2022	3. Características farmacológicas 6. Interações medicamentosas	VPS	-100mg com ct bl al plas inc x 20. -100mg com ct bl al plas inc x 30. -100mg com ct bl al plas inc x 100 (emb hosp).



Fls 8480
Proc. Nº 023/2023
Ass
TEUTO

flumazenil

Solução injetável 0,1mg/mL

Fls 8481
Proc. Nº 023/2023
Ass
TEUTO

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

flumazenil

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÃO

Solução injetável 0,1mg/mL
Embalagem contendo 5 ampolas com 5mL.

USO INTRAVENOSO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 01 ANO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de 5mL contém:
flumazenil.....0,5mg
veículo q.s.p.....5mL
Excipientes: ácido acético glacial, cloreto de sódio, edetato dissódico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para promover a reversão completa ou parcial dos efeitos sedativos centrais dos benzodiazepínicos. É usado em anestesia e em unidades de terapia intensiva, nas seguintes indicações:

Em anestesiologia

-Encerramento de anestesia geral induzida e mantida com benzodiazepínicos em pacientes hospitalizados;

-neutralização do efeito sedativo dos benzodiazepínicos usados em procedimentos diagnósticos e terapêuticos de curta duração em pacientes hospitalizados e de ambulatório.

Em terapia intensiva e manuseio de inconsciência de origem desconhecida

-Para diagnóstico e tratamento de superdose com benzodiazepínicos;

-para determinar, em casos de inconsciência de causa desconhecida, se o fármaco envolvido é um benzodiazepínico;

-para neutralizar, especificamente, os efeitos exercidos sobre o sistema nervoso central causados por doses excessivas de benzodiazepínicos (restabelecimento da respiração espontânea e da consciência a fim de evitar a entubação e posterior extubação).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O flumazenil foi o primeiro antagonista dos benzodiazepínicos disponível para uso clínico, e ele reverte todos os efeitos dos benzodiazepínicos sem afetar sua biodisponibilidade. No contexto clínico, flumazenil é usado para antagonizar os seguintes efeitos dos benzodiazepínicos, em ordem decrescente de ocupação de receptores: anestesia, hipnose e relaxamento muscular (60% – 90% de ocupação), sedação intensa, amnésia, redução de atenção e sedação leve (50% de ocupação), anticonvulsivante e ansiolítico (20% – 25% de ocupação).[1]
Além disso, flumazenil reverte os efeitos fisiológicos adversos potencialmente perigosos dos

Fls 8482
Proc. Nº 023/2023
Ass

benzodiazepínicos, como a depressão respiratória e cardiovascular e a obstrução das vias aéreas.[1]
Em vários estudos clínicos, benzodiazepínicos foram injetados e mantidos em concentrações plasmáticas constantes por infusão, e, em seguida, flumazenil foi administrado por via intravenosa. Demonstrou-se que este reverte rapidamente os efeitos depressores de midazolam, diazepam, lorazepam ou flunitrazepam.[1, 2, 3, 4] Em um estudo duplo-cego controlado com placebo, sobre a duração de ação de várias doses de flumazenil (0,2 mg, 0,6mg, 1,0mg e 3,0mg) em voluntários, foi demonstrado que 3,0mg de flumazenil produziram reversão da sedação com midazolam (0,17mg/kg/h) de maior duração que as demais doses testadas.[1] Em outro estudo duplo-cego e aberto, que incluía 110 pacientes inconscientes com suspeita de superdose de benzodiazepínicos de graus 2 a 4 na escala de coma de Matthew e Lawson, flumazenil foi utilizado com o objetivo de avaliar sua eficácia, utilidade e segurança. Os primeiros 31 pacientes foram tratados de modo duplo-cego, utilizando-se flumazenil (dose de até 1mg) ou solução salina, enquanto os pacientes restantes foram tratados de modo aberto, utilizando-se flumazenil até a recuperação da consciência ou até atingir a dose máxima injetada de 2,5mg. Dos 17 pacientes da fase duplo-cega, 14 despertaram após a média de 0,8 ± 0,3 (EP) mg versus 1 de 14 pacientes tratados com placebo ($p < 0,001$). Setenta e cinco por cento dos pacientes, controlados e não controlados considerados em conjunto, despertaram do coma (cujos escores de 3,1 ± 0,6 passaram para 0,4 ± 0,5 ($p < 0,01$)) após a injeção de 0,7 ± 0,3 mg de flumazenil. Esses pacientes apresentavam altas concentrações plasmáticas de benzodiazepínicos. Vinte e cinco por cento (25%) dos pacientes não recuperaram a consciência e apresentavam concentrações muito elevadas de outras substâncias não benzodiazepínicas. Sessenta e cinco por cento (65%) dos pacientes que responderam ao tratamento que utilizava flumazenil e que tinham ingerido principalmente benzodiazepínicos permaneceram despertos por 72 ± 37 min, após a injeção de flumazenil, e 40% voltaram a entrar em coma após 18 ± 7 min. Várias outras substâncias depressoras do sistema nervoso central foram detectadas no sangue, além dos benzodiazepínicos, 71% dos pacientes tinham ingerido antidepressivos tricíclicos. Setenta e oito por cento (78%) dos pacientes que responderam ao tratamento que utilizava flumazenil continuaram sendo tratados de forma eficaz e contínua durante ≤ 8 dias, 14 (25%) dos pacientes entubados foram extubados com segurança, enquanto 12 pacientes que haviam apresentado insuficiência respiratória aumentada recuperaram a função respiratória de modo satisfatório após a injeção de flumazenil. Os autores concluíram que flumazenil se constitui em um meio diagnóstico válido para distinguir a intoxicação pura por benzodiazepínico da intoxicação mista ou do coma não induzido por fármacos.[2]
Em pacientes internados em unidades de terapia intensiva, um estudo preliminar avaliou 7 pacientes (4 com síndrome do desconforto respiratório agudo e 3 com doença pulmonar obstrutiva crônica) que haviam recebido suporte ventilatório sob sedação que utilizava benzodiazepínicos durante 2–21 dias. O flumazenil na dose total de 5mg foi administrado em bolus na dose de 1mg, sendo o restante em infusão durante uma hora. Seis dos sete pacientes despertaram dentro de 1 minuto; o paciente que não respondeu permaneceu inconsciente após uma neurocirurgia. Nos pacientes que responderam, a respiração espontânea retornou dentro de 1–7 minutos após a injeção de flumazenil, e o suporte ventilatório foi substituído por um sistema de pressão positiva de vias aéreas. Em outro estudo, flumazenil administrado a pacientes submetidos à infusão com midazolam, tanto em grandes cirurgias quanto como parte de seus cuidados intensivos, permitiu a extubação endotraqueal, e todos os pacientes permaneceram despertos, exceto um que voltou a apresentar sedação.[2] Em uma revisão de 30 estudos sobre superdose administrada intencionalmente pelos próprios pacientes, que envolvia 760 pacientes, nos quais flumazenil foi utilizado como antagonista dos benzodiazepínicos, foram observados os seguintes resultados: 10 dos estudos foram duplos-cegos, e os 20 restantes foram abertos. O intervalo de doses de flumazenil usado nesses estudos foi de 0,3 – 10mg. Nos estudos duplos-cegos, 94% dos pacientes que receberam flumazenil recuperaram a consciência em menos de

Fls 8428
Proc. Nº 023/2023
Ass.

8. Aden GC & Thein SG: Alprazolam compared to diazepam and placebo in the treatment of anxiety. J Clin Psychiatry 1980; 41:245-248.
9. Fabre LF & McLendon DM: A double-blind study comparing the efficacy and safety of alprazolam with diazepam and placebo in anxious outpatients. Curr Ther Res 1979; 25:519-526.
10. Cohn JB: Multicenter double-blind efficacy and safety study comparing alprazolam, diazepam and placebo in clinically anxious patients. J Clin Psychiatry 1981; 42:347-351.
11. Carlier L *et al.*: Open and double-blind clinical study of a new benzodiazepine in neurotic disturbances. Ars Medici 1974; 29:935-944.
12. 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.
13. Lapierre YD *et al.*: Curr Ther Res 1978; 23:475.
14. Anon: Bromazepam, a new anxiolytic: a comparative study with diazepam in general practice. J Roy Coll Gen Pract 1984; 34:509-512.
15. Fontaine R, Annable L, Chouinard G *et al.*: Bromazepam and diazepam in generalized anxiety: A placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. J Clin Psychopharmacol 1983; 3:80-87.
16. Cherpillod C & Hitz F: Bromazepam (Lexotanil). Clinical trial and double-blind at different dosing with Valium®. Praxis 1976; 65:693-698.
17. Jacobson AF, Dominguez RA, Goldstein BJ *et al.*: Comparison of buspirone and diazepam in generalized anxiety disorder. Pharmacotherapy 1985; 5:290-296.
18. Olajide D & Lader M: A comparison of buspirone, diazepam, and placebo in patients with chronic anxiety states. J Clin Psychopharmacol 1987; 7:148-152.
19. Haider I: A comparative trial of lorazepam and diazepam. Br J Psychiatry 1971; 119:599-600.
20. Singh AN & Saxenia B: A comparison of lorazepam, diazepam and placebo in the treatment of anxiety states. Curr Ther Res 1974; 16:149-162.
21. Padron C: Comparative clinical evaluation of lorazepam and diazepam. Praxis 1974; 63:494.
22. Lawrence JM, Edwards JE, Briggs GS *et al*: A controlled clinical trial of a new antianxiety agent lorazepam (Ativan®). Med J Aust 1974; 2:660-661.
23. Kasich AM: Lorazepam in the management of anxiety associated with chronic gastrointestinal disease: a double-blind study. Curr Ther Res 1976; 19:292-306.
24. Eaves D, Kane K & Swinson RP: A double-blind, controlled trial of lorazepam and diazepam in the treatment of anxiety. Curr Med Res Opin 1973; 1:265-268.
25. Scheliker J: A comparison of lorazepam and diazepam in general practice. Curr Med Res Opin 1973; 1:269-271.
26. DeLee JC & Rockwood CA: Skeletal muscle spasm and a review of muscle relaxants. Curr Ther Res 1980; 27:64-74.
27. Young RR & Delwaide PJ: Spasticity (second of two parts). N Engl J Med 1981; 304:96-99.
28. Mayo-Smith: Pharmacological management of alcohol withdrawal: a meta-analysis and evidence-based practice guideline. JAMA 1997; 278:144-151.
29. Peppers MP: Benzodiazepines for alcohol withdrawal in the elderly and in patients with liver disease. Pharmacotherapy 1996; 16:49-58.
30. Bird RD & Makela EH: Alcohol withdrawal: what is the benzodiazepine of choice? Ann Pharmacother 1994; 28:67-71.
31. Rosenbloom AJ: Optimizing drug treatment of alcohol withdrawal. Am J Med 1986; 8:901-904.
32. Kolin IS & Linet OI: Double-blind comparison of alprazolam and diazepam for subchronic withdrawal from alcohol. J Clin Psychiatry 1981; 42:169-174.
33. Harrison M, Busto U, Naranjo CA *et al*: diazepam tapering in detoxification for high-dose benzodiazepine abuse. Clin Pharmacol Ther 1984; 36:527-533.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

O diazepam faz parte do grupo dos benzodiazepínicos que possuem propriedades ansiolíticas, sedativas, miorrelaxantes, anticonvulsivantes e efeitos amnésicos. Sua ação é aumentada pela geração de metabólitos ativos (principalmente desmetildiazepam).

As ações centrais dos benzodiazepínicos são mediadas através de uma melhora da neurotransmissão GABAérgica em sinapses inibitórias. Na presença de benzodiazepínicos, a afinidade do receptor GABA pelo neurotransmissor é aumentada através da modulação alostérica positiva, resultando em uma ação aumentada do GABA liberado nos canais pós-sinápticos transmembrana de íon de cloreto.

Farmacocinética

Absorção

O diazepam é rápido e completamente absorvido no trato gastrintestinal após administração oral, atingindo a concentração plasmática máxima após 30 – 90 minutos.

Após a dose diária, os níveis de diazepam atingem um estado de equilíbrio em aproximadamente 5 dias, isso leva cerca de duas vezes mais tempo antes dos níveis de desmetildiazepam atingirem um estado de equilíbrio. Os níveis médios de diazepam no estado de equilíbrio após uma administração diária são aproximadamente duas vezes mais elevados que os níveis máximos do fármaco após a primeira dose.

Durante o tratamento, a meia-vida de eliminação do diazepam pode aumentar em 50% devido à redução da depuração hepática. Relatórios sobre a evolução dos níveis plasmáticos durante tratamento a longo prazo são conflitantes. Foi observada uma intensa redução nos níveis de diazepam durante o tratamento a longo prazo, possivelmente devido à autoindução metabólica, entretanto, em outros estudos as concentrações plasmáticas de diazepam e seu metabólito desmetil foram independentes da duração da terapia.

Distribuição

Diazepam é amplamente distribuído nos tecidos, apesar da elevada ligação às proteínas plasmáticas (98-99%), principalmente albumina e, em menor extensão, ácido α1-glicoproteína. Após administração intravenosa, uma pronunciada fase de distribuição é observada nas concentrações plasmáticas com uma meia-vida de distribuição de até três horas. O volume de distribuição no estado de equilíbrio é em média 0,88 a 1,1 L/kg, quando derivado de medições da concentração plasmática. Tanto a ligação às proteínas, quanto o volume de distribuição do desmetildiazepam, são semelhantes aos do diazepam.

A elevada ligação proteica limita a extensão da passagem do diazepam para o líquido cefalorraquidiano (LCR). Os níveis no LCR em humanos após doses únicas e múltiplas aproximam-se da concentração do fármaco livre no plasma.

Após doses múltiplas, o desmetildiazepam, mas não diazepam, pode acumular-se significativamente no LCR. O diazepam tem captação e alcança o equilíbrio no tecido cerebral rapidamente, com concentrações de equilíbrio no cérebro excedendo aquelas no plasma. O tempo total de ocupação do receptor foi consistente com o tempo de duração da soma das concentrações cerebrais de diazepam e metabólitos.

Fls 8429
Proc. Nº 023/2023
Ass

Metabolismo
O diazepam é principalmente metabolizado em substâncias farmacologicamente ativas, como o desmetildiazepam, uma via que representa 50-60% da depuração total do diazepam; 3hidroxilação (27% da depuração total do diazepam) é lenta, levando apenas a baixos níveis plasmáticos dos produtos de oxidação, temazepam e oxazepam.
O oxazepam e o temazepam são posteriormente conjugados a glucuronídeos. Após múltiplas doses de diazepam a razão da concentração plasmática de desmetildiazepam/diazepam foi 1,1 ± 0,2, temazepam/diazepam 0,11 ± 0,05 e oxazepam/diazepam 0,09 ± 0,03.

A oxidação do diazepam é mediada por isoenzimas do citocromo P450; formação de desmetildiazepam principalmente pelas CYP2C19 e CYP3A, 3-hidroxi-diazepam (temazepam) e oxazepam pela CYP3A. Pelo fato da CYP2C19 ser polimórfica, metabolizadores rápidos (MRs) e metabolizadores lentos (MLs) do diazepam podem ser diferenciados.
MLs de diazepam mostraram depuração significativamente menor (12 versus. 26 mL/min) e meiavida de eliminação mais longa (88 versus. 41 h) de diazepam do que MRs após uma única dose. Além disso, MLs tiveram menor depuração, maior ASC e maior meia-vida de eliminação do desmetildiazepam. Parece haver diferenças interétnicas neste polimorfismo. .

Eliminação
O declínio da curva de concentração plasmática/tempo do diazepam após administração oral é bifásica: uma fase de distribuição inicial rápida e intensa, e seguida por e uma fase de eliminação terminal prolongada
Os valores típicos da meia-vida de eliminação estão na faixa de 24-48 horas para o diazepam e 40-100 horas para o metabólito ativo desmetildiazepam. O *clearance* de diazepam é de 20 – 40 mL/min.
Apenas quantidades insignificantes de diazepam inalterado são eliminadas, indicando que o fármaco é quase completamente metabolizado antes de sair do corpo. Oxazepam-glucuronídeo é o principal produto relacionado ao fármaco na urina.

Farmacocinética em populações especiais

População Geriátrica
A fração não ligada do diazepam correlaciona-se positivamente com a idade e foi maior em idosos do que em indivíduos jovens. A idade diminui a capacidade do fígado para a N-demetilação e 3hidroxilação do diazepam. Ocorre uma redução dependente da idade na depuração do fármaco não ligado e é responsável pelo aumento de 2-4 vezes observado na meia-vida de eliminação nos idosos, com um efeito mais forte observado nos homens do que nas mulheres. Assim, a extensão da acumulação do diazepam farmacologicamente ativo não ligado em pessoas idosas durante doses múltiplas será maior do que em adultos mais jovens.
A eliminação de desmetildiazepam é mais lenta em homens idosos, mas não em mulheres.

Insuficiência hepática
A disposição de diazepam e desmetildiazepam é alterada na doença hepática. Na hepatite viral aguda, a meia-vida do diazepam é aumentada em cerca de 2 vezes, mas retorna lentamente ao normal na recuperação. Um aumento mais acentuado (2 a 5 vezes) na meia-vida de eliminação é observado em pacientes com cirrose alcoólica.
Essas alterações são principalmente devido ao metabolismo hepático prejudicado; a distribuição alterada devido à mudanças na ligação às proteínas pode contribuir. A reduzida depuração de diazepam e desmetildiazepam leva ao acúmulo acentuado durante a dose de longo prazo. Isso, por sua vez, é associado com sedação aumentada.

Insuficiência renal
Na insuficiência renal crônica, a eliminação de diazepam, como indicado pela depuração do fármaco não ligado, foi semelhante à observada em voluntários sadios; portanto, as concentrações de diazepam livre no estado de equilíbrio em qualquer dose diária, em média, não devem ser diferentes entre pacientes com insuficiência renal e indivíduos saudáveis.
Devido a alterações na ligação às proteínas plasmáticas e distribuição tecidual do diazepam, a meia-vida de eliminação foi reduzida na doença renal de (média ± erro padrão) 92 ± 23 h no controle para 37 ± 7 h em indivíduos com insuficiência renal.

Gravidez
O diazepam e o desmetildiazepam atravessam rapidamente a barreira placentária. O feto também pode realizar a N-desmetilação do diazepam. O tratamento de longo prazo leva ao acúmulo de ambos compostos no feto com elevados níveis no coração fetal, pulmões e cérebro.
A ligação do diazepam às proteínas plasmáticas diminui durante a gravidez, particularmente durante o último trimestre, em parte devido à queda na concentração sérica de albumina. Efeitos farmacológicos aumentados podem ocorrer após dosagem aguda (vide item "Advertências e Precauções - Gestação e lactação").

População Pediátrica
Durante o primeiro dia de vida, as frações livres de diazepam e desmetildiazepam aumentaram acentuadamente para o dobro dos valores ao nascimento e, subsequentemente, reduziram lentamente para alcançar valores próximos ao controle em uma semana de idade. Essas alterações são paralelas àquelas das concentrações do ácido graxo livre.
Recém-nascidos e prematuros metabolizam diazepam mais lentamente que crianças mais velhas e adultos, levando a uma meia-vida prolongada (muito pronunciada em recém-nascidos prematuros), a menos que houvesse exposição a agentes indutores antes ou imediatamente após o nascimento. A capacidade do recém-nascido de realizar processos metabólicos envolvidos na biotransformação do diazepam, incluindo hidroxilação, desmetilação e conjugação com glucuronídeo, permanece limitada antes dos 5 meses de idade; após este período, as enzimas hepáticas desenvolvem ou até excedem a capacidade adulta.
Diazepam e seus metabólitos são excretados no leite materno. As concentrações de diazepam no leite são apenas 10% daquelas do sangue materno. Normalizado para o peso corporal, aproximadamente 5% da dose materna alcança o lactente. Após múltiplas administrações de doses diárias superiores a 10 mg, as quantidades transferidas podem ser suficientemente grandes para mostrar efeitos no lactente (vide item "Advertências e Precauções - Gestação e lactação).

Segurança não-clínica
Carcinogenicidade
O potencial carcinogênico de diazepam oral foi estudado em várias espécies roedoras.
Aumento na incidência de tumores hepatocelulares ocorreu em camundongos machos. Não houve aumento significativo na incidência de tumores em camundongos fêmeas, ratos, hamsters ou outros roedores.
Genotoxicidade

Fls 3430
Proc. Nº 023/2023
Ass

Um número de estudos proporcionou uma fraca evidência de um potencial mutagênico, em altas concentrações, que estão, entretanto, acima das doses terapêuticas em seres humanos.

Prejuízo da fertilidade

Estudos reprodutivos em ratos mostraram diminuições no número de gestações e no número de sobreviventes da prole, seguindo administração de doses orais de 100 mg/kg/dia, antes e durante o cruzamento e por toda a gestação e lactação.

Toxicidade reprodutiva

O diazepam foi considerado teratogênico em camundongos em níveis de dose de 45 – 50 mg/kg, 100 mg/kg e 140 mg/kg/dia, assim como em hamsters, em 280 mg/kg. No entanto, essa droga não se mostrou teratogênica em 80 e 300 mg/kg/dia, em ratos, e em 20 e 50 mg/kg/dia, em coelhos (ver "Gestação e lactação" no item "5. Advertências e precauções").

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade aos benzodiazepínicos ou a qualquer excipiente do produto, glaucoma de ângulo agudo, insuficiência respiratória grave, insuficiência hepática grave (pois os benzodiazepínicos podem levar à ocorrência de encefalopatia hepática), síndrome da apneia do sono ou *miastenia gravis*. Benzodiazepínicos não são recomendados para tratamento primário de doença psicótica. Eles não devem ser usados como monoterapia na depressão ou ansiedade associada com depressão, pela possibilidade de ocorrer suicídio nesses pacientes.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uso concomitante de álcool/depressores SNC

O uso concomitante de diazepam com álcool e/ou depressores do SNC deve ser evitado. Essa utilização concomitante tem potencial para aumentar os efeitos clínicos de diazepam, incluindo possivelmente sedação grave, que pode resultar em coma ou morte, depressão cardiovascular e/ou respiratória clinicamente relevantes (ver itens "6. Interações medicamentosas" e "10. Superdose").

Histórico médico de abuso de álcool ou drogas

O diazepam deve ser usado com muita cautela em pacientes com história de alcoolismo ou dependência de drogas.

O diazepam deve ser evitado em pacientes com dependência de depressores do SNC, incluindo álcool. Uma exceção à dependência de álcool é o gerenciamento das reações agudas de retirada.

Insuficiência hepática

Os benzodiazepínicos podem contribuir para a ocorrência de episódios de encefalopatia hepática em pacientes com insuficiência hepática grave. Deve-se ter especial cuidado ao administrar diazepam em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada.

Reações psiquiátricas e "paradoxais"

Reações paradoxais como inquietude, agitação, irritabilidade, agressividade, ansiedade, delírios, raiva, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inadequado e outros efeitos adversos comportamentais podem ocorrer com o uso de benzodiazepínicos. Quando isso acontece, deve-se descontinuar o uso do medicamento. Esses efeitos são mais prováveis em crianças e idosos

Amnésia

Deve-se ter em mente que os benzodiazepínicos podem induzir a amnésia anterógrada, que pode ocorrer com o uso de doses terapêuticas, com aumento do risco em doses maiores. Efeitos amnésicos podem estar associados com comportamento inapropriado.

Tolerância

Pode ocorrer alguma redução na resposta aos efeitos dos benzodiazepínicos, após uso repetido de diazepam, por período prolongado.

Intolerância a galactose

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose (a deficiência Lapp de lactase ou má absorção de glicose-galactose) não devem tomar esta medicação e deverão falar com o médico, pois diazepam possui lactose em sua composição.

Abuso e dependência

Dependência

O uso de benzodiazepínicos e similares pode levar ao desenvolvimento de dependência física ou psicológica (ver item "9. Reações adversas"). O risco de dependência aumenta com a dose e duração do tratamento. É maior também em pacientes com histórico médico de abuso de drogas ou álcool. Abusos foram relatados em usuários de múltiplas drogas. O diazepam deve ser utilizado com extremo cuidado em pacientes com histórico de abuso de álcool ou outras drogas. No sentido de minimizar o risco de dependência, os benzodiazepínicos só devem ser prescritos após cuidadosa avaliação quanto à indicação e devem ser administrados por período de tempo o mais curto possível. A continuação do tratamento, quando necessária, deve ser acompanhada bem de perto. A duração prolongada do tratamento só se justifica após avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios.

Abstinência

Quando ocorre dependência física, a retirada abrupta do tratamento será acompanhada de sintomas de abstinência. O início dos sintomas de abstinência é variável, durando poucas horas a uma semana ou mais. Podem ocorrer cefaleia, diarreia, dores musculares, ansiedade extrema, tensão, inquietude, confusão e irritabilidade. Em casos graves, podem ocorrer sintomas como despersonalização, desrealização, hiperacusia, dormência e sensibilidade nas extremidades, hipersensibilidade à luz, ao barulho e ao contato físico, alucinações ou convulsões. Na ocorrência de sintomas de abstinência, são necessários acompanhamento médico bem próximo e apoio para o paciente. A interrupção abrupta deve ser evitada, e um esquema de retirada gradual deve ser adotado.

Quando são administrados benzodiazepínicos, sintomas de abstinência podem ocorrer, ao mudar para um benzodiazepínico com uma meia-vida de eliminação consideravelmente mais curta.

Ansiedade de rebote

Uma síndrome transitória com sintomas que levaram ao tratamento com diazepam recorre com maior intensidade. Isso pode acontecer com a descontinuação do tratamento. Pode ser acompanhada de outras reações, incluindo alterações de humor, ansiedade, distúrbio do sono e inquietude. Como o risco de abstinência e rebote é maior quando a descontinuação do tratamento é abrupta, é recomendado que a dosagem seja reduzida gradualmente.

Fls 8431
Proc. Nº 023/2023
Ass

Populações especiais

Uso geriátrico
Devem ser usadas doses menores em pacientes idosos e debilitados.
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 drogareceptor, mecanismos pós-receptor e funcionalidade do órgão.

Insuficiência respiratória
São recomendadas doses menores para pacientes com insuficiência respiratória crônica por causa do risco de depressão respiratória.

Quando existe insuficiência cardiorrespiratória, deve se ter em mente que sedativos como diazepam podem acentuar a depressão respiratória. Entretanto, o efeito sedativo pode, ao contrário, ter efeito benéfico ao reduzir o esforço respiratório de certos pacientes. Na hipercapnia severa crônica, diazepam só deve ser administrado caso os benefícios potenciais superem os riscos.

Homens e mulheres com potencial reprodutivo
Se o produto for prescrito para uma mulher em idade fértil, ela deve entrar em contato com o seu médico para a interrupção do produto, caso queira engravidar ou suspeite de gravidez.

Gestação e lactação
A segurança para uso de diazepam durante a gravidez não foi estabelecida em humanos. Um aumento do risco de malformação congênita associada aos benzodiazepínicos durante o primeiro trimestre de gravidez tem sido sugerido. Uma revisão dos efeitos adversos relatados espontaneamente não mostrou incidência maior do que o esperado em uma população similar não tratada. Benzodiazepínicos devem ser evitados durante a gravidez a menos que não exista uma alternativa mais segura. Antes de se administrar diazepam durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, os possíveis riscos para o feto (assim como com qualquer outra droga) devem ser pesados contra o benefício terapêutico esperado para a mãe.
Administração contínua de benzodiazepínicos durante a gravidez pode levar à hipotensão, redução da função respiratória e hipotermia no recém-nascido. (vide item "Características farmacológicas").
Sintomas de abstinência no recém-nascido têm sido ocasionalmente descritos com esta classe terapêutica.

Trabalho de parto
São recomendados cuidados especiais quando o diazepam for administrado durante o trabalho de parto, pois uma única dose alta pode produzir irregularidades na frequência cardíaca fetal e hipotonia, dificuldade de sucção, hipotermia e depressão respiratória moderada no neonato. Deve-se lembrar que o sistema enzimático envolvido no metabolismo da droga não está completamente desenvolvido no recém-nascido (especialmente nos prematuros).

Lactação
Como diazepam passa para o leite materno, não deve ser administrado em pacientes que estejam amamentando.

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículo e operar máquinas
Sedação, amnésia, redução da capacidade de concentração e da força muscular podem prejudicar a capacidade de dirigir veículo ou operar máquinas. Antes de receber diazepam, o paciente deve ser avisado para não conduzir veículo ou operar máquinas até que esteja completamente recuperado. O médico deve decidir quando essas atividades podem ser retomadas.
Se a duração do sono for insuficiente ou for consumido álcool, a probabilidade da capacidade de alerta estar comprometida é maior.
Pacientes sob uso de diazepam devem ser alertados quanto à realização de atividades perigosas que requeiram grande atenção como operar máquinas perigosas ou dirigir veículos. Devem ser igualmente alertados sobre o consumo concomitante de bebidas alcoólicas, pois pode ocorrer potencialização dos efeitos indesejáveis de ambas as drogas.

Atenção portadores de Doença Celíaca ou Síndrome Celíaca: contém Glúten.

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

Até o momento, não há informações de que este medicamento possa causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação farmacocinética fármaco-fármaco (FFI)
O metabolismo de diazepam e seu principal metabólito, DMDZ depende das isoenzimas do citocromo P450, CYP3A4 e CYP2C19. Os moduladores dessas enzimas podem levar a alterações na disposição e efeitos de diazepam. São observadas fortes interações com compostos que afetam simultaneamente as vias metabólicas oxidativas de diazepam; os efeitos moderados só ocorrem, mesmo com inibidores fortes, se eles afetam apenas uma das vias metabólicas de diazepam. Os inibidores de CYP3A4 e CYP2C19 diminuem a taxa metabólica e podem levar a concentrações mais elevadas do que o normal de diazepam e do metabólito desmetill e, consequentemente, aos efeitos sedativos e ansiolíticos aumentados/prolongados. Tais mudanças podem exacerbar os efeitos de diazepam em pacientes com sensibilidade aumentada, por exemplo, devido à sua idade, função hepática reduzida ou tratamento com outros medicamentos que prejudicam a oxidação. Os indutores de CYP3A4 e CYP2C19 podem levar a concentrações inferiores às esperadas e, portanto, a uma falta da eficácia desejada.

Efeito de outros medicamentos na farmacocinética de diazepam
Inibidores enzimáticos
O suco de toranja contém fortes inibidores de CYP3A4. A exposição a diazepam foi fortemente aumentada (ASC 3,2 vezes, $C_{máx}$ 1,5 vezes) e o tempo para atingir a concentração máxima foi maior quando diazepam foi administrado com suco de toranja em vez de água.
Derivados de antimicóticos azólicos inibem as vias CYP3A4 e CYP2C19 e levam a um aumento da exposição a diazepam (relação ASC de diazepam com fluconazol 2,5; voriconazol 2,2) e prolonga a meia-vida de eliminação de diazepam (com fluconazol de 31h para 73h, com voriconazol de 31h para 61h). A influência dos antimicóticos nos níveis de diazepam só foi observada a partir de 4 horas após a

Fls 8432
Proc. Nº 023/2023
Ass.

administração. Itraconazol tem um efeito mais moderado sem interação clinicamente significativa com diazepam, conforme determinado por testes de desempenho psicomotor.
A fluvoxamina, inibidor de recaptação de serotonina, também é inibidor das duas vias de degradação de diazepam e aumentou não apenas a exposição a diazepam em 180% e prolongou a sua meia-vida de eliminação de 51h para 118h, como também aumentou a exposição e o tempo para atingir o estado de equilíbrio do metabólito desmetil. Fluoxetina mostrou um efeito mais moderado sobre a ASC de diazepam (aumento de aproximadamente 50%) e não afetou a resposta psicomotora porque as concentrações combinadas de diazepam e desmetildiazepam foram semelhantes com e sem fluoxetina.
Os contraceptivos hormonais combinados parecem reduzir a depuração (em 67%) e prolongar a meia-vida de eliminação (em 47%) de diazepam. O comprometimento psicomotor induzido por diazepam em mulheres utilizando contraceptivos pode ser maior durante a pausa menstrual de 7 dias fora da preparação hormonal do que no período em que ela está tomando o contraceptivo. Existem algumas evidências limitadas de que os benzodiazepínicos podem aumentar a incidência de hemorragia avançada em mulheres utilizando contraceptivos hormonais. Não foi observada interação medicamentosa que tenha causado gravidez.
Omeprazol, inibidor de bomba de prótons e inibidor CYP2C19 e CYP3A4, administrado em dose de 20mg uma vez ao dia, aumentou ASC de diazepam em 40% e a meia-vida em 36%, e em dose de 40 mg uma vez ao dia, aumentou a ASC de diazepam em 122% e a meia-vida em 130%. A eliminação de desmetildiazepam também foi reduzida. O efeito de omeprazol só foi visto em metabolizadores extensos, mas não lentos, de CYP2C19. O esomeprazol (mas não lanzoprazol ou pantoprazol) tem potencial para inibir o metabilismo de diazepam em um grau semelhante ao omeprazol.
A cimetidina, antagonista do receptor H2 da histamina e inibidor de múltiplas isoenzimas CYP, incluindo CYP3A4 e CYP2C19, reduz a depuração de diazepam e de desmetildiazepam em 40% a 50%. O efeito não é diferente após um dia ou após o tratamento crônico com cimetidina e resulta em maior exposição e meia-vida de eliminação prolongada de diazepam e seu principal metabólito após administração única e maiores concentrações de equilíbrio após administração múltiplas de diazepam. A potencialização da sedação foi observada com coadministração de cimetidina. Não foi observada tal interação farmacocinética com os antagonistas do H2 ranitidina e famotidina.
O disulfiram inibe o metabolismo de diazepam (diminuição mediana da depuração em 41% e aumento da meia-vida em 37%) e provavelmente o metabolismo dos metabólitos ativos de diazepam, podendo resultar na potencialização dos efeitos sedativos.
A terapia com antituberculínicos pode alterar a disposição do diazepam. Na presença de isoniazida, a exposição média (ASC) e a meia-vida de diazepam aumentaram (em média 33 –35%). As maiores alterações foram observadas em indivíduos com fenótipo de acetilador lento.
O diltiazem, bloqueador do canal de cálcio e que é substrato para as mesmas isoenzimas do CYP que diazepam e inibidor do CYP3A4, aumentou a ASC (em aproximadamente 25%) e prolongou a meia-vida (em 43% nos metabolizadores extensivos da CYP2C19) de diazepam, com pequenas diferenças entre indivíduos com diferentes fenótipos de CYP2C19. Na presença de diltiazem, a exposição a desmetildiazepam também tende a aumentar.
O metabólito primário de idelasibe é um inibidor forte de CYP3A4 e aumenta as concentrações séricas de diazepam de forma que a redução da dose pode ser considerada.
Os psicoestimulantes modafinil e armodafinil induzem CYP3A4 e inibem CYP2C19, podendo prolongar a eliminação de diazepam e causar sedação excessiva.

Indutores enzimáticos
A rifampicina é um potente indutor do CYP3A4 e também tem um significante efeito acelerador na via de CYP2C19. Quando administrada a 600 mg por dia, durante 7 dias, a depuração de diazepam aumentou 4,3 vezes e a ASC diminuiu em 77%. Também foi observada redução significativa na exposição a todos os metabólitos de diazepam. Duplicar a dose diária da rifampicina não aumentou o seu efeito.
A carbamazepina é um indutor conhecido de CYP3A4, acelerando a eliminação (aumento da depuração e meia-vida reduzida) de diazepam em 3 vezes, enquanto aumenta as concentrações de desmetildiazepam.

Alimentos e antiácidos
Alimentos e antiácidos podem reduzir a taxa, mas não diminuirão a extensão da absorção dos comprimidos de diazepam. Isso pode levar a efeitos atenuados após uma única dose, mas não influenciar as concentrações no estado de equilíbrio durante a terapia com múltiplas doses.
As drogas procinéticas aumentam a taxa de absorção de diazepam.
A metoclopramida intravenosa, mas não oral, aumenta a taxa de absorção de diazepam e aumenta a concentração máxima alcançada após a administração oral.
Os narcóticos (morfina, petidina) diminuem a taxa de absorção e o pico de concentração em administrações orais de diazepam.

Efeitos de diazepam na famarcocinética de outros medicamentos
O diazepam não é considerado um indutor ou inibidor de enzimas metabolizadoras. No entanto, podem ocorrer algumas interações com outros medicamentos em que o diazepam é a causa da interação.
A terapia com fenitoína foi associada com maiores concentrações e aumento de intoxicação por fenitoína quando combinada com diazepam. No entanto alguns estudos não encontraram nenhuma interação ou mesmo baixas concentrações plasmáticas de fenitoína quando co-administrada com diazepam.

Interação farmacodinâmica fármaco-fármaco (FFI)
O álcool deve ser evitado em pacientes que recebem diazepam (ver item "5. Advertências e precauções"). Efeitos aumentados, como sedação e depressão cardiorrespiratória, também podem ocorrer quando o diazepam é coadministrado com depressores de atuação central, incluindo o álcool (ver item "10. Superdose").
Existem vários relatos de hipotensão grave, depressão respiratória ou perda da consciência em pacientes sob tratamento combinado com clozapina e benzodiazepínicos, incluindo diazepam.
Efeitos aditivos depressivos no sistema nervoso central são esperados ao combinar fenotiazinas e benzodiazepínicos. Sedação, depressão respiratória e obstrução das vias aéreas foram relatadas com o uso combinado de levopromazina e diazepam.
Os efeitos aditivos de olanzapina e diazepam na sedação e hipotensão ocorrem na ausência de uma interação farmacocinética. Não é recomendado uso parenteral concomitante.
O diazepam aumenta os efeitos subjetivos de opioides da metadona. O diazepam também aumenta os efeitos da metadona sobre o diâmetro da pupila e sobre a sedação e também causa uma perda significativa no tempo de reação em comparação com a metadona sozinha. Não ocorre interação farmacocinética entre os dois medicamentos.
Foi observada perda reversível do controle da doença de Parkinson em alguns pacientes tratados com levodopa combinada com diazepam. Isso pode ser causado pela diminuição dos níveis de dopamina estriatal.
As xantinas teofilina e cafeína antagonizam os efeitos sedativos e possivelmente ansiolíticos de diazepam parcialmente através do bloqueio dos receptores de adenosina.

Fls 8433
Proc. Nº 023/2023
Ass

O pré-tratamento com diazepam altera a farmacodinâmica e a farmacocinética da cetamina anestésica. A n-desmetilação da cetamina foi inibida, resultando em aumento da meia-vida e do tempo de sono induzido por cetamina. Na presença de diazepam, é necessária uma concentração reduzida de cetamina para obter a anestesia adequada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO.
Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da umidade.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

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

Aspecto físico (comprimido 5 mg): comprimido branco, circular, biconvexo, sulcado em uma de suas faces e isento de partículas estranhas visíveis.
Aspecto físico (comprimido 10 mg): comprimido branco, circular, biconvexo, sulcado em uma de suas faces e isento de partículas estranhas visíveis.

Descarte de medicamentos não utilizados e/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 em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Geral
Para se obter efeito ótimo, a posologia deve ser individualizada. O tratamento deve ser iniciado com a menor dose apropriada eficaz para a condição particular.

Doses orais usuais para adultos
Dose inicial: 5 – 10 mg. Dependendo da gravidade dos sintomas, 5 – 20 mg/dia. Cada dose oral para adultos não deve normalmente ser superior a 10 mg.

Duração do tratamento
A duração do tratamento deve ser a menor possível (ver "Abuso e dependência" no item "5. Advertências e precauções"). O paciente deve ser reavaliado regularmente quanto à necessidade de se continuar o tratamento, especialmente no paciente assintomático. O tratamento não deve exceder dois a três meses, incluindo o período de retirada progressiva. A extensão além desse limite poderá ser feita após reavaliação da situação. É útil informar ao paciente quando o tratamento for iniciado que o mesmo terá duração limitada e explicar como a dose será progressivamente reduzida. Além disso, é importante que o paciente seja alertado sobre a possibilidade do fenômeno de rebote, para minimizar a ansiedade sobre tais sintomas, caso eles ocorram durante a retirada. Existem evidências de que, no caso de benzodiazepínicos de curta duração, o fenômeno de retirada pode se manifestar no intervalo entre as doses, especialmente quando a posologia é alta. No caso de benzodiazepínicos de longa duração, como o diazepam, é importante prevenir quando se trocar para um benzodiazepínico de curta duração, pois podem ocorrer sintomas de abstinência.

Instruções para dosagens especiais
Uso geriátrico
Dosagem para pacientes idosos: a dose mais baixa possível deve ser utilizada em idosos. Esses pacientes devem ser acompanhados regularmente no início do tratamento para minimizar a dosagem e/ou frequência de administração, para prevenir superdose causada pelo acúmulo.
Insuficiência hepática
Pacientes com insuficiência hepática grave não devem ser tratados com diazepam (ver item "4. Contraindicações"). Em pacientes cuja insuficiência hepática é leve ou moderada, a menor dose possível deve ser administrada.

O diazepam deve ser administrado por via oral.
Os comprimidos podem ser divididos em partes iguais para facilitar a dosagem.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Experiência pós-comercialização
Os efeitos colaterais mais comumente citados são: cansaço, sonolência e fraqueza muscular; em geral, estão relacionados com a dose administrada. Esses efeitos ocorrem predominantemente no início do tratamento e geralmente desaparecem com a administração prolongada.

Distúrbios do sistema nervoso: ataxia, disartria, fala enrolada, dor de cabeça, tremores, tontura, diminuição do estado de alerta. Amnésia anterógrada pode ocorrer com doses terapêuticas, sendo que o risco aumenta com doses maiores. Efeitos amnésicos podem estar associados com comportamento inapropriado.

Distúrbios psiquiátricos: reações paradoxais como inquietude, agitação, irritabilidade, desorientação, agressividade, nervosismo, hostilidade, ansiedade, delírios, raiva, pesadelos, sonhos anormais, alucinações, psicoses, hiperatividade, comportamento inapropriado e outros efeitos comportamentais conhecidos. Esses efeitos são mais prováveis em crianças e idosos e, caso ocorram, o uso do medicamento deve ser descontinuado. Estado confusional, distúrbios emocionais e de humor, depressão e alterações na libido.
O uso crônico (mesmo em doses terapêuticas) pode levar ao desenvolvimento de dependência física. O risco é mais pronunciado em pacientes que recebem tratamento prolongado e/ou com doses elevadas e, particularmente, em pacientes predispostos com antecedentes pessoais de alcoolismo ou abuso de drogas. Uma vez que a dependência física aos benzodiazepínicos se desenvolve, a descontinuação do tratamento pode ser acompanhada de sintomas de abstinência ou fenômeno de rebote (ver "Abuso e dependência" no item "5. Advertências e precauções").
Tem sido relatado abuso de benzodiazepínicos em usuários de múltiplas drogas (ver "Abuso e dependência" no item "5. Advertências e precauções").

Fls 8434
Proc. Nº 023/2023
Ass

Lesões, envenenamento e complicações de procedimentos: existem relatos de quedas e fraturas em pacientes sob uso de benzodiazepínicos. O risco é maior em pacientes recebendo, concomitantemente, sedativos (incluindo bebidas alcoólicas) e em pacientes idosos.

Distúrbios gastrintestinais: náuseas, boca seca ou hipersalivação, constipação e outros distúrbios gastrintestinais.

Distúrbios oculares: diplopia, visão turva.

Distúrbios vasculares: hipotensão, depressão circulatória.

Exames: frequência cardíaca irregular, transaminases aumentadas muito raramente, aumento da fosfatase alcalina sanguínea.

Distúrbios renais e urinários: incontinência, retenção urinária.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: reações cutâneas.

Distúrbios do ouvido e do labirinto: vertigem.

Cardiopatias: insuficiência cardíaca, incluindo parada cardíaca.

Distúrbios respiratórios: depressão respiratória, incluindo insuficiência respiratória.

Distúrbios hepatobiliares: muito raramente icterícia.

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. Superdose de diazepam raramente resulta em risco à vida se o medicamento tiver se administrado isoladamente, mas pode levar à arreflexia, apneia, hipotensão arterial, depressão cardiorrespiratória e coma.
O coma, se ocorrer, normalmente tem duração de poucas horas; porém, pode ser prolongado e cíclico, particularmente em pacientes idosos.
Os efeitos de depressão respiratória por benzodiazepínicos são mais graves em pacientes com doença respiratória.
Os benzodiazepínicos aumentam os efeitos de outros depressores do sistema nervoso central, incluindo o álcool.

Tratamento

Monitorização dos sinais vitais e medidas de suporte devem ser instituídas conforme o estado clínico do paciente. Em particular, os pacientes podem necessitar de tratamento sintomático dos efeitos cardiorrespiratórios ou efeitos do sistema nervoso central.
A absorção adicional deve ser prevenida utilizando-se um método apropriado, por exemplo, tratamento em uma a duas horas com carvão ativado. Se for utilizado carvão ativado, é imperativo proteger as vias aéreas em 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 levar em consideração o uso de flumazenil, um antagonista específico do receptor benzodiazepínico. O flumazenil deve ser administrado apenas sob rigorosas condições de monitoramento. O flumazenil possui meia-vida curta (cerca de uma hora), portanto, os pacientes que receberem flumazenil requererão monitoramento após a diminuição dos seus efeitos. O flumazenil deve ser usado com extrema cautela na presença de medicamentos que reduzem o limiar de convulsões (por exemplo, antidepressivos tricíclicos). Consulte a bula do flumazenil para mais informações sobre o uso correto desse 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 – 1.0497.1390

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06.900-095
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 6/12
Polo de Desenvolvimento JK
Brasília – DF – CEP: 72.549-555
CNPJ: 60.665.981/0007-03
Indústria Brasileira

SAC 0800 011 1559

Fls 8435
Proc. Nº 023/2023
Ass

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 18/10/2022.

Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
01/2023	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	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido 5 mg 10 mg
30/06/2021	2538574/21-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- N/A - 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimido 5 mg 10 mg
23/12/2020	4556432/20-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Atualização da logomarca da empresa - Inclusão da frase de alerta para celíacos - Atualização do número do SAC conforme disposições da Anatel	VP VPS	Comprimido 5 mg 10 mg
26/09/2017	2016535/17-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	26/09/2017	2016535/17-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	25/09/2017	2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE	VP VPS	Comprimido 5 mg 10 mg

Fls 8436
Proc. Nº 0232023
Ass

							MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS		
09/12/2015	1069577/15-0	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/12/2011	1022942/11-6	155 – GENÉRICO – Registro de medicamento	09/11/2015	Versão inicial	VP VPS	Comprimido 5 mg 10 mg

Fls 8437
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 8438
Proc. Nº 023/2023
Ass

União Química
farmacêutica nacional S/A

diazepam

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Comprimido

5 mg e 10 mg

Fls 8439
Proc. Nº 023/2023
Ass

diazepam

Medicamento genérico, Lei nº 9.787 de 1999.

União Química
farmacêutica nacional

Comprimido

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Comprimido 5 mg: embalagem contendo 30 comprimidos.
Comprimido 10 mg: embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de 5 mg contém:
diazepam.....5 mg
Excipientes: amido, lactose monoidratada, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício e estearato de magnésio

Cada comprimido de 10 mg contém:
diazepam.....10 mg
Excipientes: amido, lactose monoidratada, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO
O diazepam está indicado para alívio sintomático da ansiedade, tensão e outras queixas somáticas ou psicológicas associadas com a síndrome da ansiedade. Pode também ser útil como coadjuvante no tratamento da ansiedade ou agitação associada a desordens psiquiátricas.
O diazepam é útil no alívio do espasmo muscular reflexo devido a traumas locais (lesão, inflamação). Pode ser igualmente usado no tratamento da espasticidade devida a lesão dos interneurônios espinhais e supraespinhais tal como ocorre na paralisia cerebral e paraplegia, assim como na atetose e na síndrome rígida.
Os benzodiazepínicos são indicados apenas para desordens intensas, desabilitantes ou para dores extremas.

2. RESULTADO DE EFICÁCIA
Síndrome da ansiedade
O uso de diazepam melhora os sintomas de agorafobia e ansiedade. A dose recomendada é de 2 a 10 mg administrada duas a quatro vezes ao dia (Prod Info Valium®, 1999). A eficácia é mantida mesmo com o tratamento prolongado durante vários anos.[1,2,3] Em estudo que envolvia 228 pacientes, duplo–cego, com placebo, o tratamento com diazepam na dose de 2 mg, três vezes ao dia, e 4 mg, à noite, foi superior ao placebo no alívio dos sintomas da ansiedade.[4]
Quando comparada ao diazepam, a terapêutica com alprazolam é igualmente eficaz no tratamento de ansiedade dos pacientes ambulatoriais.[5,6,7,8,9] Entretanto, a incidência de sedação é maior com o alprazolam.[6,8,10]
O bromazepam é tão eficaz quanto o diazepam como ansiolítico em pacientes com neurose de ansiedade.[11,12,13,14]
Entretanto, há relatos que sugerem a superioridade do bromazepam.[14,15] Acredita-se que o bromazepam é mais específico como ansiolítico, quando comparado ao diazepam[15,16] e, portanto, mais eficaz.
A superioridade de eficácia do diazepam sobre a buspirona no tratamento de ansiedade crônica foi reportada.[17,18]
Quanto ao lorazepam, alguns estudos indicam que a eficácia de diazepam é superior [19,20,21,22,23], enquanto outros relatam a superioridade de lorazepam.[20,24,25]

Espasmos musculares
A terapêutica com diazepam é indicada e eficaz como adjuvante no tratamento de espasmos musculares causados por reflexo à patologia local, como inflamação ou trauma, espasticidade causada por lesões de neurônio motor ou atetose [26,27] e, também, para alívio da espasticidade na esclerose múltipla e lesões medulares. Porém, poderá ocorrer tolerância sendo necessária a alternância de doses e/ou modificação da terapêutica.

***Delirium tremens* – abstinência de álcool**
A administração de benzodiazepínicos é eficaz no tratamento da abstinência, pois reduz a severidade e a incidência de convulsões e delírio.[28]
Alguns clínicos preferem diazepam, por causa de sua meia-vida longa e a possibilidade de retirada mais branda.[29,30,31]
O uso de alprazolam foi tão efetivo quanto o diazepam no tratamento da abstinência de álcool.[32]

Abstinência de benzodiazepínicos
A administração de diazepam para desintoxicação de pacientes com uso abusivo de outros benzodiazepínicos tem sido eficaz.[33]

Referências bibliográficas
1. Laughren TP, Battey YW & Greenblatt DJ: Chronic diazepam treatment in psychiatric outpatients. J Clin Psychiatry 1982; 43:461-462.
2. Hollister LE, Conley FK, Britt RH *et al*: Long-term use of diazepam. JAMA 1981; 246:1568-1570.
3. Bowden CL & Fisher JG: Safety and efficacy of long-term diazepam therapy. South Med J 1980; 73:1581-1584.
4. Hesbacher PT, Rickels K, Hutchison J *et al*: Setting, patient, and doctor effects on drug response in neurotic patients. II. Differential improvement. Psychopharmacologia 1970; 18:209-226.
5. Davison K, Farquharson RG, Khan MC *et al*: A double blind comparison of alprazolam, diazepam, and placebo in the treatment of anxious out-patients. Psychopharmacology 1983; 80:308-310.
6. Rickels D, Case WG, Downing RW *et al*: Long-term diazepam therapy and clinical outcome. JAMA 1983; 250:767-771.
7. Cohn JB: Multicenter double-blind efficacy and safety study comparing alprazolam, diazepam and placebo in clinically anxious patients. J Clin Psychiatry 1981; 42:347-351.

Fls 8440
Proc. Nº 023/2023
Ass

8. Aden GC & Thein SG: Alprazolam compared to diazepam and placebo in the treatment of anxiety. J Clin Psychiatry 1980; 41:248-251.
9. Fabre LF & McLendon DM: A double-blind study comparing the efficacy and safety of alprazolam with diazepam and placebo in anxious outpatients. Curr Ther Res 1979; 25:519-526.
10. Cohn JB: Multicenter double-blind efficacy and safety study comparing alprazolam, diazepam and placebo in clinically anxious patients. J Clin Psychiatry 1981; 42:347-351.
11. Carlier L *et al.*: Open and double-blind clinical study of a new benzodiazepine in neurotic disturbances. Ars Medici 1974; 29:935-944.
12. 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.
13. Lapierre YD *et al.*: Curr Ther Res 1978; 23:475.
14. Anon: Bromazepam, a new anxiolytic: a comparative study with diazepam in general practice. J Roy Coll Gen Pract 1984; 34:509-512.
15. Fontaine R, Annable L, Chouinard G *et al.*: Bromazepam and diazepam in generalized anxiety: A placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. J Clin Psychopharmacol 1983; 3:80-87.
16. Cherpillod C & Hitz F: Bromazepam (Lexotanil). Clinical trial and double-blind at different dosing with Valium®. Praxis 1976; 65:693-698.
17. Jacobson AF, Dominguez RA, Goldstein BJ *et al.*: Comparison of buspirone and diazepam in generalized anxiety disorder. Pharmacotherapy 1985; 5:290-296.
18. Olajide D & Lader M: A comparison of buspirone, diazepam, and placebo in patients with chronic anxiety states. J Clin Psychopharmacol 1987; 7:148-152.
19. Haider I: A comparative trial of lorazepam and diazepam. Br J Psychiatry 1971; 119:599-600.
20. Singh AN & Saxenia B: A comparison of lorazepam, diazepam and placebo in the treatment of anxiety states. Curr Ther Res 1974; 16:149-162.
21. Padron C: Comparative clinical evaluation of lorazepam and diazepam. Praxis 1974; 63:494.
22. Lawrence JM, Edwards JE, Briggs GS *et al*: A controlled clinical trial of a new antianxiety agent lorazepam (Ativan®). Med J Aust 1974; 2:660-661.
23. Kasich AM: Lorazepam in the management of anxiety associated with chronic gastrointestinal disease: a double-blind study. Curr Ther Res 1976; 19:292-306.
24. Eaves D, Kane K & Swinson RP: A double-blind, controlled trial of lorazepam and diazepam in the treatment of anxiety. Curr Med Res Opin 1973; 1:265-268.
25. Scheliker J: A comparison of lorazepam and diazepam in general practice. Curr Med Res Opin 1973; 1:269-271.
26. DeLee JC & Rockwood CA: Skeletal muscle spasm and a review of muscle relaxants. Curr Ther Res 1980; 27:64-74.
27. Young RR & Delwaide PJ: Spasticity (second of two parts). N Engl J Med 1981; 304:96-99.
28. Mayo-Smith: Pharmacological management of alcohol withdrawal: a meta-analysis and evidence-based practice guideline. JAMA 1997; 278:144-151.
29. Peppers MP: Benzodiazepines for alcohol withdrawal in the elderly and in patients with liver disease. Pharmacotherapy 1996; 16:49-58.
30. Bird RD & Makela EH: Alcohol withdrawal: what is the benzodiazepine of choice? Ann Pharmacother 1994; 28:67-71.
31. Rosenbloom AJ: Optimizing drug treatment of alcohol withdrawal. Am J Med 1986; 8:901-904.
32. Kolin IS & Linet OI: Double-blind comparison of alprazolam and diazepam for subchronic withdrawal from alcohol. J Clin Psychiatry 1981; 42:169-174.
33. Harrison M, Busto U, Naranjo CA *et al*: diazepam tapering in detoxification for high-dose benzodiazepine abuse. Clin Pharmacol Ther 1984; 36:527-533.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

O diazepam faz parte do grupo dos benzodiazepínicos que possuem propriedades ansiolíticas, sedativas, miorrelaxantes, anticonvulsivantes e efeitos amnésicos. Sua ação é aumentada pela geração de metabólitos ativos (principalmente desmetildiazepam).

As ações centrais dos benzodiazepínicos são mediadas através de uma melhora da neurotransmissão GABAérgica em sinapses inibitórias. Na presença de benzodiazepínicos, a afinidade do receptor GABA pelo neurotransmissor é aumentada através da modulação alostérica positiva, resultando em uma ação aumentada do GABA liberado nos canais pós-sinápticos transmembrana de íon de cloreto.

Farmacocinética

Absorção

O diazepam é rápido e completamente absorvido no trato gastrintestinal após administração oral, atingindo a concentração plasmática máxima após 30 – 90 minutos.

Após a dose diária, os níveis de diazepam atingem um estado de equilíbrio em aproximadamente 5 dias, isso leva cerca de duas vezes mais tempo antes dos níveis de desmetildiazepam atingirem um estado de equilíbrio. Os níveis médios de diazepam no estado de equilíbrio após uma administração diária são aproximadamente duas vezes mais elevados que os níveis máximos do fármaco após a primeira dose.

Durante o tratamento, a meia-vida de eliminação do diazepam pode aumentar em 50% devido à redução da depuração hepática. Relatórios sobre a evolução dos níveis plasmáticos durante tratamento a longo prazo são conflitantes. Foi observada uma intensa redução nos níveis de diazepam durante o tratamento a longo prazo, possivelmente devido à autoindução metabólica, entretanto, em outros estudos as concentrações plasmáticas de diazepam e seu metabólito desmetil foram independentes da duração da terapia.

Distribuição

Diazepam é amplamente distribuído nos tecidos, apesar da elevada ligação às proteínas plasmáticas (98-99%), principalmente albumina e, em menor extensão, ácido α1-glicoproteína. Após administração intravenosa, uma pronunciada fase de distribuição é observada nas concentrações plasmáticas com uma meia-vida de distribuição de até três horas. O volume de distribuição no estado de equilíbrio é em média 0,88 a 1,1 L/kg, quando derivado de medições da concentração plasmática. Tanto a ligação às proteínas, quanto o volume de distribuição do desmetildiazepam, são semelhantes aos do diazepam.

A elevada ligação proteica limita a extensão da passagem do diazepam para o líquido cefalorraquidiano (LCR). Os níveis no LCR em humanos após doses únicas e múltiplas aproximam-se da concentração do fármaco livre no plasma.

Após doses múltiplas, o desmetildiazepam, mas não diazepam, pode acumular-se significativamente no LCR. O diazepam tem captação e alcança o equilíbrio no tecido cerebral rapidamente, com concentrações de equilíbrio no cérebro excedendo aquelas no plasma. O tempo total de ocupação do receptor foi consistente com o tempo de duração da soma das concentrações cerebrais de diazepam e metabólitos.

Fls 3441
Proc. Nº 023/2023
Ass

Metabolismo
O diazepam é principalmente metabolizado em substâncias farmacologicamente ativas, como o desmetildiazepam, uma via que representa 50-60% da depuração total do diazepam; 3hidroxilação (27% da depuração total do diazepam) é lenta, levando apenas a baixos níveis plasmáticos dos produtos de oxidação, temazepam e oxazepam.
O oxazepam e o temazepam são posteriormente conjugados a glucuronídeos. Após múltiplas doses de diazepam a razão da concentração plasmática de desmetildiazepam/diazepam foi 1,1 ± 0,2, temazepam/diazepam 0,11 ± 0,05 e oxazepam/diazepam 0,09 ± 0,03.

A oxidação do diazepam é mediada por isoenzimas do citocromo P450; formação de desmetildiazepam principalmente pelas CYP2C19 e CYP3A, 3-hidroxi-diazepam (temazepam) e oxazepam pela CYP3A. Pelo fato da CYP2C19 ser polimórfica, metabolizadores rápidos (MRs) e metabolizadores lentos (MLs) do diazepam podem ser diferenciados.
MLs de diazepam mostraram depuração significativamente menor (12 versus. 26 mL/min) e meiavida de eliminação mais longa (88 versus. 41 h) de diazepam do que MRs após uma única dose. Além disso, MLs tiveram menor depuração, maior ASC e maior meia-vida de eliminação do desmetildiazepam. Parece haver diferenças interétnicas neste polimorfismo.

Eliminação
O declínio da curva de concentração plasmática/tempo do diazepam após administração oral é bifásica: uma fase de distribuição inicial rápida e intensa, e seguida por e uma fase de eliminação terminal prolongada
Os valores típicos da meia-vida de eliminação estão na faixa de 24-48 horas para o diazepam e 40-100 horas para o metabólito ativo desmetildiazepam. O *clearance* de diazepam é de 20 – 40 mL/min.
Apenas quantidades insignificantes de diazepam inalterado são eliminadas, indicando que o fármaco é quase completamente metabolizado antes de sair do corpo. Oxazepam-glucuronídeo é o principal produto relacionado ao fármaco na urina.

Farmacocinética em populações especiais

População Geriátrica
A fração não ligada do diazepam correlaciona-se positivamente com a idade e foi maior em idosos do que em indivíduos jovens. A idade diminui a capacidade do fígado para a N-demetilação e 3hidroxilação do diazepam. Ocorre uma redução dependente da idade na depuração do fármaco não ligado e é responsável pelo aumento de 2-4 vezes observado na meia-vida de eliminação nos idosos, com um efeito mais forte observado nos homens do que nas mulheres. Assim, a extensão da acumulação do diazepam farmacologicamente ativo não ligado em pessoas idosas durante doses múltiplas será maior do que em adultos mais jovens.
A eliminação de desmetildiazepam é mais lenta em homens idosos, mas não em mulheres.

Insuficiência hepática
A disposição de diazepam e desmetildiazepam é alterada na doença hepática. Na hepatite viral aguda, a meia-vida do diazepam é aumentada em cerca de 2 vezes, mas retorna lentamente ao normal na recuperação. Um aumento mais acentuado (2 a 5 vezes) na meia-vida de eliminação é observado em pacientes com cirrose alcoólica.
Essas alterações são principalmente devido ao metabolismo hepático prejudicado; a distribuição alterada devido à mudanças na ligação às proteínas pode contribuir. A reduzida depuração de diazepam e desmetildiazepam leva ao acúmulo acentuado durante a dose de longo prazo. Isso, por sua vez, é associado com sedação aumentada.

Insuficiência renal
Na insuficiência renal crônica, a eliminação de diazepam, como indicado pela depuração do fármaco não ligado, foi semelhante à observada em voluntários sadios; portanto, as concentrações de diazepam livre no estado de equilíbrio em qualquer dose diária, em média, não devem ser diferentes entre pacientes com insuficiência renal e indivíduos saudáveis.
Devido a alterações na ligação às proteínas plasmáticas e distribuição tecidual do diazepam, a meia-vida de eliminação foi reduzida na doença renal de (média ± erro padrão) 92 ± 23 h no controle para 37 ± 7 h em indivíduos com insuficiência renal.

Gravidez
O diazepam e o desmetildiazepam atravessam rapidamente a barreira placentária. O feto também pode realizar a N-desmetilação do diazepam. O tratamento de longo prazo leva ao acúmulo de ambos compostos no feto com elevados níveis no coração fetal, pulmões e cérebro.
A ligação do diazepam às proteínas plasmáticas diminui durante a gravidez, particularmente durante o último trimestre, em parte devido à queda na concentração sérica de albumina. Efeitos farmacológicos aumentados podem ocorrer após dosagem aguda (vide item "Advertências e Precauções - Gestação e lactação").

População Pediátrica
Durante o primeiro dia de vida, as frações livres de diazepam e desmetildiazepam aumentaram acentuadamente para o dobro dos valores ao nascimento e, subsequentemente, reduziram lentamente para alcançar valores próximos ao controle em uma semana de idade. Essas alterações são paralelas àquelas das concentrações do ácido graxo livre.
Recém-nascidos e prematuros metabolizam diazepam mais lentamente que crianças mais velhas e adultos, levando a uma meia-vida prolongada (muito pronunciada em recém-nascidos prematuros), a menos que houvesse exposição a agentes indutores antes ou imediatamente após o nascimento. A capacidade do recém-nascido de realizar processos metabólicos envolvidos na biotransformação do diazepam, incluindo hidroxilação, desmetilação e conjugação com glucuronídeo, permanece limitada antes dos 5 meses de idade; após este período, as enzimas hepáticas desenvolvem ou até excedem a capacidade adulta.
Diazepam e seus metabólitos são excretados no leite materno. As concentrações de diazepam no leite são apenas 10% daquelas do sangue materno. Normalizado para o peso corporal, aproximadamente 5% da dose materna alcança o lactente. Após múltiplas administrações de doses diárias superiores a 10 mg, as quantidades transferidas podem ser suficientemente grandes para mostrar efeitos no lactente (vide item "Advertências e Precauções - Gestação e lactação).

Segurança não-clínica
Carcinogenicidade
O potencial carcinogênico de diazepam oral foi estudado em várias espécies roedoras.
Aumento na incidência de tumores hepatocelulares ocorreu em camundongos machos. Não houve aumento significativo na incidência de tumores em camundongos fêmeas, ratos, hamsters ou outros roedores.
Genotoxicidade

Fls 3442
Proc. Nº 023/2023
Ass

Um número de estudos proporcionou uma fraca evidência de um potencial mutagênico, em altas concentrações, que estão, entretanto, acima das doses terapêuticas em seres humanos.

Prejuízo da fertilidade

Estudos reprodutivos em ratos mostraram diminuições no número de gestações e no número de sobreviventes da prole, seguindo administração de doses orais de 100 mg/kg/dia, antes e durante o cruzamento e por toda a gestação e lactação.

Toxicidade reprodutiva

O diazepam foi considerado teratogênico em camundongos em níveis de dose de 45 – 50 mg/kg, 100 mg/kg e 140 mg/kg/dia, assim como em hamsters, em 280 mg/kg. No entanto, essa droga não se mostrou teratogênica em 80 e 300 mg/kg/dia, em ratos, e em 20 e 50 mg/kg/dia, em coelhos (ver "Gestação e lactação" no item "5. Advertências e precauções").

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade aos benzodiazepínicos ou a qualquer excipiente do produto, glaucoma de ângulo agudo, insuficiência respiratória grave, insuficiência hepática grave (pois os benzodiazepínicos podem levar à ocorrência de encefalopatia hepática), síndrome da apneia do sono ou *miastenia gravis*. Benzodiazepínicos não são recomendados para tratamento primário de doença psicótica. Eles não devem ser usados como monoterapia na depressão ou ansiedade associada com depressão, pela possibilidade de ocorrer suicídio nesses pacientes.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uso concomitante de álcool/depressores SNC

O uso concomitante de diazepam com álcool e/ou depressores do SNC deve ser evitado. Essa utilização concomitante tem potencial para aumentar os efeitos clínicos de diazepam, incluindo possivelmente sedação grave, que pode resultar em coma ou morte, depressão cardiovascular e/ou respiratória clinicamente relevantes (ver itens "6. Interações medicamentosas" e "10. Superdose").

Histórico médico de abuso de álcool ou drogas

O diazepam deve ser usado com muita cautela em pacientes com história de alcoolismo ou dependência de drogas.

O diazepam deve ser evitado em pacientes com dependência de depressores do SNC, incluindo álcool. Uma exceção à dependência de álcool é o gerenciamento das reações agudas de retirada.

Insuficiência hepática

Os benzodiazepínicos podem contribuir para a ocorrência de episódios de encefalopatia hepática em pacientes com insuficiência hepática grave. Deve-se ter especial cuidado ao administrar diazepam em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada.

Reações psiquiátricas e "paradoxais"

Reações paradoxais como inquietude, agitação, irritabilidade, agressividade, ansiedade, delírios, raiva, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inadequado e outros efeitos adversos comportamentais podem ocorrer com o uso de benzodiazepínicos. Quando isso acontece, deve-se descontinuar o uso do medicamento. Esses efeitos são mais prováveis em crianças e idosos

Amnésia

Deve-se ter em mente que os benzodiazepínicos podem induzir a amnésia anterógrada, que pode ocorrer com o uso de doses terapêuticas, com aumento do risco em doses maiores. Efeitos amnésicos podem estar associados com comportamento inapropriado.

Tolerância

Pode ocorrer alguma redução na resposta aos efeitos dos benzodiazepínicos, após uso repetido de diazepam, por período prolongado.

Intolerância a galactose

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose (a deficiência Lapp de lactase ou má absorção de glicose-galactose) não devem tomar esta medicação e deverão falar com o médico, pois diazepam possui lactose em sua composição.

Abuso e dependência

Dependência

O uso de benzodiazepínicos e similares pode levar ao desenvolvimento de dependência física ou psicológica (ver item "9. Reações adversas"). O risco de dependência aumenta com a dose e duração do tratamento. É maior também em pacientes com histórico médico de abuso de drogas ou álcool. Abusos foram relatados em usuários de múltiplas drogas. O diazepam deve ser utilizado com extremo cuidado em pacientes com histórico de abuso de álcool ou outras drogas. No sentido de minimizar o risco de dependência, os benzodiazepínicos só devem ser prescritos após cuidadosa avaliação quanto à indicação e devem ser administrados por período de tempo o mais curto possível. A continuação do tratamento, quando necessária, deve ser acompanhada bem de perto. A duração prolongada do tratamento só se justifica após avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios.

Abstinência

Quando ocorre dependência física, a retirada abrupta do tratamento será acompanhada de sintomas de abstinência. O início dos sintomas de abstinência é variável, durando poucas horas a uma semana ou mais. Podem ocorrer cefaleia, diarreia, dores musculares, ansiedade extrema, tensão, inquietude, confusão e irritabilidade. Em casos graves, podem ocorrer sintomas como despersonalização, desrealização, hiperacusia, dormência e sensibilidade nas extremidades, hipersensibilidade à luz, ao barulho e ao contato físico, alucinações ou convulsões. Na ocorrência de sintomas de abstinência, são necessários acompanhamento médico bem próximo e apoio para o paciente. A interrupção abrupta deve ser evitada, e um esquema de retirada gradual deve ser adotado.

Quando são administrados benzodiazepínicos, sintomas de abstinência podem ocorrer, ao mudar para um benzodiazepínico com uma meia-vida de eliminação consideravelmente mais curta.

Ansiedade de rebote

Uma síndrome transitória com sintomas que levaram ao tratamento com diazepam recorre com maior intensidade. Isso pode acontecer com a descontinuação do tratamento. Pode ser acompanhada de outras reações, incluindo alterações de humor, ansiedade, distúrbio do sono e inquietude. Como o risco de abstinência e rebote é maior quando a descontinuação do tratamento é abrupta, é recomendado que a dosagem seja reduzida gradualmente.

Fls 8443
Proc. Nº 023/2023
Ass

Populações especiais

Uso geriátrico
Devem ser usadas doses menores em pacientes idosos e debilitados.
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 drogareceptor, mecanismos pós-receptor e funcionalidade do órgão.

Insuficiência respiratória
São recomendadas doses menores para pacientes com insuficiência respiratória crônica por causa do risco de depressão respiratória.

Quando existe insuficiência cardiorrespiratória, deve se ter em mente que sedativos como diazepam podem acentuar a depressão respiratória. Entretanto, o efeito sedativo pode, ao contrário, ter efeito benéfico ao reduzir o esforço respiratório de certos pacientes. Na hipercapnia severa crônica, diazepam só deve ser administrado caso os benefícios potenciais superem os riscos.

Homens e mulheres com potencial reprodutivo
Se o produto for prescrito para uma mulher em idade fértil, ela deve entrar em contato com o seu médico para a interrupção do produto, caso queira engravidar ou suspeite de gravidez.

Gestação e lactação
A segurança para uso de diazepam durante a gravidez não foi estabelecida em humanos. Um aumento do risco de malformação congênita associada aos benzodiazepínicos durante o primeiro trimestre de gravidez tem sido sugerido. Uma revisão dos efeitos adversos relatados espontaneamente não mostrou incidência maior do que o esperado em uma população similar não tratada. Benzodiazepínicos devem ser evitados durante a gravidez a menos que não exista uma alternativa mais segura. Antes de se administrar diazepam durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, os possíveis riscos para o feto (assim como com qualquer outra droga) devem ser pesados contra o benefício terapêutico esperado para a mãe.
Administração contínua de benzodiazepínicos durante a gravidez pode levar à hipotensão, redução da função respiratória e hipotermia no recém-nascido. (vide item "Características farmacológicas").
Sintomas de abstinência no recém-nascido têm sido ocasionalmente descritos com esta classe terapêutica.

Trabalho de parto
São recomendados cuidados especiais quando o diazepam for administrado durante o trabalho de parto, pois uma única dose alta pode produzir irregularidades na frequência cardíaca fetal e hipotonia, dificuldade de sucção, hipotermia e depressão respiratória moderada no neonato. Deve-se lembrar que o sistema enzimático envolvido no metabolismo da droga não está completamente desenvolvido no recém-nascido (especialmente nos prematuros).

Lactação
Como diazepam passa para o leite materno, não deve ser administrado em pacientes que estejam amamentando.

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículo e operar máquinas
Sedação, amnésia, redução da capacidade de concentração e da força muscular podem prejudicar a capacidade de dirigir veículo ou operar máquinas. Antes de receber diazepam, o paciente deve ser avisado para não conduzir veículo ou operar máquinas até que esteja completamente recuperado. O médico deve decidir quando essas atividades podem ser retomadas.
Se a duração do sono for insuficiente ou for consumido álcool, a probabilidade da capacidade de alerta estar comprometida é maior.
Pacientes sob uso de diazepam devem ser alertados quanto à realização de atividades perigosas que requeiram grande atenção como operar máquinas perigosas ou dirigir veículos. Devem ser igualmente alertados sobre o consumo concomitante de bebidas alcoólicas, pois pode ocorrer potencialização dos efeitos indesejáveis de ambas as drogas.

Atenção portadores de Doença Celíaca ou Síndrome Celíaca: contém Glúten.

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

Até o momento, não há informações de que este medicamento possa causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Interação farmacocinética fármaco-fármaco (FFI)
O metabolismo de diazepam e seu principal metabólito, DMDZ depende das isoenzimas do citocromo P450, CYP3A4 e CYP2C19. Os moduladores dessas enzimas podem levar a alterações na disposição e efeitos de diazepam. São observadas fortes interações com compostos que afetam simultaneamente as vias metabólicas oxidativas de diazepam; os efeitos moderados só ocorrem, mesmo com inibidores fortes, se eles afetam apenas uma das vias metabólicas de diazepam. Os inibidores de CYP3A4 e CYP2C19 diminuem a taxa metabólica e podem levar a concentrações mais elevadas do que o normal de diazepam e do metabólito desmetill e, consequentemente, aos efeitos sedativos e ansiolíticos aumentados/prolongados. Tais mudanças podem exacerbar os efeitos de diazepam em pacientes com sensibilidade aumentada, por exemplo, devido à sua idade, função hepática reduzida ou tratamento com outros medicamentos que prejudicam a oxidação. Os indutores de CYP3A4 e CYP2C19 podem levar a concentrações inferiores às esperadas e, portanto, a uma falta da eficácia desejada.

Efeito de outros medicamentos na farmacocinética de diazepam
Inibidores enzimáticos
O suco de toranja contém fortes inibidores de CYP3A4. A exposição a diazepam foi fortemente aumentada (ASC 3,2 vezes, $C_{máx}$ 1,5 vezes) e o tempo para atingir a concentração máxima foi maior quando diazepam foi administrado com suco de toranja em vez de água.
Derivados de antimicóticos azólicos inibem as vias CYP3A4 e CYP2C19 e levam a um aumento da exposição a diazepam (relação ASC de diazepam com fluconazol 2,5; voriconazol 2,2) e prolonga a meia-vida de eliminação de diazepam (com fluconazol de 31h para 73h, com voriconazol de 31h para 61h). A influência dos antimicóticos nos níveis de diazepam só foi observada a partir de 4 horas após a

Fls 8444
Proc. Nº 023/2023
ASS

administração. Itraconazol tem um efeito mais moderado sem interação clinicamente significativa com diazepam, conforme determinado por testes de desempenho psicomotor.
A fluvoxamina, inibidor de recaptação de serotonina, também é inibidor das duas vias de degradação de diazepam e aumentou não apenas a exposição a diazepam em 180% e prolongou a sua meia-vida de eliminação de 51h para 118h, como também aumentou a exposição e o tempo para atingir o estado de equilíbrio do metabólito desmetil. Fluoxetina mostrou um efeito mais moderado sobre a ASC de diazepam (aumento de aproximadamente 50%) e não afetou a resposta psicomotora porque as concentrações combinadas de diazepam e desmetildiazepam foram semelhantes com e sem fluoxetina.
Os contraceptivos hormonais combinados parecem reduzir a depuração (em 67%) e prolongar a meia-vida de eliminação (em 47%) de diazepam. O comprometimento psicomotor induzido por diazepam em mulheres utilizando contraceptivos pode ser maior durante a pausa menstrual de 7 dias fora da preparação hormonal do que no período em que ela está tomando o contraceptivo. Existem algumas evidências limitadas de que os benzodiazepínicos podem aumentar a incidência de hemorragia avançada em mulheres utilizando contraceptivos hormonais. Não foi observada interação medicamentosa que tenha causado gravidez.
Omeprazol, inibidor de bomba de prótons e inibidor CYP2C19 e CYP3A4, administrado em dose de 20mg uma vez ao dia, aumentou ASC de diazepam em 40% e a meia-vida em 36%, e em dose de 40 mg uma vez ao dia, aumentou a ASC de diazepam em 122% e a meia-vida em 130%. A eliminação de desmetildiazepam também foi reduzida. O efeito de omeprazol só foi visto em metabolizadores extensos, mas não lentos, de CYP2C19. O esomeprazol (mas não lanzoprazol ou pantoprazol) tem potencial para inibir o metabilismo de diazepam em um grau semelhante ao omeprazol.
A cimetidina, antagonista do receptor H2 da histamina e inibidor de múltiplas isoenzimas CYP, incluindo CYP3A4 e CYP2C19, reduz a depuração de diazepam e de desmetildiazepam em 40% a 50%. O efeito não é diferente após um dia ou após o tratamento crônico com cimetidina e resulta em maior exposição e meia-vida de eliminação prolongada de diazepam e seu principal metabólito após administração única e maiores concentrações de equilíbrio após administração múltiplas de diazepam. A potencialização da sedação foi observada com coadministração de cimetidina. Não foi observada tal interação farmacocinética com os antagonistas do H2 ranitidina e famotidina.
O disulfiram inibe o metabolismo de diazepam (diminuição mediana da depuração em 41% e aumento da meia-vida em 37%) e provavelmente o metabolismo dos metabólitos ativos de diazepam, podendo resultar na potencialização dos efeitos sedativos.
A terapia com antituberculínicos pode alterar a disposição do diazepam. Na presença de isoniazida, a exposição média (ASC) e a meia-vida de diazepam aumentaram (em média 33 –35%). As maiores alterações foram observadas em indivíduos com fenótipo de acetilador lento.
O diltiazem, bloqueador do canal de cálcio e que é substrato para as mesmas isoenzimas do CYP que diazepam e inibidor do CYP3A4, aumentou a ASC (em aproximadamente 25%) e prolongou a meia-vida (em 43% nos metabolizadores extensivos da CYP2C19) de diazepam, com pequenas diferenças entre indivíduos com diferentes fenótipos de CYP2C19. Na presença de diltiazem, a exposição a desmetildiazepam também tende a aumentar.
O metabólito primário de idelasibe é um inibidor forte de CYP3A4 e aumenta as concentrações séricas de diazepam de forma que a redução da dose pode ser considerada.
Os psicoestimulantes modafinil e armodafinil induzem CYP3A4 e inibem CYP2C19, podendo prolongar a eliminação de diazepam e causar sedação excessiva.

Indutores enzimáticos
A rifampicina é um potente indutor do CYP3A4 e também tem um significante efeito acelerador na via de CYP2C19. Quando administrada a 600 mg por dia, durante 7 dias, a depuração de diazepam aumentou 4,3 vezes e a ASC diminuiu em 77%. Também foi observada redução significativa na exposição a todos os metabólitos de diazepam. Duplicar a dose diária da rifampicina não aumentou o seu efeito.
A carbamazepina é um indutor conhecido de CYP3A4, acelerando a eliminação (aumento da depuração e meia-vida reduzida) de diazepam em 3 vezes, enquanto aumenta as concentrações de desmetildiazepam.

Alimentos e antiácidos
Alimentos e antiácidos podem reduzir a taxa, mas não diminuirão a extensão da absorção dos comprimidos de diazepam. Isso pode levar a efeitos atenuados após uma única dose, mas não influenciar as concentrações no estado de equilíbrio durante a terapia com múltiplas doses.
As drogas procinéticas aumentam a taxa de absorção de diazepam.
A metoclopramida intravenosa, mas não oral, aumenta a taxa de absorção de diazepam e aumenta a concentração máxima alcançada após a administração oral.
Os narcóticos (morfina, petidina) diminuem a taxa de absorção e o pico de concentração em administrações orais de diazepam.

Efeitos de diazepam na famarcocinética de outros medicamentos
O diazepam não é considerado um indutor ou inibidor de enzimas metabolizadoras. No entanto, podem ocorrer algumas interações com outros medicamentos em que o diazepam é a causa da interação.
A terapia com fenitoína foi associada com maiores concentrações e aumento de intoxicação por fenitoína quando combinada com diazepam. No entanto alguns estudos não encontraram nenhuma interação ou mesmo baixas concentrações plasmáticas de fenitoína quando co-administrada com diazepam.

Interação farmacodinâmica fármaco-fármaco (FFI)
O álcool deve ser evitado em pacientes que recebem diazepam (ver item "5. Advertências e precauções"). Efeitos aumentados, como sedação e depressão cardiorrespiratória, também podem ocorrer quando o diazepam é coadministrado com depressores de atuação central, incluindo o álcool (ver item "10. Superdose").
Existem vários relatos de hipotensão grave, depressão respiratória ou perda da consciência em pacientes sob tratamento combinado com clozapina e benzodiazepínicos, incluindo diazepam.
Efeitos aditivos depressivos no sistema nervoso central são esperados ao combinar fenotiazinas e benzodiazepínicos. Sedação, depressão respiratória e obstrução das vias aéreas foram relatadas com o uso combinado de levopromazina e diazepam.
Os efeitos aditivos de olanzapina e diazepam na sedação e hipotensão ocorrem na ausência de uma interação farmacocinética. Não é recomendado uso parenteral concomitante.
O diazepam aumenta os efeitos subjetivos de opioides da metadona. O diazepam também aumenta os efeitos da metadona sobre o diâmetro da pupila e sobre a sedação e também causa uma perda significativa no tempo de reação em comparação com a metadona sozinha. Não ocorre interação farmacocinética entre os dois medicamentos.
Foi observada perda reversível do controle da doença de Parkinson em alguns pacientes tratados com levodopa combinada com diazepam. Isso pode ser causado pela diminuição dos níveis de dopamina estriatal.
As xantinas teofilina e cafeína antagonizam os efeitos sedativos e possivelmente ansiolíticos de diazepam parcialmente através do bloqueio dos receptores de adenosina.

Fls 8445
Proc. Nº 023/2023
Ass

O pré-tratamento com diazepam altera a farmacodinâmica e a farmacocinética da cetamina anestésica. A n-desmetilação de cetamina for inibida, resultando em aumento da meia-vida e do tempo de sono induzido por cetamina. Na presença de diazepam, é necessária uma concentração reduzida de cetamina para obter a anestesia adequada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO.
Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da umidade.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

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

Aspecto físico (comprimido 5 mg): comprimido branco, circular, biconvexo, sulcado em uma de suas faces e isento de partículas estranhas visíveis.
Aspecto físico (comprimido 10 mg): comprimido branco, circular, biconvexo, sulcado em uma de suas faces e isento de partículas estranhas visíveis.

Descarte de medicamentos não utilizados e/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 em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Geral
Para se obter efeito ótimo, a posologia deve ser individualizada. O tratamento deve ser iniciado com a menor dose apropriada eficaz para a condição particular.

Doses orais usuais para adultos
Dose inicial: 5 – 10 mg. Dependendo da gravidade dos sintomas, 5 – 20 mg/dia. Cada dose oral para adultos não deve normalmente ser superior a 10 mg.

Duração do tratamento
A duração do tratamento deve ser a menor possível (ver "Abuso e dependência" no item "5. Advertências e precauções"). O paciente deve ser reavaliado regularmente quanto à necessidade de se continuar o tratamento, especialmente no paciente assintomático. O tratamento não deve exceder dois a três meses, incluindo o período de retirada progressiva. A extensão além desse limite poderá ser feita após reavaliação da situação. É útil informar ao paciente quando o tratamento for iniciado que o mesmo terá duração limitada e explicar como a dose será progressivamente reduzida. Além disso, é importante que o paciente seja alertado sobre a possibilidade do fenômeno de rebote, para minimizar a ansiedade sobre tais sintomas, caso eles ocorram durante a retirada. Existem evidências de que, no caso de benzodiazepínicos de curta duração, o fenômeno de retirada pode se manifestar no intervalo entre as doses, especialmente quando a posologia é alta. No caso de benzodiazepínicos de longa duração, como o diazepam, é importante prevenir quando se trocar para um benzodiazepínico de curta duração, pois podem ocorrer sintomas de abstinência.

Instruções para dosagens especiais
Uso geriátrico
Dosagem para pacientes idosos: a dose mais baixa possível deve ser utilizada em idosos. Esses pacientes devem ser acompanhados regularmente no início do tratamento para minimizar a dosagem e/ou frequência de administração, para prevenir superdose causada pelo acúmulo.
Insuficiência hepática
Pacientes com insuficiência hepática grave não devem ser tratados com diazepam (ver item "4. Contraindicações"). Em pacientes cuja insuficiência hepática é leve ou moderada, a menor dose possível deve ser administrada.

O diazepam deve ser administrado por via oral.
Os comprimidos podem ser divididos em partes iguais para facilitar a dosagem.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Experiência pós-comercialização
Os efeitos colaterais mais comumente citados são: cansaço, sonolência e fraqueza muscular; em geral, estão relacionados com a dose administrada. Esses efeitos ocorrem predominantemente no início do tratamento e geralmente desaparecem com a administração prolongada.

Distúrbios do sistema nervoso: ataxia, disartria, fala enrolada, dor de cabeça, tremores, tontura, diminuição do estado de alerta. Amnésia anterógrada pode ocorrer com doses terapêuticas, sendo que o risco aumenta com doses maiores. Efeitos amnésicos podem estar associados com comportamento inapropriado.

Distúrbios psiquiátricos: reações paradoxais como inquietude, agitação, irritabilidade, desorientação, agressividade, nervosismo, hostilidade, ansiedade, delírios, raiva, pesadelos, sonhos anormais, alucinações, psicoses, hiperatividade, comportamento inapropriado e outros efeitos comportamentais conhecidos. Esses efeitos são mais prováveis em crianças e idosos e, caso ocorram, o uso do medicamento deve ser descontinuado. Estado confusional, distúrbios emocionais e de humor, depressão e alterações na libido.
O uso crônico (mesmo em doses terapêuticas) pode levar ao desenvolvimento de dependência física. O risco é mais pronunciado em pacientes que recebem tratamento prolongado e/ou com doses elevadas e, particularmente, em pacientes predispostos com antecedentes pessoais de alcoolismo ou abuso de drogas. Uma vez que a dependência física aos benzodiazepínicos se desenvolve, a descontinuação do tratamento pode ser acompanhada de sintomas de abstinência ou fenômeno de rebote (ver "Abuso e dependência" no item "5. Advertências e precauções").
Tem sido relatado abuso de benzodiazepínicos em usuários de múltiplas drogas (ver "Abuso e dependência" no item "5. Advertências e precauções").

Fls 18446
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Lesões, envenenamento e complicações de procedimentos: existem relatos de quedas e fraturas em pacientes sob uso de benzodiazepínicos. O risco é maior em pacientes recebendo, concomitantemente, sedativos (incluindo bebidas alcoólicas) e em pacientes idosos.

Distúrbios gastrintestinais: náuseas, boca seca ou hipersalivação, constipação e outros distúrbios gastrintestinais.

Distúrbios oculares: diplopia, visão turva.

Distúrbios vasculares: hipotensão, depressão circulatória.

Exames: frequência cardíaca irregular, transaminases aumentadas muito raramente, aumento da fosfatase alcalina sanguínea.

Distúrbios renais e urinários: incontinência, retenção urinária.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: reações cutâneas.

Distúrbios do ouvido e do labirinto: vertigem.

Cardiopatias: insuficiência cardíaca, incluindo parada cardíaca.

Distúrbios respiratórios: depressão respiratória, incluindo insuficiência respiratória.

Distúrbios hepatobiliares: muito raramente icterícia.

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. Superdose de diazepam raramente resulta em risco à vida se o medicamento tiver se administrado isoladamente, mas pode levar à arreflexia, apneia, hipotensão arterial, depressão cardiorrespiratória e coma.

O coma, se ocorrer, normalmente tem duração de poucas horas; porém, pode ser prolongado e cíclico, particularmente em pacientes idosos.

Os efeitos de depressão respiratória por benzodiazepínicos são mais graves em pacientes com doença respiratória.

Os benzodiazepínicos aumentam os efeitos de outros depressores do sistema nervoso central, incluindo o álcool.

Tratamento

Monitorização dos sinais vitais e medidas de suporte devem ser instituídas conforme o estado clínico do paciente. Em particular, os pacientes podem necessitar de tratamento sintomático dos efeitos cardiorrespiratórios ou efeitos do sistema nervoso central.

A absorção adicional deve ser prevenida utilizando-se um método apropriado, por exemplo, tratamento em uma a duas horas com carvão ativado. Se for utilizado carvão ativado, é imperativo proteger as vias aéreas em 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 levar em consideração o uso de flumazenil, um antagonista específico do receptor benzodiazepínico. O flumazenil deve ser administrado apenas sob rigorosas condições de monitoramento. O flumazenil possui meia-vida curta (cerca de uma hora), portanto, os pacientes que receberem flumazenil requererão monitoramento após a diminuição dos seus efeitos. O flumazenil deve ser usado com extrema cautela na presença de medicamentos que reduzem o limiar de convulsões (por exemplo, antidepressivos tricíclicos). Consulte a bula do flumazenil para mais informações sobre o uso correto desse 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 – 1.0497.1390

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06.900-095
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 6/12
Polo de Desenvolvimento JK
Brasília – DF – CEP: 72.549-555
CNPJ: 60.665.981/0007-03
Indústria Brasileira

SAC 0800 011 1559

Fls 8447
Proc. Nº 023/2023
Ass



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 18/10/2022.

Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
01/2023	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	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido 5 mg 10 mg
30/06/2021	2538574/21-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- N/A - 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimido 5 mg 10 mg
23/12/2020	4556432/20-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Atualização da logomarca da empresa - Inclusão da frase de alerta para celíacos - Atualização do número do SAC conforme disposições da Anatel	VP VPS	Comprimido 5 mg 10 mg
26/09/2017	2016535/17-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	26/09/2017	2016535/17-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	25/09/2017	2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE	VP VPS	Comprimido 5 mg 10 mg

Fls 3448
Proc. Nº 023/2023
Ass
10

							MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS		
09/12/2015	1069577/15-0	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/12/2011	1022942/11-6	155 – GENÉRICO – Registro de medicamento	09/11/2015	Versão inicial	VP VPS	Comprimido 5 mg 10 mg

Fls 8449
Proc. Nº 025/2023
Ass

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 8450
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fenital®
(fenitoína sódica)

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Solução injetável

50 mg/mL

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 8451
Proc. Nº 023/2023
Ass

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Fenital®
fenitoína sódica

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES
Solução injetável em embalagens contendo 10 ampolas de 5 mL de fenitoína sódica 50 mg/mL.

USO INTRAVENOSO OU INTRAMUSCULAR
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução injetável contém:
fenitoína sódica..... 50 mg*
*equivalente a 46 mg de fenitoína base
veículo estéril qsp..... 1 mL
Excipientes: álcool etílico, propilenoglicol, hidróxido de sódio, água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Fenital® é destinado ao tratamento de:
-crises convulsivas durante ou após neurocirurgia;
-crises convulsivas, crises tônico-clônicas generalizadas e crise parcial complexa (lobo psicomotor e temporal);
-estado de mal epiléptico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Em um estudo duplo-cego, com um ano de duração, fenitoína e valproato foram igualmente eficazes na prevenção de crises convulsivas pós craniotomia (Beenen et al, 1999). Pacientes submetidos à cirurgia de tumor cerebral, trauma, ou lesões vasculares foram randomizados no pós-operatório para receber fenitoína 100 miligramas (mg) 3 vezes ao dia (n = 50), ou valproato 500 mg 3 vezes ao dia (n = 50) A administração foi iniciada por via intravenosa após a cirurgia e trocada, o mais rápido possível, por administração via oral (ou via tubo nasogástrico). Sete pacientes de cada grupo apresentaram crises convulsivas. Não foram encontradas diferenças no tempo ou severidade da convulsão nos dois grupos. Também não houve diferença significativa no número de pacientes com necessidade de descontinuação da terapia devido a efeitos adversos (5 no grupo fenitoína, 2 no grupo valproato). Testes neuropsicológicos também mostraram que não houve diferença significativa na função cognitiva dos grupos fenitoína e valproato. Esse estudo mostra que ambos os medicamentos podem ser usados na profilaxia pós-operatória. Uma vez que 4 pacientes apresentaram sua primeira convulsão no dia da cirurgia, os autores recomendam que a profilaxia seja iniciada na semana anterior à cirurgia, ou que seja administrada uma dose de ataque após a cirurgia.

Em um estudo duplo-cego, controlado, a terapia de fenitoína reduziu a epilepsia no pós-operatório seguida de craniotomia (North et al, 1983). Concentrações de fenitoína sérica foram mantidas dentro da faixa terapêutica. Terapia de fenitoína foi mantida por 12 meses, mas a maior proteção ocorreu durante os 3 primeiros meses de terapia.

A fenitoína é eficaz em crises tônico-clônicas (Grande Mal) e crises parciais complexas (lobo psicomotor e temporal). (AMA Department of Drugs, 1983).

Em um estudo randomizado, duplo-cego, com 10 centros, 622 pacientes adultos com crise tônico-clônica parcial e/ou generalizada secundária obtiveram um êxito maior no uso de carbamazepina ou fenitoína versus fenobarbital ou primidona, durante um estudo de 2 anos (ou até a ocorrência de falha ou toxicidade). O insucesso do

Fls 8452
Proc. Nº 023/2023
Ass.

tratamento incluiu frequência de crises convulsivas, toxicidade sistêmica, e neurotoxicidade, como seria observado em ambiente de prática médica. Considerando todos os efeitos colaterais, assim como a eficácia no controle de crises convulsivas, o êxito foi maior com carbamazepina ou fenitoína, intermediário com fenobarbital, e menor com primidona. Todas essas diferenças foram estatisticamente significativas. Carbamazepina e fenitoína pareceram ser os agentes únicos globais mais eficazes no tratamento de crises tônico-clônicas parciais ou generalizadas secundárias, ou ambas. O controle de crises tônico-clônicas foi semelhante com todos os medicamentos em 12 meses, e foi baixa (47% carbamazepina, 36% fenobarbital, 38% fenitoína, 35% primidona). O prognóstico para controle completo de crises tônico-clônicas também foi semelhante com todos os 4 medicamentos (aproximadamente 45%). Carbamazepina foi superior ao fenobarbital no controle de crises parciais, assim como a primidona; a fenitoína proporcionou controle intermediário. Carbamazepina foi associada com maior controle de crises parciais a cada momento de 6 meses, durante os 36 meses do seguimento. A diferença mais notável na avaliação de falha foi vista no uso de primidona, atribuída à toxicidade aguda (náusea, vômito, tontura e sedação); a diminuição da libido e a impotência foram mais comuns em pacientes tratados com primidona. Carbamazepina pode ser preferível para crianças, adolescentes e mulheres, pois a fenitoína foi associada a efeitos colaterais dismórficos. Dificuldades na cognição foram mais comuns no uso de fenitoína comparado ao uso de carbamazepina, e isso também deve ser considerado na seleção. Carbamazepina ou fenitoína devem ser indicadas para terapia inicial em adolescentes e adultos com crises tônico-clônicas parciais ou generalizadas secundárias, ou ambos os tipos (Mattson et al, 1985b).

Em um estudo prospectivo com 106 pacientes com histórico de crises clônico-tônicas parciais ou mistas não tratadas, por 6 a 96 meses; os pacientes foram controlados com fenitoína ou carbamazepina (monoterapia, com dose baseada nas concentrações séricas). Vinte e seis pacientes permaneceram livres de crises convulsivas por um período de 2 anos. Uma análise atuarial demonstrou que 35% dos pacientes poderiam entrar em um período livre de convulsões, pelo menos 2 anos após o início do tratamento; 73% teria um período de 2 anos livre de crises, ao final de 4 anos; e 8% teria um período de 2 anos livre de crises, após 8 anos de tratamento. A continuação de convulsões por até 2 anos após o início do tratamento indicou um prognóstico falho, e a probabilidade de controle das crises subsequentes diminuiu em 50%. Esse estudo concluiu que o padrão de longo prazo no controle de crises convulsivas é amplamente usado durante os primeiros 2 anos de tratamento (Elwes et al, 1984).

No tratamento de estado de mal epilético, a fenitoína é usada como terapia inicial para manter um efeito anticonvulsionante prolongado, após a rápida cessão das crises com lorazepam ou diazepam, ou após a falha das benzodiazepinas (Lowenstein & Alldredge, 1998b). Uma dose de ataque de fenitoína, de 10 a 15 miligramas/quilogramas (mg/Kg), é recomendada no tratamento de estado de mal epilético. Outros autores sugerem que essa dose pode ser muito baixa, e indicam o uso de 20 mg/Kg administrados por via intravenosa e que doses de 30 mg/Kg podem ser necessárias para alguns pacientes. As taxas de infusão não devem exceder 50 mg/minuto.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A fenitoína é um medicamento que pode ser utilizado no tratamento da epilepsia. O principal local de ação parece ser o córtex motor, onde a extensão da atividade das crises é inibida. Possivelmente, pela estimulação da saída de sódio dos neurônios, a fenitoína tende a estabilizar o limiar contra a hiperexcitabilidade causada pela estimulação excessiva ou alterações ambientais capazes de reduzir o gradiente da membrana sódica. Isto inclui a redução de potencialização pós- tetânica nas sinapses. A perda da potencialização pós-tetânica previne os "focus" das crises corticais pela detonação das áreas corticais adjacentes. A fenitoína reduz a atividade máxima dos centros tronco-cerebrais responsáveis pela fase tônica das crises tônico-clônicas (crises de grande mal).

Propriedades Farmacocinéticas

Após a injeção de fenitoína ocorre a distribuição nos fluidos corporais, incluindo CSF.

O volume de distribuição tem sido estimado para ser entre 0,52 e 1,19 litros / kg, e é fortemente ligado às proteínas (geralmente de 90% nos adultos).

No soro, a fenitoína liga-se rapidamente e de forma reversível às proteínas. Cerca de 90% de fenitoína no plasma se liga a albumina.

Fls 8453
Proc. Nº 023/2023
Ass

Após administração de fenitoína, a meia-vida plasmática em homens é, em média, de 22 horas, com uma variação de 7 a 42 horas.

A fenitoína é hidroxilada no fígado por um sistema de enzimas que é saturável. Pequenas doses incrementais podem produzir muitos aumentos substanciais nos níveis séricos quando estes estão na faixa superior de concentrações terapêuticas.
Os parâmetros de controle para eliminação são sujeitos também a ampla variação interpacientes.
O nível sérico alcançado por uma determinada dose por conseguinte, é também sujeito a uma grande variação.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Fenital® é contraindicado em pacientes que tenham apresentado reações intensas ao medicamento ou a outras hidantoínas.
Fenital® solução injetável é contraindicado em pacientes que apresentam síndrome de Adam-Stokes, bloqueio A-V de 2° e 3° graus, bloqueio sino-atrial e bradicardia sinusal.

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

Os fármacos antiepilépticos não devem ser abruptamente descontinuados devido ao possível aumento na frequência de crises, incluindo status epilepticus. Quando, a critério médico, houver necessidade de redução da dose, descontinuação do tratamento ou substituição por uma terapia alternativa, esta deve ser feita gradualmente. Entretanto, no evento de reação alérgica ou reação de hipersensibilidade, uma rápida substituição para uma terapia alternativa pode ser necessária. Neste caso, a terapia alternativa deve ser um fármaco antiepiléptico não pertencente à classe das hidantoínas.

Pode ocorrer hipotensão, especialmente após a administração intravenosa de doses elevadas de fenitoína administradas em alta velocidade. Após a administração de fenitoína, reações cardiovasculares graves e fatalidades foram relatadas com depressão na condução atrial e ventricular e fibrilação ventricular. Complicações graves são principalmente relatadas em idosos e pacientes gravemente debilitados. Portanto, um monitoramento cuidadoso da pressão sanguínea e do ECG é necessário durante a administração de altas doses de **Fenital®** por via intravenosa, podendo ser necessária a redução na velocidade de administração ou interrupção da administração.

Fenital® deve ser utilizado com cautela em pacientes com hipotensão, insuficiência cardíaca ou infarto do miocárdio.

Reações cutâneas com risco para a vida (Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) têm sido reportadas com o uso de fenitoína sódica. Se os sinais da Síndrome de Stevens-Johnson ou da necrólise epidérmica tóxica (como por exemplo: rash cutâneo progressivo muitas vezes com bolhas ou lesão de mucosas, ou se houver suspeita de lúpus eritematoso) surgirem, o tratamento com **Fenital®** deve ser descontinuado.
Se o rash for do tipo moderado (semelhante ao sarampo ou escarlatiniforme), o tratamento pode ser retomado após regressão completa do rash. Caso o rash reapareça ao reiniciar o tratamento, **Fenital®** ou outra fenitoína estão contraindicados.

Irritação e inflamação dos tecidos podem ocorrer no local da injeção com ou sem extravasamento da fenitoína. Edema, descoloração e dor no local da injeção (descrito como "Síndrome da luva roxa") têm sido reportados após injeção intravenosa periférica de fenitoína. Irritação dos tecidos pode variar de leve irritação a extensa necrose e descamação. A síndrome pode não se desenvolver por vários dias após a injeção. Embora o desaparecimento dos sintomas possa ser espontâneo, necrose da pele e isquemia do membro tem ocorrido e requerem intervenções tais como fasciotomia, enxerto de pele e, em raros casos, amputação.

Foram relatados casos de hepatotoxicidade aguda com o uso de fenitoína, incluindo casos pouco frequentes de insuficiência hepática aguda. Estes incidentes foram associados com uma síndrome de hipersensibilidade caracterizada por febre, erupções cutâneas e linfadenopatia, e normalmente ocorrem dentro dos 2 primeiros meses

Fls 8454
Proc. Nº 023/2023
Ass

de tratamento. Outras manifestações comuns incluem icterícia, hepatomegalia, níveis elevados de transaminase sérica, leucocitose e eosinofilia. A evolução clínica de hepatotoxicidade aguda de fenitoína varia de recuperação imediata ao óbito. Nestes pacientes com hepatotoxicidade aguda, o tratamento com **Fenital®** deve ser imediatamente descontinuado e não deve ser administrado novamente.

Complicações hematopoiéticas, algumas fatais, foram ocasionalmente relatadas como associadas à administração de fenitoína. Estas incluíram trombocitopenia, granuloma da medula óssea reversível, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitose e pancitopenia com ou sem supressão da medula óssea (vide **Reações adversas**).

A reação a medicamentos com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS), também conhecida como Síndrome da Hipersensibilidade induzida por droga, foi relatada em pacientes que tomavam droga antiepilépticas, incluindo fenitoína. Alguns desses eventos foram fatais ou representaram grave ameaça à vida. A síndrome de DRESS geralmente apresenta febre, erupção cutânea, linfadenopatia e/ou inchaço facial em associação com envolvimento de outros órgãos, como hepatite, nefrite, anormalidades hematológicas, miocardite ou miosite, às vezes lembrando uma infecção viral aguda. A eosinofilia está frequentemente presente como esse distúrbio é variável em sua expressão outros sistemas de órgãos não mencionados aqui podem estar envolvidos. É importante destacar que manifestações precoces de hipersensibilidade, como febre ou linfadenopatia, podem estar presentes mesmo que a erupção cutânea não seja evidente. Se tais sinais ou sintomas estiverem presentes, o paciente deve ser avaliado imediatamente. A Fenitoína deve ser descontinuada se não for possível estabelecer uma etiologia alternativa para os sinais ou sintomas apresentados.

Um número de relatos sugeriu a existência de uma relação entre a administração de fenitoína e o desenvolvimento de linfadenopatia (local ou generalizada), incluindo hiperplasia de nódulo linfático benigno, pseudolinfoma, linfoma e doença de Hodgkin. Embora uma relação causa-efeito não tenha sido estabelecida, a ocorrência de linfadenopatia indica a necessidade em diferenciar esta patologia de outros tipos de patologia de nódulo linfático. O comprometimento dos nódulos linfáticos pode ocorrer com ou sem sinais e sintomas semelhantes à doença do soro, como por exemplo, febre, rash e comprometimento hepático.

Em todos os casos de linfadenopatia recomenda-se acompanhamento médico por período prolongado e todo esforço deve ser empregado para se alcançar o controle das crises utilizando-se fármacos antiepilépticos alternativos.

O fígado é o principal órgão de biotransformação da fenitoína; pacientes com insuficiência hepática, idosos, ou aqueles que estão gravemente doentes podem demonstrar sinais precoces de toxicidade.

Uma pequena porcentagem de pacientes tratados com fenitoína demonstrou ter metabolização lenta do medicamento. O lento metabolismo pode ser justificado pela disponibilidade enzimática limitada e falta de indução. Isto parece ser geneticamente determinado.

A fenitoína e outras hidantoínas são contraindicadas em pacientes que apresentaram hipersensibilidade à fenitoína (vide **Contraindicações**). Além disso, deve-se ter cautela ao utilizar medicamentos com estruturas similares (ex. barbitúricos, succinimidas, oxazolidinedionas e outros componentes relacionados) nestes mesmos pacientes.

Fenital® deve ser administrado com cautela em casos de discrasias sanguíneas, doença cardiovascular, diabetes mellitus, funções hepática, renal ou tireoideana prejudicadas.

Considerando os relatos isolados associando a fenitoína à exacerbação da porfiria, deve-se ter cautela quando **Fenital®** for utilizado em pacientes com esta patologia.

Relatou-se hiperglicemia resultante de efeito inibitório da fenitoína na liberação de insulina. A fenitoína pode também aumentar as concentrações séricas de glicose em pacientes diabéticos.

A osteomalácia foi associada ao tratamento com fenitoína devido à interferência da fenitoína no metabolismo da Vitamina D.

Fls 8455
Proc. Nº 023/2023
Ass

A fenitoína não está indicada para crises devido à hipoglicemia ou a outras causas metabólicas. Procedimentos adequados de diagnóstico devem ser realizados nestes casos.

As concentrações plasmáticas de fenitoína acima do intervalo considerado ideal podem produzir estado de confusão mental como delírio, psicose ou encefalopatia, ou raramente, disfunção cerebelar irreversível. Portanto, recomenda-se o monitoramento dos níveis plasmáticos aos primeiros sinais de toxicidade aguda. A redução da dose de **Fenital®** está indicada se a concentração de fenitoína for excessiva; caso os sintomas persistam, o tratamento com **Fenital®** deve ser descontinuado.

Foram relatados comportamentos ou intenções suicidas em pacientes tratados com agentes antiepilépticos em várias indicações. Uma meta-análise dos estudos randomizados, placebo-controlados de medicamentos antiepilépticos também demonstrou um pequeno aumento no risco de pensamento e comportamento suicida. O mecanismo deste efeito não é conhecido e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um efeito aumentado para a fenitoína. Portanto, os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais de comportamento ou intenções suicidas e um tratamento adequado deve ser considerado. Os pacientes (e seus responsáveis) devem ser advertidos a procurar orientação médica imediatamente caso surjam sinais de comportamento ou intenções suicidas.

Uma boa higiene dentária deve ser enfatizada durante o tratamento com **Fenital®**, a fim de minimizar o desenvolvimento de hiperplasia gengival e suas complicações.

Gravidez e lactação
Diversos relatos sugerem uma relação entre o uso de fármacos antiepilépticos por mulheres epilépticas e uma maior incidência de efeitos teratogênicos em crianças nascidas destas mulheres. A maioria dos casos está relacionada à fenitoína e ao fenobarbital, mas estes também são os fármacos anticonvulsivantes mais comumente prescritos. Relatos informais ou menos sistemáticos sugerem uma possível associação similar com o uso de todos os fármacos anticonvulsivantes conhecidos. Uma relação causa-efeito definitiva não foi estabelecida uma vez que fatores genéticos ou a própria epilepsia podem ter papel importante na causa de anomalias congênitas.

A grande maioria das gestantes epilépticas tratadas com medicamento antiepiléptico tem bebês normais. Deve-se estar atento ao fato de que o tratamento antiepiléptico não deve ser interrompido em pacientes nas quais o medicamento previne a ocorrência de crises epilépticas de grande mal, devido à alta possibilidade de precipitação do estado de mal epiléptico acompanhado de hipóxia e de risco de vida. Em casos particulares, nos quais a gravidade e frequência das crises são tais que a retirada do medicamento não representa ameaça séria ao paciente, deve-se considerar a interrupção do tratamento antes ou durante a gravidez, embora não exista segurança que mesmo crises epilépticas menores não representem algum perigo ao desenvolvimento do feto.

Riscos à gestante: durante a gravidez pode ocorrer um aumento na frequência das crises epilépticas em uma grande proporção de pacientes, devido a alterações farmacocinéticas da fenitoína. Recomenda-se um monitoramento frequente dos níveis plasmáticos de fenitoína em mulheres grávidas como guia para um ajuste posológico adequado. Contudo, após o parto, provavelmente será indicado o retorno à posologia original.

Há um risco potencial de carcinogenicidade após a exposição in utero à fenitoína. Casos de neoplasia em crianças foram reportados na literatura.

O médico deve aconselhar as mulheres epilépticas durante a gravidez e avaliar a relação risco/ benefício.

Pode ocorrer um distúrbio de sangramento grave (que implica em risco de morte) relacionado a níveis reduzidos de fatores de coagulação dependentes da vitamina K em recém-nascidos expostos à fenitoína no útero. Esta condição induzida pelo medicamento pode ser prevenida através da administração de vitamina K à mãe antes do parto, e ao recém-nascido após o parto.

Embora a fenitoína seja excretada no leite materno, há baixo risco aos neonatos, desde que os níveis de fenitoína na mãe sejam mantidos dentro da faixa terapêutica.

Fls 8456
Proc. Nº 023/2023
Ass

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.

Populações especiais
Pacientes idosos
O *clearance* da fenitoína tende a diminuir com o aumento da idade. Portanto, pacientes idosos podem requerer doses menores.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A fenitoína é extensivamente ligada às proteínas plasmáticas séricas e metabolizada pelas enzimas hepáticas CYP2C9, CYP2C19 do citocromo P450. Inibição do metabolismo pode produzir significativo aumento nas concentrações circulantes de fenitoína e elevar o risco de toxicidade do fármaco. A fenitoína é um potente indutor das enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos, incluindo CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A e UGT1A1. É recomendado que a concentração plasmática de fenitoína seja monitorada quando utilizada com terapia combinada e a dose deve ser ajustada, quando apropriado.

A fenitoína pode levar a redução da exposição a contraceptivos, albendazol, mebemdazol, ivabradina, tiagabina, lamotrigina, eslicarbazepina, topiramato e ciclosporina.
A fenitoína pode levar a redução da exposição a drogas antineoplásicas que são metabolizadas via CYP3A, CYP2B6, CYP2C9, UGT1A1 e/ou UGT1A4.
Eslicarbazepina, topiramato, cimetidina, omeprazol, estiripentol e fluoxetina podem levar a uma exposição elevada de fenitoína.

- medicamento-medicamento
Ácido valpróico: quando coadministrado com a fenitoína, o ácido valpróico reduz a concentração plasmática total de fenitoína. Além disso, o ácido valpróico aumenta a forma livre da fenitoína com possíveis sintomas de superdose (o ácido valpróico desloca a fenitoína de seus sítios de ligação às proteínas plasmáticas e reduz seu catabolismo hepático). Os níveis de metabólitos do ácido valpróico podem ser aumentados no caso de uso concomitante com a fenitoína. Portanto, os pacientes tratados com estes dois fármacos devem ser cuidadosamente monitorados para sinais de hiperamonemia.

Azapropazona: a azapropazona aumenta o risco de toxicidade uma vez que o uso concomitante aumenta a concentração plasmática da fenitoína em decorrência da inibição do metabolismo da fenitoína e do deslocamento da fenitoína dos sítios de ligação das proteínas plasmáticas. A administração da azapropazona deve ser evitada nos pacientes que recebem tratamento com a fenitoína.

Barbituratos: os pacientes mantidos com fenitoína e um barbiturato devem ser observados quanto aos sinais de intoxicação com fenitoína caso o barbiturato seja retirado.

Beclamida: casos individuais de leucopenia reversível foram associados com altas doses de beclamida (1,5 a 5 g por dia) em associação com outros anticonvulsivantes como barbitúricos e fenitoína. O perfil hematológico deve ser monitorado regularmente quando doses maiores que as recomendadas forem administradas ou outros anticonvulsivantes forem administrados em conjunto com a beclamida. O mecanismo de ação não é conhecido.

Ciprofloxacino: quando coadministrado com a fenitoína, o ciprofloxacino pode levar a uma diminuição dos níveis plasmáticos da fenitoína.

Cloranfenicol: os pacientes recebendo simultaneamente fenitoína e cloranfenicol devem ser rigorosamente observados quanto aos sinais de intoxicação com a fenitoína, uma vez que o cloranfenicol reduz o metabolismo da fenitoína. A dose de anticonvulsivante deve ser reduzida, se necessário. A possibilidade de se usar um antibiótico alternativo deve ser considerada.

Corticosteroides: a fenitoína aumenta o clearance do corticosteroide reduzindo sua eficácia. A eficácia

Fls 8457
Proc. Nº 023/2023
Ass

terapêutica do agente corticosteroide deve ser monitorada; pode ser necessário um aumento na dose do corticosteroide da ordem de 2 vezes ou mais durante tratamento combinado com a fenitoína. Recomenda-se monitoramento periódico dos níveis de fenitoína uma vez que doses maiores de fenitoína também podem ser necessárias, considerando que o corticosteroide pode aumentar ou reduzir os níveis de fenitoína.

Delavirdina: a coadministração de delavirdina e fenitoína não é recomendada em decorrência da redução substancial das concentrações plasmáticas da delavirdina observados com o uso concomitante, em decorrência da indução do metabolismo da delavirdina.

Diltiazem: quando coadministrado com a fenitoína este medicamento pode aumentar a concentração plasmática de fenitoína. Recomenda-se que a concentração plasmática de fenitoína seja monitorada.

Dissulfiram: este fármaco inibe o metabolismo hepático da fenitoína. Os níveis sanguíneos de fenitoína são aumentados e a excreção urinária diminuída dentro de quatro horas após administração da primeira dose de dissulfiram. Os pacientes que recebem os dois fármacos devem ser monitorados. A redução da dose de fenitoína pode ser necessária em alguns pacientes.

Estatinas metabolizadas pelo CYP3A4, como em particular atorvastatina, sinvastatina, lovastatina, fluvastatina e cerivastatina: a fenitoína pode diminuir a eficácia destes medicamentos.

Fenilbutazona: este fármaco aumenta o risco de toxicidade com a fenitoína, uma vez que reduz o metabolismo hepático da fenitoína e altera a fixação às proteínas plasmáticas.
Os pacientes recebendo ambos os fármacos devem ser observados quanto aos sinais de intoxicação da fenitoína.

Fluconazol: a coadministração com fluconazol pode levar a uma maior exposição à fenitoína, o que pode levar a superdose do fármaco.

Fluoracila e/ou pró-drogas (como tegafur, gimeracila e oteracila): quando coadministrados com a fenitoína podem aumentar a concentração plasmática da fenitoína.

Folatos: os folatos reduzem a eficácia da fenitoína. O uso concomitante do ácido fólico com a fenitoína resultou num aumento da frequência de crises convulsivas e na redução dos níveis de fenitoína em alguns pacientes. A fenitoína tem potencial de diminuir os níveis plasmáticos de folato e, portanto, deve ser evitada durante a gravidez.

Hidróxido de alumínio: a administração simultânea da fenitoína com hidróxido de alumínio pode acarretar na diminuição da concentração sérica da fenitoína.

Imatinibe: o uso concomitante de imatinibe e fenitoína reduz as concentrações plasmáticas do imatinibe devido à indução do seu metabolismo pelo citocromo P4503A4. Recomenda-se cautela quando o imatinibe é coadministrado com um potente indutor do CYP3A4, como por exemplo, a fenitoína. Devem-se considerar terapias alternativas a fenitoína que apresentem um potencial de indução enzimática menor. Entretanto, se o imatinibe for utilizado concomitantemente a fenitoína, recomenda-se um aumento de no mínimo 50% da dose do imatinibe para manter a eficácia terapêutica e um monitoramento cuidadoso da resposta clínica.

Irinotecano: o uso concomitante de irinotecano e fenitoína reduz a exposição ao irinotecano e ao seu metabólito ativo SN38. Isso ocorre devido à indução do metabolismo do irinotecano mediado pelo CYP3A4 causado pela fenitoína e pode reduzir a eficácia do tratamento com irinotecano em pacientes adultos e pediátricos. Um tratamento anticonvulsivante alternativo que não apresente indução enzimática deve ser considerado. A substituição deve ser iniciada pelo menos duas semanas antes do início do tratamento com irinotecano.

Isoniazida: os pacientes recebendo ambos os fármacos devem ser rigorosamente observados quanto aos sinais de toxicidade da fenitoína. Os níveis séricos de fenitoína devem ser monitorados quando o tratamento com isoniazida for introduzido ou descontinuado e os ajustes na dose de fenitoína devem ser feitos de acordo.

Fls 8458
Proc. Nº 023/2023
Ass

Lidocaína: a lidocaína e a fenitoína pertencem à classe dos antiarrítmicos IB. O uso concomitante pode resultar em depressão cardíaca aditiva. Além disso, existem evidências de que a fenitoína possa estimular o metabolismo hepático da lidocaína resultando em uma redução da concentração sérica da lidocaína. O uso combinado deve ser administrado com cautela. O status cardíaco do paciente deve ser monitorado. Se possível, o tratamento concomitante deve ser evitado em pacientes com doença cardíaca conhecida.

Lopinavir: o uso concomitante de fenitoína e lopinavir pode resultar numa redução da concentração plasmática do lopinavir e pode causar redução na concentração da fenitoína no steady-state. Portanto, aconselha-se cautela e monitoramento dos níveis de fenitoína durante a coadministração. O regime posológico de uma dose por dia de lopinavir não deve ser administrado quando o paciente também estiver recebendo fenitoína.

Metotrexato: a administração concomitante de metotrexato e fenitoína reduz a eficácia da fenitoína devido a redução da sua absorção gástrica. Além disso, há um aumento no risco de toxicidade do metotrexato devido ao deslocamento do metotrexato das proteínas plasmáticas pela fenitoína. A concentração de fenitoína deve ser obtida durante e após o tratamento combinado para assegurar uma cobertura anticonvulsivante adequada. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto ao possível aumento do risco de toxicidade do metotrexato (leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidade e ulcerações na mucosa).

Posaconazol: o posaconazol é principalmente metabolizado pela glucuronidação UDP (UDP-G) e pela p-glicoproteína. Também é um inibidor das enzimas CYP3A4. A coadministração com a fenitoína, substrato da CYP3A4 e indutor da UDPG, resultou na redução da concentração de posaconazol e no aumento da concentração de fenitoína. O uso concomitante de fenitoína e posaconazol deve ser evitado a menos que o potencial benefício justifique claramente o potencial risco. Entretanto, se estes fármacos forem coadministrados, os níveis de fenitoína devem ser frequentemente monitorados e deve-se considerar a redução da dose de fenitoína.

Quetiapina: a coadministração de quetiapina e fenitoína reduz a eficácia da quetiapina devido à indução do seu metabolismo pela fenitoína. Pode ser necessário aumentar as doses de quetiapina para manter o controle dos sintomas psicóticos nos pacientes recebendo tratamento combinado. Recomenda-se cautela ao retirar a fenitoína do tratamento ou durante a substituição por outro anticonvulsivante não indutor enzimático.

Salicilatos: altas doses de salicilatos podem deslocar a fenitoína por fixação da proteína plasmática, aumentando assim a concentração da fenitoína livre (ativa) no plasma. Embora a concentração sérica total da fenitoína possa estar reduzida durante o tratamento com salicilatos, a concentração de fenitoína sérica livre parece não ser afetada e, portanto, não há necessidade de alteração da dose na maioria dos pacientes. Altas doses de salicilatos devem ser administradas com cautela a pacientes em tratamento com fenitoína, especialmente se os pacientes parecem propensos à intoxicação.

Sulfonamidas: podem aumentar os riscos de toxicidade da fenitoína uma vez que podem inibir o metabolismo da fenitoína. Pode ser necessária uma redução na dose de fenitoína durante tratamento concomitante.

Tacrolimo: quando estes fármacos são utilizados concomitantemente, os pacientes devem ser monitorados quanto à redução das concentrações plasmáticas do tacrolimo e consequente redução de sua eficácia. Pode ser necessário aumentar as doses de tacrolimo. Além disso, os pacientes devem ser monitorados quanto ao aumento dos níveis de fenitoína e controle das crises epilépticas. O provável mecanismo de ação é o aumento do metabolismo do tacrolimo ou redução do clearance da fenitoína.

Tipranavir: recomenda-se cautela quando a fenitoína for prescrita a pacientes que estejam recebendo tipranavir uma vez que a fenitoína induz o metabolismo mediado pelo CYP3A4 do tipranavir reduzindo suas concentrações plasmáticas.

Voriconazol: a fenitoína, quando administrada concomitantemente com o voriconazol, induz o metabolismo do voriconazol mediado pelo citocromo P450. Além disso, ocorre inibição competitiva do citocromo P450 2C9 pelo voriconazol e pela fenitoína reduzindo o metabolismo da fenitoína. Recomenda-se um monitoramento frequente das concentrações de fenitoína e dos eventos adversos relacionados a fenitoína durante a coadministração. A fenitoína pode ser coadministrada com o voriconazol, se a dose de manutenção do voriconazol for aumentada de

Fls 8459
Proc. Nº 023/2023
Ass

4 mg/kg para 5 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas, ou de 200 mg para 400 mg por via oral a cada 12 horas (100 mg para 200 mg oral a cada 12 horas em pacientes com menos de 40 kg).

- medicamento - planta medicinal
Erva de São João: a administração concomitante de fenitoína e Erva de São João reduz a eficácia da fenitoína devido a indução do citocromo P450 3A4 pela Erva de São João. Esta interação não foi reportada clinicamente e é baseada na interação da Erva de São João com outros fármacos metabolizados pela mesma via. O uso concomitante deve ser evitado. Caso o paciente continue o tratamento com Erva de São João durante terapia com a fenitoína, ele deve tomá-la de uma fonte confiável que assegure uma quantidade estável de ingrediente ativo. Além disso, os níveis de fenitoína devem ser monitorados e estabilizados e os sintomas de ausência de eficácia (aumento de crises epilépticas) devem ser cuidadosamente monitorados. Se o paciente descontinuar o uso da Erva de São João, pode ser necessário reduzir a dose da fenitoína e os sintomas de toxicidade da fenitoína (nistagmo, ataxia, disartria, hiperreflexia, depressão no SNC, alteração do status mental e alucinação) devem ser monitorados.

- medicamento - substância química
Etanol: a ingestão aguda de álcool pode aumentar as concentrações plasmáticas de fenitoína, enquanto que seu uso crônico pode diminuí-las. Os pacientes epilépticos que fazem uso crônico do álcool devem ser rigorosamente observados quanto ao decréscimo dos efeitos anticonvulsivantes. É necessário um acompanhamento rotineiro da concentração plasmática da fenitoína.

- medicamento – alimento
Interações entre Preparações Nutricionais/Alimentação Enteral: relatos da literatura sugerem que pacientes que receberam preparações nutricionais enteral e/ou equivalentes de suplementos nutricionais têm níveis plasmáticos de fenitoína menores que os esperados. Portanto, sugere-se que **Fenital®** não seja administrado concomitantemente com preparação nutricional enteral. Nestes pacientes, pode ser necessária a monitoração mais frequente dos níveis séricos de fenitoína.

- medicamento – exame laboratorial
Interações com Testes Laboratoriais: a fenitoína pode causar diminuição dos níveis séricos de T4. Também pode produzir valores menores que os normais para teste de metirapona ou dexametasona. A fenitoína pode causar níveis séricos aumentados de glicose, fosfatase alcalina e gama glutamil transpeptidase.

Deve-se ter cautela quando métodos imunoanalíticos forem utilizados para mensurar as concentrações plasmáticas de fenitoína.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento
Fenital® deve ser armazenado em sua embalagem original, e conservado à temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegido da luz.

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

Aspectos físicos / Características organolépticas
Fenital® apresenta-se como uma 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

Fls 8460
Proc. Nº 023/2023
Ass

Quando for necessário efeito imediato, como nos controles de uma crise aguda e no estado de mal epiléptico, recomenda-se a forma injetável, preferencialmente pela via intravenosa. A interrupção do tratamento deve ser feita de forma gradual (vide **Precauções e advertências**).

As recomendações para administração devem ser seguidas e cada injeção ou infusão intravenosa de fenitoína deve ser precedida e seguida de uma injeção de solução salina estéril através da mesma agulha ou catéter para evitar irritação venosa local devido à alcalinidade da solução (vide **Advertências e precauções**).

Instruções para administração de Fenital® injetável
Não é recomendada a adição da solução injetável de **Fenital®** a soluções para infusão intravenosa devido à sua baixa solubilidade e à consequente possibilidade de precipitação. Entretanto, alguns médicos sugerem que a infusão intravenosa seja razoável em diluição compatível, como forma de se evitar alguns efeitos adversos relacionados à aplicação intravenosa direta. A fenitoína é mais estável em soluções salinas, portanto, as soluções de cloreto de sódio 0,9% devem ser a escolha no caso da necessidade de diluição do medicamento. As diluições com soluções glicosadas normalmente precipitam o produto e não estão indicadas.

A infusão deve ser realizada por curtos períodos utilizando filtro de 0,22 micras (utilizado entre o equipo e o paciente, para retirar os cristais que possivelmente tenham se formado em consequência de precipitação).

Segue abaixo a posologia de **Fenital®** por indicação terapêutica:

Uso adulto:
-Crises convulsivas durante ou após neurocirurgia: tratamento e profilaxia: 100 - 200mg IM a cada 4 horas durante a cirurgia com continuidade no período pós-operatório. Dose usual de manutenção de 300 a 400 mg/dia (dose máxima de 600 mg/dia).

- Crises convulsivas, crises tônico-clônicas generalizadas e crise parcial complexa (lobo psicomotor e temporal): 100 mg três vezes ao dia, dose de manutenção usual de 300 – 400 mg/dia (dose máxima de 600 mg/dia).

- Estado de mal epiléptico: dose de ataque de 10 – 15 mg/kg IV (não exceder 50 mg/min), seguido por dose de manutenção de 100 mg por via oral ou intravenosa a cada 6 a 8 horas.

Uso em crianças:
Crianças com mais de 6 anos e adolescentes podem necessitar da dose mínima de adulto (300 mg/dia).
A administração intramuscular (IM) não está recomendada em crianças.

- Crises convulsivas durante ou após neurocirurgia: tratamento e profilaxia: 5 mg/kg/dia divididos igualmente em duas ou três administrações, até um máximo de 300 mg/dia; a dose de manutenção usual é de 4 a 8 mg/kg/dia; Crianças com mais de 6 anos podem necessitar da dose mínima de adulto (300 mg/dia).

- Crises convulsivas, crises tônico-clônicas generalizadas e crise parcial complexa (lobo psicomotor e temporal): 5 mg/kg/dia divididos igualmente em duas ou três administrações, até um máximo de 300 mg/dia; a dose de manutenção usual é de 4 a 8 mg/kg/dia; Crianças com mais de 6 anos podem necessitar da dose mínima de adulto (300 mg/dia).

- Estado de mal epiléptico: dose de ataque de 10 – 15 mg/kg por via intravenosa (não exceder 1 a 3 mg/kg/dia).

Populações especiais
- Pacientes idosos: inicialmente 3 mg/kg/dia em doses divididas; a dose deve ser ajustada de acordo com as concentrações séricas de hidantoína e de acordo com a resposta do paciente.

- Hipoalbuminemia: (concentração de fenitoína normalizada em pacientes hipoalbuminêmicos) concentração de fenitoína sérica normal em pacientes não hipoalbuminêmicos = concentração de fenitoína sérica observada em pacientes hipoalbuminêmicos, dividido por 0,25 vezes a concentração de albumina mais 0,1.

Fls 8461
Proc. Nº 023/2023
Ass

- **Pacientes com doença hepática**: pode haver um aumento da concentração de fenitoína livre em pacientes com insuficiência hepática; a análise das concentrações de fenitoína livre pode ser útil nestes pacientes.

- **Pacientes obesos**: a dose de ataque intravenosa deve ser calculada com base no peso corpóreo ideal mais 1,33 vezes o excesso de peso com relação ao peso ideal, considerando que a fenitoína é preferencialmente distribuída em gordura.

- **Gravidez:** as necessidades de fenitoína são maiores durante a gravidez, requerendo um aumento na dose em algumas pacientes. Após o parto, a dose deve ser reduzida para evitar toxicidade.

- **Pacientes com insuficiência renal**: pode haver um aumento da concentração de fenitoína livre em pacientes com doença renal; a análise das concentrações de fenitoína livre pode ser útil nestes pacientes.

O *clearance* da fenitoína tende a diminuir com o aumento da idade. Portanto, pacientes idosos podem requerer doses menores.

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

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)

Sistema Nervoso Central: as manifestações mais comuns observadas com o uso de fenitoína estão relacionadas a este sistema e são normalmente relacionadas à dose. Estas incluem nistagmo, ataxia, dificuldade na fala, redução na coordenação e confusão mental. Foram também observadas vertigem, insônia, nervosismo transitório, contração motora e cefaleia. Foram também relatados raros casos de discinesia induzida por fenitoína, incluindo coreia, distonia, tremor e asterixe, similares àqueles induzidos pela fenotiazina e outros fármacos neurolépticos.

Polineuropatia periférica predominantemente sensorial foi observada nos pacientes recebendo tratamento a longo prazo com a fenitoína.

Distúrbios cognitivos tais como comprometimento da memória, amnésia, distúrbios de atenção e afasia.

Sistema gastrintestinal: náusea, vômitos, constipação, hepatite tóxica e dano hepático e hiperplasia gengival.

Sistema tegumentar: manifestações dermatológicas algumas vezes acompanhadas de febre incluíram rash morbiliforme e escarlatiniforme. O rash morbiliforme (semelhante ao sarampo) é o mais comum; outros tipos de dermatites são observados mais raramente. Outras formas mais graves que podem ser fatais incluíram dermatite bolhosa, esfoliativa ou purpúrica, lúpus eritematoso, Síndrome de Stevens-Jonhson e necrólise epidérmica tóxica (vide **Advertências e precauções**).

Sistema hemopoiético: complicações hemopoiéticas, algumas fatais, foram ocasionalmente relatadas em associação com a administração de fenitoína. Estas incluíram trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitose e pancitopenia com ou sem supressão da medula óssea. Embora tenham ocorrido macrocitose e anemia megaloblástica, estas condições correspondem geralmente à terapia com ácido fólico. Foram relatados casos de linfadenopatia incluindo hiperplasia de nódulo linfático benigno, pseudolinfoma, linfoma e doença de Hodgkin (vide **Advertências e Precauções**) e DRESS (Reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos) (vide **Advertências e Precauções**).

Sistema do tecido conectivo e musculoesquelético: acentuação das características faciais, aumento dos lábios, hiperplasia gengival, hipertricose e doença de Peyronie. Edema, descoloração e dor que ocorrem no local da

Fls 8462
Proc. Nº 023/2023
Ass

injeção (descrito como "Síndrome da luva roxa") (vide **Posologia e modo de usar** e **Advertências e Precauções**). Osteopenia, osteoporose, fraturas e diminuição da densidade óssea, em pacientes em tratamento de longo prazo com **Fenital®**.

Sistema Cardiovascular: a rápida administração intravenosa de fenitoína pode resultar em hipotensão, bradicardia e outras disritmias (isto pode estar relacionado ao diluente propilenoglicol).

Sistema Imunológico: síndrome de hipersensibilidade (no qual se pode incluir, mas não se limitar aos sintomas tais como artralgia, eosinofilia, febre, disfunção hepática, linfadenopatia ou rash), lúpus eritematoso sistêmico, anormalidades de imunoglobulinas.

A incidência dos eventos adversos tendem a aumentar tanto em função do aumento da dose quanto do aumento da velocidade de infusão.

Os eventos clínicos adversos mais importantes causados pela administração intravenosa de fenitoína sódica são colapso cardiovascular e/ ou depressão do sistema nervoso central. Hipotensão pode ocorrer se o fármaco for administrado rapidamente pela via intravenosa.

Os eventos adversos clínicos mais comumente observados com o uso de fenitoína sódica em estudos clínicos foram: nistagmo, vertigem, prurido, parestesia, cefaleia, sonolência e ataxia. Com duas exceções, estes eventos são comumente associados à administração intravenosa da fenitoína. Parestesia e prurido, entretanto, foram muito mais frequentemente associados à administração intravenosa do que com a administração intramuscular de fenitoína sódica. Estas sensações, geralmente descritas como prurido, queimaduras ou formigamento não foram normalmente observadas no local da infusão. O local do desconforto variou, sendo a virilha mencionada mais frequentemente como o local envolvido.

Parestesia e prurido foram eventos transitórios que ocorreram dentro de alguns minutos após o início da infusão e que geralmente desapareceram 10 minutos após a infusão de fenitoína sódica solução injetável. Alguns pacientes apresentaram sintomas durante horas. Estes eventos não aumentaram em gravidade com a administração repetida.

Eventos adversos ou alterações clínicas laboratoriais concomitantes sugerindo processo alérgico não foram observados.

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

10. SUPERDOSE

A dose letal em pacientes pediátricos, ainda não é conhecida.

A dose letal em adultos é estimada em 2 a 5 g. Os sintomas iniciais são: nistagmo, ataxia e disartria. Outros sinais são: tremor, hiperreflexia, letargia, fala arrastada, náuseas, vômitos. O paciente pode tornar-se comatoso e hipotensivo. A morte ocorre em decorrência da depressão respiratória e circulatória.

Existem variações acentuadas entre os indivíduos em relação aos níveis séricos de fenitoína em que pode ocorrer toxicidade. O nistagmo na visão lateral geralmente ocorre com níveis de 20 mcg/mL, ataxia com 30 mcg/mL, disartria e letargia ocorrem quando a concentração sérica é superior a 40 mcg/mL, porém uma concentração de até 50 mcg/mL foi relatada como isenta de evidências de toxicidade. Foram ingeridas doses 25 vezes maiores que a dose terapêutica, produzindo uma concentração sérica superior a 100 mcg/mL, com recuperação completa.

O tratamento não é específico já que não existe um antídoto conhecido.

O funcionamento adequado dos sistemas respiratório e circulatório deve ser cuidadosamente monitorado e, se necessário, deverão ser instituídas medidas de suporte adequadas.

Fls 8463
Proc. Nº 023/2023
Ass

Se o reflexo de vômito estiver ausente, as vias aéreas devem ser mantidas desobstruídas. Pode ser necessário o uso de oxigênio, vasopressores e ventilação assistida para depressões do SNC, respiratória e cardiovascular.

Finalmente, pode-se considerar o uso da hemodiálise uma vez que a fenitoína não é completamente ligada às proteínas plasmáticas.

Transfusões sanguíneas totais têm sido utilizadas no tratamento de intoxicações severas em pacientes pediátricos.

Na superdosagem aguda, deve-se considerar a possibilidade da presença de outros depressores do SNC, incluindo o álcool.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS Nº 1.0298.0015

Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº10.446

Registrado por:
CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP
CNPJ: 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

Fabricado por:
CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Avenida Nossa Senhora da Assunção, 574 – Butantã – São Paulo/SP

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918

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

Fls 8464
Proc. Nº 023/2023
Ass



LUVA CIRÚRGICA ESTÉRIL LÁTEX | COM PÓ

Feita em látex de borracha 100% natural*, é texturizada na palma da mão, anatômica, estéril, de cor natural, possui punho com acabamento enrolado e pó de amido de milho bioabsorvível. Esterilizada por GAMA, é indicada para procedimentos cirúrgicos, proporciona uma barreira de proteção contra contaminação, é descartável e de uso único.

Tamanhos Disponíveis	Aplicação
6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5	

*Contém látex natural. Pode causar alergia.

LUVA PARA PROCEDIMENTO NÃO CIRÚRGICO LÁTEX | COM PÓ

Feita em látex de borracha 100% natural*, é lisa, ambidestra, não estéril, de cor natural, possui punho com acabamento enrolado e pó de amido de milho bioabsorvível. Indicada para procedimentos não cirúrgicos, proporciona uma barreira de proteção contra contaminação, é descartável e de uso único.

Tamanhos Disponíveis	Aplicação
PP P M G	

*Contém látex natural. Pode causar alergia.





LUVA PARA PROCEDIMENTO NÃO CIRÚRGICO LÁTEX | SEM PÓ

Feita em látex de borracha 100% natural*, é lisa, ambidestra, não estéril, de cor natural e possui punho com acabamento enrolado. Indicada para procedimentos não cirúrgicos, proporciona uma barreira de proteção contra contaminação, é descartável e de uso único.

Tamanhos Disponíveis	Aplicação
PP P M G	

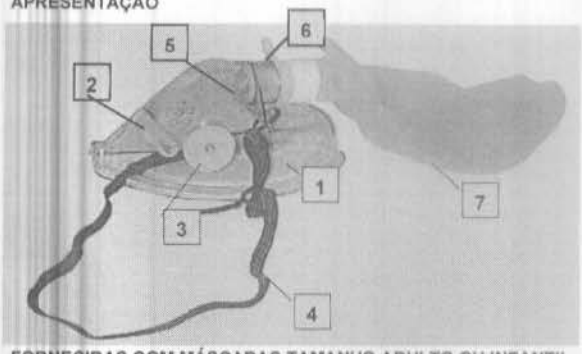
*Contém látex natural. Pode causar alergia.

Unitec Indústria e Comércio de Aparelhos Hospitalares Ltda.
Rua Engº Armando de Arruda Pereira, 1293
CEP 04309-010 - Jabaquara - São Paulo - SP
Telefone: 11 5011-9291 – Fax: 11 50117725
www.unitec-hospitalar.com.br
e-mail: unitec@unitec-hospitalar.com.br

Fls 8465
Proc. Nº 023/2023
ASS

MÁSCARA PARA OXIGENAÇÃO ALTA CONCENTRAÇÃO COM RESERVATÓRIO

1- APRESENTAÇÃO



FORNECIDAS COM MÁSCARAS TAMANHO ADULTO OU INFANTIL

Ref	Descrição do Modelo Comercial
MC051	Máscara p/ Oxigenação c/ alta concentração com reservatório - Adulto
MC052	Máscara P/ Oxigenação c/ alta concentração com reservatório - Infantil

Item	Descrição dos Componentes	
1	Máscara para oxigenação	Tamanho Adulto
		Tamanho Infantil
2	Clip nasal	
3	Membrana de exalação de gás	
4	Fita elástica	
5	Válvula unidirecional	
6	Bico para Extensão de PVC de 2,0m	
7	Balão reservatório de PVC	

2- INDICAÇÃO DE USO/ FINALIDADE

Indicado para oxigenoterapia, visando a administração de oxigênio suplementar, com o objetivo de aumentar ou manter a saturação de oxigênio acima de 90%, corrigindo assim os danos causados pela hipoxemia (baixa concentração de oxigênio no sangue arterial). Finalidade: Administrar oxigênio com altas concentrações ao paciente.

3- PRINCÍPIO DE FUNCIONAMENTO

A máscara para oxigenação com alta concentração possui um balão reservatório que se conecta a uma fonte de oxigênio, através de uma extensão de PVC. A máscara conectada ao balão ajusta-se a face do paciente através de uma fita elástica e possui uma válvula unidirecional que impede que o ar expirado pelo paciente retorne ao balão contendo oxigênio, por esse motivo é considerada como máscara de não reinalação. Possui em cada lateral uma válvula com membrana de vedação que permite exalação do ar expirado pelo paciente e fecha na inspiração impedindo a inalação do ar ambiente, permitindo um fornecimento de oxigênio de alta concentração acima de 90% proveniente do balão.

4- ADVERTÊNCIAS

a) **Produto de <u>USO ÚNICO</u> e deve ser descartado após conclusão do procedimento.**
b) O produto deve ser manipulado por profissionais qualificados e devidamente treinados seguindo a prescrição médica.
c) O paciente tem que ser constantemente monitorado a fim de verificar sinais vitais como: frequência respiratória e cardíaca, saturação de oxigênio no sangue e outros sinais vitais conforme procedimentos médicos estabelecidos.
d) Em caso de vômitos a máscara deve ser retirada. Em caso de continuidade do procedimento, substituir a máscara
e) Não use óleo, graxa ou outras substâncias com base em hidrocarbonetos em qualquer parte da máscara, pois em contato com oxigênio concentrado pode provocar combustão e/ou causar explosões.

<u>Enquanto o produto for utilizado o paciente deverá ser monitorado, pois, esse sistema não permite entrada de ar ambiente através da máscara, inclusive a condução do oxigênio à máscara!</u>

5- PRECAUÇÕES

a) Verificar se o encaixe da máscara no rosto do paciente está adequado para evitar vazamentos e redução do volume e concentração de oxigênio necessário para atendimento do paciente.
b) A máscara deve se posicionada de modo que a botão reservatório não sofra dobras, evitando a sua perfeita insuflação.
c) Não utilize o equipamento caso haja dobras, fissuras ou rachaduras nas partes plásticas que possam provocar vazamentos ou obstruções.
d) A não observação das Advertências e Precauções será considerada como uso indevido do produto.

6- CUIDADOS ESPECIAIS

<u>VAZAMENTO DE GÁS</u>

- ✓ Certifique-se que os componentes estejam devidamente encaixados para evitar vazamentos e comprometer a administração de oxigênio ao paciente.
- ✓ Manuseio com cuidado a fim de evitar danos ou provocar furos/rasgos no reservatório. Evitar contato com objetos perfurocortantes.

<u>PRODUTO SEM VAZÃO DE GÁS</u>

Verifique se não há problemas na rede de distribuição de gás ou se há necessidade de substituir o cilindro de gás.

<u>OBSTRUÇÃO PARCIAL OU TOTAL</u>

Verifique se o tubo está colabado (com dobras) que provoque a obstrução total ou parcial do gás

<u>MEMBRANA DA VÁLVULA DE EXALAÇÃO DE GÁS</u>

Verifique se as membranas nas laterais da máscara estão abrindo (a cada expiração) e fechando (a cada inspiração).

7- CONTRA INDICAÇÕES E EFEITOS ADVERSOS

Cabe aos profissionais da saúde devidamente qualificados avaliar as eventuais contra indicações e efeitos adversos associados ao uso de gases medicinais para cada tipo de finalidade, conforme previsto na literatura médica.

8- MODO DE USO DO PRODUTO

a) Conectar a extensão de PVC na fonte de oxigênio.
b) Conecte a outra extremidade da extensão no duto de entrada de gás do conector do reservatório previamente acoplado na máscara.
c) Verificar se o reservatório insufla.
d) Colocar a máscara no rosto do paciente cobrindo tanto a boca e o nariz. Ajuste a máscara no nariz, utilizando o clip nasal na parte superior.
e) Passar fita elástica pela cabeça do paciente mantendo acima das orelhas.
f) Ajustar a tensão da fita elástica para fixar a máscara no rosto do paciente, se necessário desatar a ponta da fita da máscara e ajustar comprimento de modo a não provocar desconforto ao paciente.
g) Verificar se ao inspirar ocorre a passagem do oxigênio do reservatório para a máscara (a membrana da válvula unidirecional sobe) e se as membranas das válvulas de exalação nas laterais da máscara se fecham. Quando ocorre a expiração, a membrana da válvula unidirecional desce impedindo a passagem do ar expirado para o reservatório e simultaneamente as membranas das válvulas de exalação nas laterais da máscara abrem-se, permitindo o escape do ar expirado para o ambiente.
h) Observar a repetição da sequência citada acima.

9- ESTERILIZAÇÃO

AS MÁSCARAS SÃO FORNECIDAS EM ESTADO **NÃO-ESTÉRIL.**

<u>Obs.: A critério de cada cliente, as máscaras podem ser esterilizadas por Óxido de Etileno (ETO).</u>

<u>ATENÇÃO: NÃO ESTERILIZAR O PRODUTO EM AUTOCLAVES. PRODUTO TERMOSENSÍVEL</u>

ATENÇÃO: PRODUTO DE USO ÚNICO – NÃO RESTERILIZAR!

10- ARMAZENAMENTO

Armazenar as máscaras em locais fechados, com temperatura que não exceda os limites de -5° à +55°C e com umidade relativa inferior a 90%. Manter a embalagem fechada e evitar exposição à luz solar, poeira e contato com liquido e/ou produtos químicos.

11- DESCRIÇÃO DO TERMO DE GARANTIA

A Unitec Indústria e Comércio de Aparelhos Hospitalares Ltda, CNPJ:50.328.590/0001-54, situada na Avenida Engenheiro Armando de Arruda Pereira n° 1293, Jabaquara, São Paulo– SP, C.E.P.: 04309-010, certifica a garantia de 01 (um) ano (a contar da data de emissão da nota fiscal) contra defeitos de fabricação e assistência técnica permanente.

Os serviços de assistência técnica ou manutenção deverão ser confiados exclusivamente à Assistência Técnica Unitec.

<u>NÃO ENCAMINHAR OS PRODUTOS ANTES DE ENTRAR EM CONTATO COM NOSSA ASSISTÊNCIA TÉCNICA PARA RECEBER INSTRUÇÕES PARA ENVIO.</u>

Estão excluídos da garantia danos causados por uso inadequado do produto e demais danos provenientes das não observâncias das recomendações de fábrica.

Os consertos e/ou trocas de eventuais peças que apresentarem defeitos de fabricação efetuar-se-ão mediante a entrega das mesmas em nossa fábrica ou Assistência Técnica Autorizada.

ATENÇÃO: PARA EVITAR RISCOS À SAÚDE DE NOSSOS COLABORADORES, NÃO SERÃO ACEITOS PRODUTOS QUE NÃO ESTEJAM DEVIDAMENTE LIMPOS E DESINFECTADOS

PRODUTO COM CADASTRO NA ANVISA Nº 10432300028

<u>FORNECIDO EM ESTADO NÃO ESTERIL</u>

Fls 8466
Proc. Nº 023/2023
TEUTO

fenobarbital

Comprimido 100mg

Fls 8467
Proc. Nº 023/2023
Ass
TEUTO

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

fenobarbital

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Comprimido 100mg
Embalagens contendo 20, 30 e 100 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:
fenobarbital.....100mg
Excipiente q.s.p.....1 comprimido
Excipientes: lactose monoidratada, amido, croscarmelose sódica, talco, estearato de magnésio e água de osmose reversa.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O fenobarbital, princípio ativo deste medicamento, é um barbitúrico com propriedades anticonvulsivantes, devido à sua capacidade de elevar o limiar de convulsão.
Este é um medicamento que age no sistema nervoso central, utilizado para prevenir o aparecimento de convulsões em indivíduos com epilepsia ou crises convulsivas de outras origens.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de fenobarbital no controle da epilepsia foi confirmada no estudo de Ismael S. envolvendo 117 pacientes com 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 publicou também um estudo com baixas doses de fenobarbital para comprovar sua eficácia no tratamento da epilepsia. O tempo de observação variou de 5 a 13 meses, com média de idade entre homens e mulheres, de 27 a 28 anos. O resultado apresentado se resume em baixas doses de fenobarbital para crianças e adultos como sendo eficazes na prevenção da epilepsia.
Wang W. Z. et al. publicaram estudo comprovando a eficácia de fenobarbital envolvendo 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.

Fls 8468
Proc. Nº 023/2023
Ass

Referências bibliográficas
1-Ismael S., Paediatrica Indonesiana 30: 97 – 110. 1990.
2-K. Nimaga et al. Bulletin of the World Health Organization 2002, 80 (7).
3-Wang W. Z. et al. Neurology. The lancet Vol 5 January 2006.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O princípio ativo deste medicamento é o fenobarbital, um barbitúrico utilizado como medicamento anticonvulsivante e sedativo.

Características Farmacocinéticas

Absorção

Aproximadamente 80% da dose de fenobarbital administrada é absorvida pelo trato gastrintestinal. A concentração plasmática máxima ocorre dentro de aproximadamente 8 horas em adultos e 4 horas em crianças.

Distribuição

Em crianças, a ligação do fenobarbital às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 60%, enquanto em adultos, a ligação do fenobarbital às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 50%.

Metabolismo

É metabolizado no fígado em um derivado hidroxilado inativo, que é em seguida glicuroconjugado ou sulfoconjugado.

Eliminação

É excretado pelos rins na forma inalterada (principalmente se a urina é alcalina).

Em crianças, a meia-vida plasmática é de 40 a 70 horas, enquanto que em adultos é de 50 a 140 horas, sendo ligeiramente maior em pacientes idosos e em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

O fenobarbital é distribuído através de todo o organismo, particularmente no cérebro devido à sua lipossolubilidade.

Atravessa a barreira placentária e é excretado no leite materno.

População especial

Idosos

A meia-vida plasmática é aumentada em indivíduos idosos.

Deficiência hepática

A meia-vida plasmática aumenta com insuficiência hepática.

Deficiência renal

A meia-vida plasmática é aumentada em pacientes com insuficiência renal.

Crianças do sexo feminino (até a menarca), mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil e mulheres grávidas

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 (vide "Advertências e Precauções" e "Gravidez e Lactação").

4. CONTRAINDICAÇÕES

Contraindicações absolutas de fenobarbital:

-porfiria;
-hipersensibilidade conhecida aos barbitúricos;
-insuficiência respiratória severa;

Fls 8469
Proc. Nº 023/2023
Ass

-em mulheres grávidas, mulheres e crianças do sexo feminino com potencial para engravidar (vide "Advertências e Precauções");
-insuficiência hepática e renal graves;
-uso de saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir e sofosbuvir (vide "Interações Medicamentosas").

Contraindicações relativas do fenobarbital:
-uso de álcool, estrógenos e progestogênio utilizados como contraceptivos: vide "Interações Medicamentosas";
-uso durante a lactação: vide "Gravidez e lactação".

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência respiratória severa, insuficiência hepática ou renal graves, pacientes com porfiria e por mulheres durante a lactação.

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 (vide "Contraindicações" e "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 uma interação farmacocinética com esta medicação concomitante, toxicidade ou superdose. Não existe nenhuma outra explicação para isto além da reação paradoxal.

-O tratamento prolongado com fenobarbital (100mg 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.

Fls 8470
Proc. Nº 023/2023
Ass.

-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.

Gravidez e lactação

Gravidez

O fenobarbital é contraindicado em mulheres grávidas, mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil (vide "Contraindicações").

As gestantes epilépticas devem procurar um médico especialista assim que houver a suspeita da gravidez, para a devida adequação do tratamento.

Risco associado com convulsões

A interrupção abrupta do tratamento anticonvulsivante em mulheres grávidas pode causar agravamento da doença com consequências nocivas ao feto.

Riscos associados ao fenobarbital

O fenobarbital atravessa a placenta. As concentrações materna e neonatal são semelhantes.

Em animais: os estudos em animais (dados da literatura) demonstraram toxicidade reprodutiva em roedores.

Malformações congênitas

Em humanos: dados disponíveis demonstram que fenobarbital em monoterapia e politerapia com outras drogas antiepiléticas estão associadas a um aumento do risco de malformações congênitas maiores, incluindo fenda labial e palatina e malformações cardiovasculares. Outras malformações envolvendo vários sistemas corporais incluindo casos de 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 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

Fls 8471
Proc. Nº 023/2023
Ass.

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 utero à fenobarbital em politerapia combinada com carbamazepina e valproato em comparação com controles (mulheres epilépticas não expostas ou população em geral).
Não há evidências de que o risco seja dependente da dose.
O período gestacional exato de risco para esses efeitos é incerto e a possibilidade de um risco durante toda a gravidez não pode ser excluída.

Considerando os dados acima

O especialista prescritor deve reavaliar a necessidade da terapia com 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 20mg/dia de vitamina K_1 na mãe, no mês anterior ao parto, e a prescrição de suplementos apropriados de 1 a 10mg de vitamina K_1 por via IV ao neonato logo após o nascimento, parecem ser medidas efetivas nesta condição.
-raramente, síndrome de abstinência moderada (movimentos anormais, sucção ineficiente); distúrbios do metabolismo do fósforo e do cálcio e da mineralização óssea.

Lactação

Não recomendada (vide "Contraindicações"). Sedação potencial pode levar a defeitos de sucção que, por sua vez, podem causar um baixo ganho de peso no período imediatamente após o nascimento.

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

Fls 8472
Proc. Nº 0234/2023
Ass.

Os pacientes, particularmente os motoristas e as pessoas que operam máquinas, devem estar atentos aos riscos de sonolência e tontura associados com esta medicação.
Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem ser prejudicadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacodinâmicas:
-álcool: o efeito sedativo do fenobarbital é potencializado pelo álcool. Dirigir ou operar máquinas pode ser perigoso considerando-se as alterações no estado de alerta. A ingestão de bebida alcoólica e medicamentos que contenham álcool como excipiente deve ser evitada.
-antidepressivo imipramina: o antidepressivo imipramina pode promover crises convulsivas generalizadas. O monitoramento clínico deve ser realizado e, se necessário, a dose do anticonvulsivante deve ser aumentada.
-metadona: aumento do risco de depressão respiratória que pode ser fatal em caso de superdose. Além disso, ocorre redução das concentrações plasmáticas de metadona com possível início de síndrome de abstinência devido ao aumento do metabolismo hepático. Deve ser realizado um monitoramento clínico regular e a dose de metadona deve ser ajustada.
-outros depressores do sistema nervoso central: derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição), benzodiazepínicos, outros ansiolíticos não benzodiazepínicos (carbamatos, captodiama, etifoxina), hipnóticos, antidepressores sedativos, neurolépticos, antagonistas do receptor histamínico H1 sedativos, anti-hipertensivos centrais, baclofeno, talomida: pode ocorrer exacerbação dos efeitos depressores do SNC, com sérias consequências, especialmente sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.
-metotrexato: pode ocorrer aumento da toxicidade hematológica devido à inibição cumulativa da di-hidrofolato redutase.
-derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição), benzodiazepínicos: aumento do risco de depressão respiratória, o que é potencialmente fatal no caso de superdose.
Efeito do 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 (vide "Contraindicações"):
-saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir, sofosbuvir: possível redução na eficácia.
Associações que requerem precauções, acompanhamento clínico e/ou ajuste do fármaco durante e após a descontinuação do fenobarbital:
-ifosfamida: possível agravamento da neurotoxicidade.
-anticoagulantes orais: eficácia reduzida. O tempo de protrombina deve ser verificado com mais frequência e o RNI deve ser monitorado. A dose do anticoagulante oral deve ser ajustada durante o tratamento com fenobarbital e por 8 dias após a interrupção do tratamento.
-inibidor de protease: a coadministração com amprenavir, indinavir, nelfinavir pode reduzir a eficácia antiprotease.
-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

Fls 8473
Proc. Nº 023/2023
Ass

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 de hormônio tireoidiano deve ser ajustada durante a coadministração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital.
-hidroquinidina, quinidina: redução da eficácia antiarrítmica. Devem ser realizados monitoramento clínico e eletrocardiograma e, a concentração plasmática da quinidina deve ser analisada. Se necessário, a dose de quinidina deve ser ajustada durante a coadministração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital.
-itraconazol: redução da eficácia do itraconazol.
-montelucaste: possível redução da eficácia de montelucaste.
-teofilina (base e sais) e aminofilina: redução da atividade da teofilina.
-zidovudina (por extrapolação da interação com a rifampicina): possível redução da eficácia da zidovudina.
-estrógenos e progestágenos (não como contraceptivos hormonais): redução da eficácia dos estrógenos/progestágenos.

Outras associações que devem ser levadas em consideração:
-estrógenos e progestágenos (utilizados como contraceptivos hormonais): ocorre redução do efeito contraceptivo esperado.
O fenobarbital é contraindicado em mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil (vide "Contraindicações").
-ritonavir, simeprevir, dolutegravir: possível redução da eficácia antiprotease.
-medicamentos anticancerígenos: o uso concomitante de fenobarbital e medicamentos anticancerígenos metabolizados através das enzimas (Citocromo P-450 e UDP glicosil-transferases), pode levar a um risco de menor exposição dos medicamentos anticancerígenos.
-antiepilépticos: lamotrigina. O uso concomitante de fenobarbital e lamotrigina podem levar à diminuição da eficácia e à toxicidade do sangue, como leucopenia e trombocitopenia.
-alprenolol, metoprolol e propranolol (betabloqueadores): redução das concentrações plasmáticas destes betabloqueadores, acompanhado pela diminuição da eficácia clínica (devido ao aumento do metabolismo hepático). Isto deve ser levado em consideração no caso da administração destes betabloqueadores, uma vez que eles são principalmente eliminados através da biotransformação hepática.
-carbamazepina: redução gradual da concentração plasmática da carbamazepina e de seus metabólitos ativos, sem alteração aparente em sua eficácia anticonvulsivante. Isto deve ser levado em consideração principalmente quando houver a interpretação das concentrações plasmáticas.

Fls 8474
Proc. Nº 023/2023
Ass

-procarbazina: aumento da incidência de reações de hipersensibilidade (hipereosinofilia, rash) causado pelo aumento do metabolismo da procarbazina.
-amitriptilina/amitriptilinóxido: possível redução dos níveis plasmáticos de amitriptilina/amitriptilinóxido.
-antitrombóticos, como apixabana, ticagrelor: possível diminuição da eficácia.

Efeito de outros medicamentos sobre 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 valproico: aumenta as concentrações plasmáticas de fenobarbital com sinais de superdose como resultado da inibição do metabolismo hepático, especialmente em crianças. Além disso, o fenobarbital reduz as concentrações plasmáticas de ácido valproico e aumenta os metabólitos do ácido valproico e os níveis de amônio devido a uma estimulação do metabolismo hepático pelo fenobarbital. Recomenda-se o monitoramento clínico e, assim que os sinais de sedação aparecerem, a dose de fenobarbital deve ser reduzida. As concentrações plasmáticas dos dois agentes anticonvulsivantes devem ser monitoradas. Portanto, os pacientes tratados com estes dois medicamentos devem ser cuidadosamente monitorados para sinais de hiperamonemia.
-felbamato: redução das concentrações plasmáticas e da eficácia do felbamato e aumento das concentrações plasmáticas do fenobarbital com risco de superdose. Os parâmetros clínicos e as concentrações plasmáticas do fenobarbital devem ser monitorados. Quando necessário, a dose deve ser ajustada.
-progabida: possível aumento da concentração plasmática de fenobarbital. Provável redução da concentração plasmática da progabida (não documentado). Neste caso recomenda-se monitoramento clínico e a concentração plasmática do fenobarbital deve ser analisada. Se necessário, a dose deve ser ajustada.
-fenitoína: em pacientes já tratados com fenobarbital, a associação com a fenitoína aumenta a concentração plasmática do fenobarbital e pode levar a sintomas de toxicidade (inibição competitiva do metabolismo). Podem ocorrer alterações imprevisíveis em pacientes já tratados com fenobarbital quando combinado com a fenitoína:
-os níveis plasmáticos da fenitoína são frequentemente reduzidos (aumento do metabolismo) sem que esta redução afete adversamente a atividade anticonvulsivante. Após interrupção do tratamento com fenobarbital, podem aparecer efeitos tóxicos da fenitoína.
-em alguns casos, a concentração plasmática da fenitoína pode aumentar (inibição competitiva no metabolismo).
-cenobamato: o uso concomitante de cenobamato e fenobarbital pode aumentar a exposição do fenobarbital. Uma redução na dose de fenobarbital deve ser considerada quando usado concomitantemente com cenobamato.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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.

Fls 8475
Proc. Nº 023/2023
Ass

Características físicas e organolépticas: Comprimido circular plano com vinco 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

Adulto: 2 a 3mg/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 130µmol/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 (vide "Gravidez e lactação").
Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático
-Desconhecida: pancitopenia, anemia aplástica, agranulocitose, deficiência de ácido fólico, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia.
Distúrbios Psiquiátricos
-Comum: comportamento anormal, como agitação e agressividade;
-Incomum: distúrbios do humor, distúrbios do sono/insônia;
-Desconhecida: dependência.
Distúrbios no Sistema Nervoso
-Comum: sonolência no início do dia (dificuldade em acordar e, às vezes, dificuldade para falar); distúrbios cognitivos, comprometimento da memória;
-Incomum: coordenação anormal e distúrbio do equilíbrio;
-Rara: distúrbio de atenção;
-Desconhecida: amnésia, discinesia.
Distúrbios Gastrintestinais
-Comum: náusea, vômito.
Distúrbios Hepatobiliares
-Comum: aumento da gama-glutamiltransferase, aumento das transaminases e aumento da fosfatase alcalina no sangue;
Desconhecida: hepatite.

Fls 8476
Proc. Nº 023/2023
Ass

Distúrbios na Pele e Tecido Subcutâneo
-Comum: dermatite alérgica (particularmente rash máculo-papulares escarlatiniformes ou morbiliformes);
-Desconhecida: erupção fixa, possíveis reações cutâneas graves incluindo casos extremamente raros, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson; dermatite esfoliativa; reação alérgica como eosinofilia e sintomas sistêmicos e pustulose exantemática generalizada aguda.
Devido a casos extremamente raros de reação cruzada entre o fenobarbital, a fenitoína e a carbamazepina, recomenda-se cautela quando o fenobarbital for substituído por um destes dois medicamentos.
Distúrbios do Sistema Musculoesquelético e Conjuntivo
-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 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.

DIZERES LEGAIS
M.S. nº 1.0370. 0640
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

Fls 8477
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N°. do expediente	Assunto	Data do expediente	N°. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/01/2016	1189511/16-0	10459 - GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	22/01/2016	1189511/16-0	10459 - GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	22/01/2016	Versão inicial	VPS	-100mg com ct bl al plas inc x 20. -100mg com ct bl al plas inc x 100 (emb hosp).
31/10/2017	2163443/17-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2017	2163443/17-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2017	Identificação do medicamento 7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	-100mg com ct bl al plas inc x 30. -100mg com ct bl al plas inc x 100 (emb hosp).
17/05/2018	0394224/18-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/05/2018	0394224/18-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/05/2018	3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas 10. Superdose	VPS	-100mg com ct bl al plas inc x 30. -100mg com ct bl al plas inc x 100 (emb hosp).
18/05/2018	0399872/18-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/05/2018	0399872/18-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/05/2018	5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VPS	-100mg com ct bl al plas inc x 30. -100mg com ct bl al plas inc x 100 (emb hosp).
27/01/2020	0263692/20-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de	27/01/2020	0263692/20-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de	27/01/2020	5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VPS	-100mg com ct bl al plas inc x 20. -100mg com ct bl al plas

Fl. 9478
Proc. Nº 25351.423/2023

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12				inc x 30. -100mg com ct bl al plas inc x 100 (emb hosp).
04/03/2021	0850287/21-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/03/2021	0850287/21-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/03/2021	9. Reações adversas	VPS	-100mg com ct bl al plas inc x 20. -100mg com ct bl al plas inc x 30. -100mg com ct bl al plas inc x 100 (emb hosp).
23/04/2021	1552704/21-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/04/2021	1552704/21-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/04/2021	3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas Dizeres Legais (SAC)	VPS	-100mg com ct bl al plas inc x 20. -100mg com ct bl al plas inc x 30. -100mg com ct bl al plas inc x 100 (emb hosp).
26/10/2021	4227813/21-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/10/2021	4227813/21-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/10/2021	5. Advertências e precauções	VPS	-100mg com ct bl al plas inc x 20. -100mg com ct bl al plas inc x 30. -100mg com ct bl al plas inc x 100 (emb hosp).
24/01/2022	0305515/22-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/01/2022	0305515/22-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/01/2022	N/A	VPS	-100mg com ct bl al plas inc x 20. -100mg com ct bl al plas inc x 30. -100mg com ct bl al plas inc x 100 (emb hosp).
15/06/2022	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/06/2022	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/06/2022	3. Características farmacológicas 6. Interações medicamentosas	VPS	-100mg com ct bl al plas inc x 20. -100mg com ct bl al plas inc x 30. -100mg com ct bl al plas inc x 100 (emb hosp).



Fls 8480
Proc. Nº 023/2023
Ass
TEUTO

flumazenil

Solução injetável 0,1mg/mL

Fls 8481
Proc. Nº 023/2023
Ass
TEUTO

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

flumazenil

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÃO

Solução injetável 0,1mg/mL
Embalagem contendo 5 ampolas com 5mL.

USO INTRAVENOSO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 01 ANO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de 5mL contém:
flumazenil.....0,5mg
veículo q.s.p.....5mL
Excipientes: ácido acético glacial, cloreto de sódio, edetato dissódico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para promover a reversão completa ou parcial dos efeitos sedativos centrais dos benzodiazepínicos. É usado em anestesia e em unidades de terapia intensiva, nas seguintes indicações:

Em anestesiologia

-Encerramento de anestesia geral induzida e mantida com benzodiazepínicos em pacientes hospitalizados;

-neutralização do efeito sedativo dos benzodiazepínicos usados em procedimentos diagnósticos e terapêuticos de curta duração em pacientes hospitalizados e de ambulatório.

Em terapia intensiva e manuseio de inconsciência de origem desconhecida

-Para diagnóstico e tratamento de superdose com benzodiazepínicos;

-para determinar, em casos de inconsciência de causa desconhecida, se o fármaco envolvido é um benzodiazepínico;

-para neutralizar, especificamente, os efeitos exercidos sobre o sistema nervoso central causados por doses excessivas de benzodiazepínicos (restabelecimento da respiração espontânea e da consciência a fim de evitar a entubação e posterior extubação).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O flumazenil foi o primeiro antagonista dos benzodiazepínicos disponível para uso clínico, e ele reverte todos os efeitos dos benzodiazepínicos sem afetar sua biodisponibilidade. No contexto clínico, flumazenil é usado para antagonizar os seguintes efeitos dos benzodiazepínicos, em ordem decrescente de ocupação de receptores: anestesia, hipnose e relaxamento muscular (60% – 90% de ocupação), sedação intensa, amnésia, redução de atenção e sedação leve (50% de ocupação), anticonvulsivante e ansiolítico (20% – 25% de ocupação).[1]
Além disso, flumazenil reverte os efeitos fisiológicos adversos potencialmente perigosos dos

Fls 8482
Proc. Nº 023/2023
Ass

benzodiazepínicos, como a depressão respiratória e cardiovascular e a obstrução das vias aéreas.[1]
Em vários estudos clínicos, benzodiazepínicos foram injetados e mantidos em concentrações plasmáticas constantes por infusão, e, em seguida, flumazenil foi administrado por via intravenosa. Demonstrou-se que este reverte rapidamente os efeitos depressores de midazolam, diazepam, lorazepam ou flunitrazepam.[1, 2, 3, 4] Em um estudo duplo-cego controlado com placebo, sobre a duração de ação de várias doses de flumazenil (0,2 mg, 0,6mg, 1,0mg e 3,0mg) em voluntários, foi demonstrado que 3,0mg de flumazenil produziram reversão da sedação com midazolam (0,17mg/kg/h) de maior duração que as demais doses testadas.[1] Em outro estudo duplo-cego e aberto, que incluía 110 pacientes inconscientes com suspeita de superdose de benzodiazepínicos de graus 2 a 4 na escala de coma de Matthew e Lawson, flumazenil foi utilizado com o objetivo de avaliar sua eficácia, utilidade e segurança. Os primeiros 31 pacientes foram tratados de modo duplo-cego, utilizando-se flumazenil (dose de até 1mg) ou solução salina, enquanto os pacientes restantes foram tratados de modo aberto, utilizando-se flumazenil até a recuperação da consciência ou até atingir a dose máxima injetada de 2,5mg. Dos 17 pacientes da fase duplo-cega, 14 despertaram após a média de 0,8 ± 0,3 (EP) mg versus 1 de 14 pacientes tratados com placebo ($p < 0,001$). Setenta e cinco por cento dos pacientes, controlados e não controlados considerados em conjunto, despertaram do coma (cujos escores de 3,1 ± 0,6 passaram para 0,4 ± 0,5 ($p < 0,01$)) após a injeção de 0,7 ± 0,3 mg de flumazenil. Esses pacientes apresentavam altas concentrações plasmáticas de benzodiazepínicos. Vinte e cinco por cento (25%) dos pacientes não recuperaram a consciência e apresentavam concentrações muito elevadas de outras substâncias não benzodiazepínicas. Sessenta e cinco por cento (65%) dos pacientes que responderam ao tratamento que utilizava flumazenil e que tinham ingerido principalmente benzodiazepínicos permaneceram despertos por 72 ± 37 min, após a injeção de flumazenil, e 40% voltaram a entrar em coma após 18 ± 7 min. Várias outras substâncias depressoras do sistema nervoso central foram detectadas no sangue, além dos benzodiazepínicos, 71% dos pacientes tinham ingerido antidepressivos tricíclicos. Setenta e oito por cento (78%) dos pacientes que responderam ao tratamento que utilizava flumazenil continuaram sendo tratados de forma eficaz e contínua durante ≤ 8 dias, 14 (25%) dos pacientes entubados foram extubados com segurança, enquanto 12 pacientes que haviam apresentado insuficiência respiratória aumentada recuperaram a função respiratória de modo satisfatório após a injeção de flumazenil. Os autores concluíram que flumazenil se constitui em um meio diagnóstico válido para distinguir a intoxicação pura por benzodiazepínico da intoxicação mista ou do coma não induzido por fármacos.[2]
Em pacientes internados em unidades de terapia intensiva, um estudo preliminar avaliou 7 pacientes (4 com síndrome do desconforto respiratório agudo e 3 com doença pulmonar obstrutiva crônica) que haviam recebido suporte ventilatório sob sedação que utilizava benzodiazepínicos durante 2–21 dias. O flumazenil na dose total de 5mg foi administrado em bolus na dose de 1mg, sendo o restante em infusão durante uma hora. Seis dos sete pacientes despertaram dentro de 1 minuto; o paciente que não respondeu permaneceu inconsciente após uma neurocirurgia. Nos pacientes que responderam, a respiração espontânea retornou dentro de 1–7 minutos após a injeção de flumazenil, e o suporte ventilatório foi substituído por um sistema de pressão positiva de vias aéreas. Em outro estudo, flumazenil administrado a pacientes submetidos à infusão com midazolam, tanto em grandes cirurgias quanto como parte de seus cuidados intensivos, permitiu a extubação endotraqueal, e todos os pacientes permaneceram despertos, exceto um que voltou a apresentar sedação.[2] Em uma revisão de 30 estudos sobre superdose administrada intencionalmente pelos próprios pacientes, que envolvia 760 pacientes, nos quais flumazenil foi utilizado como antagonista dos benzodiazepínicos, foram observados os seguintes resultados: 10 dos estudos foram duplos-cegos, e os 20 restantes foram abertos. O intervalo de doses de flumazenil usado nesses estudos foi de 0,3 – 10mg. Nos estudos duplos-cegos, 94% dos pacientes que receberam flumazenil recuperaram a consciência em menos de

Fls 8483
Proc. Nº 023/2023
Ass

15 minutos, enquanto o despertar ocorreu em apenas 10% dos pacientes que receberam placebo. Quando todos os estudos foram agrupados, 84% dos pacientes que não haviam sofrido intoxicação mista despertaram depois de ter recebido flumazenil. Nesses estudos, a entubação traqueal foi necessária em 78 pacientes, e a extubação foi possível em 20 deles. A entubação foi evitada em outros 14 pacientes que despertaram quando flumazenil foi administrado.[3]
Assim, por sua eficácia, a introdução de flumazenil foi um importante avanço, pois aumentou a segurança da sedação induzida por benzodiazepínicos, de modo que um dos seus usos mais comuns é o encerramento da anestesia geral induzida e mantida com benzodiazepínicos e sedação em procedimentos diagnósticos e terapêuticos de curta duração, juntamente com o uso no tratamento de superdose de benzodizepínicos e na sedação de pacientes gravemente enfermos mantidos em unidades de terapia intensiva.

Referências bibliográficas

1. Whitwam JG, Amrein R. Pharmacology of flumazenil. Acta Anaesthesiol Scand. 1995; 39 (suppl 108): 3-14.
2. Weinbroun A, Rudick V, Sorkine P, Nevo Y, Halpern P, Geller E, Niv D. Use of flumazenil in the treatment of drug overdose: a double-blind and open clinical study. Critical Care Med 1996; 24 (2): 199-206.
3. Park GR, Navapurkar V, Ferenci P. The role of flumazenil in the critically ill. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1995; 39 (suppl 108): 23-34.
4. Whitwam JG. Midazolam – flumazenil: an update. Minimally Invasive Therapy. 1995;4 (suppl 2): 31-38.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O flumazenil, um derivado da imidazo-benzodiazepina, é um antagonista benzodiazepínico que bloqueia especificamente, por inibição competitiva, os efeitos centrais das substâncias que agem via receptores benzodiazepínicos. Em estudos em animais de laboratório, os efeitos de compostos que apresentam afinidade para os receptores de benzodiazepínicos foram bloqueados. Em voluntários sadios, flumazenil administrado por via intravenosa antagonizou a sedação, amnésia e alterações psicomotoras produzidas pelos agonistas benzodiazepínicos.
O flumazenil não influenciou, em experimentação animal, os efeitos de substâncias que não apresentam afinidades pelos receptores benzodiazepínicos, como barbitúricos, etanol, meprobamato, GABA-miméticos e agonistas de receptores de adenosina. Entretanto, são bloqueados os efeitos de agonistas não benzodiazepínicos dos receptores benzodiazepínicos, tais como as ciclopirrolonas (zopiclone, por exemplo) e as triazolopiridazinas.
Os efeitos hipnótico, sedativo e de inibição psicomotora dos benzodiazepínicos são rapidamente neutralizados após administração intravenosa (1–2 minutos) de flumazenil. Esses efeitos podem reaparecer em poucas horas, dependendo da meia-vida das substâncias benzodiazepínicas utilizadas e da relação existente entre as doses administradas de agonista e antagonista. O flumazenil é bem tolerado mesmo em doses elevadas.
Estudos toxicológicos em animais demonstraram que flumazenil apresenta baixa toxicidade, sendo desprovido de atividade mutagênica, teratogênica ou prejuízo à fertilidade.
O flumazenil pode apresentar fraca atividade agonista intrínseca, por exemplo, atividade anticonvulsivante.
Em animais tratados com elevadas doses de benzodiazepínicos durante várias semanas, flumazenil provocou sintomas de abstinência. Efeito similar foi observado em humanos adultos.

Farmacocinética

A farmacocinética de flumazenil é dose dependente até 100mg.

Distribuição

Fls 8484
Proc. Nº 023/2023
Ass

O flumazenil, base fraca lipofílica, apresenta taxa de ligação às proteínas plasmáticas, da ordem de 50%. Cerca de dois terços ligam-se à albumina. O flumazenil é extensivamente distribuído no espaço extravascular. A concentração plasmática de flumazenil, durante a fase de distribuição, decresce com a meia-vida de 4 – 11 minutos. O volume de distribuição no estado de equilíbrio é de 0,9 – 1,1L/kg.

Metabolismo

O flumazenil é extensivamente metabolizado no fígado. O ácido carboxílico é seu principal metabólito no plasma (forma livre) e na urina (forma livre e seu glucuronato). Esse metabólito não apresenta atividade agonista nem antagonista de benzodiazepínicos nos testes farmacológicos.

Eliminação

O flumazenil é eliminado quase que completamente (99%) por via extrarrenal. Praticamente não ocorre excreção de flumazenil inalterado na urina, sugerindo degradação completa do fármaco. A eliminação do fármaco marcado por radioatividade é essencialmente completa dentro de 72 horas, com 90% – 95% da radioatividade que aparece na urina e 5% – 10% nas fezes. A eliminação é rápida, como mostra sua baixa meia-vida de 40 – 80 minutos. O clearance plasmático total de flumazenil é 0,8 – 1,0L/h/kg e pode ser atribuído quase inteiramente ao clearance hepático.

O baixo índice de clearance renal sugere reabsorção eficaz do fármaco após filtração glomerular.

Administração de alimentos durante uma infusão intravenosa de flumazenil resultou em aumento de 50% do clearance, principalmente devido ao incremento do fluxo sanguíneo hepático que acompanha a refeição.

Farmacocinética em situações clínicas especiais

Em indivíduos com função hepática prejudicada, a meia-vida de eliminação de flumazenil é maior (1,3 horas em insuficiência moderada e 2,4 horas em pacientes com insuficiência grave), e o clearance sanguíneo total é menor que em indivíduos sadios.

A farmacocinética do fármaco não é significativamente afetada nos idosos, por sexo, em pacientes em hemodiálise ou insuficiência renal.

A meia-vida de eliminação em crianças acima de 1 ano de vida é mais variável que em adultos, em média 40 minutos e, geralmente, variando entre 20 – 75 min. O clearance e volume de distribuição, normatizado por peso corpóreo, são os mesmos que os de adultos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado a pacientes com reconhecida hipersensibilidade a flumazenil ou a pacientes que recebem benzodiazepínicos para controle de condições potencialmente fatais (por exemplo, controle de pressão intracraniana ou controle do estado epiléptico).

Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 01 ano.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Cuidados especiais são necessários quando flumazenil for usado em casos de intoxicações mistas, porque os efeitos tóxicos (como convulsões ou arritmias cardíacas) desses fármacos associados na superdose (especialmente antidepressivos cíclicos) podem surgir com a reversão dos efeitos do benzodiazepínico por flumazenil.

O uso de flumazenil não é recomendado a pacientes epilépticos que estejam recebendo tratamento benzodiazepínico por um período prolongado. Apesar de flumazenil exercer leve efeito anticonvulsivante intrínseco, a supressão abrupta dos efeitos protetores de um agonista benzodiazepínico pode levar a quadros de convulsão em pacientes epilépticos.

Fls 8485
Proc. Nº 023/2023
Ass

Os pacientes que recebem flumazenil para reversão dos efeitos de benzodiazepínicos devem ser monitorados com relação à recorrência da sedação, depressão respiratória ou outro efeito residual do benzodiazepínico, durante um período apropriado, dependendo da dose e da duração dos efeitos do benzodiazepínico empregado.
Uma vez que pacientes com insuficiência hepática de base podem apresentar efeitos tardios do benzodiazepínico (conforme descrito acima), um período prolongado de observação pode ser necessário.
Quando flumazenil for usado com bloqueadores neuromusculares, ele não deve ser injetado até que os efeitos destes últimos estejam completamente revertidos.
Atenção: Quando usado em anestesiologia ao final da cirurgia, flumazenil não deve ser administrado antes do desaparecimento do efeito miorrelaxante periférico.
O flumazenil deve ser usado com precaução em pacientes com traumatismo craniano que estejam utilizando benzodiazepínicos, pois ele pode desencadear convulsões ou alterar o fluxo sanguíneo cerebral.
Injeções rápidas deste medicamento devem ser evitadas em pacientes expostos a altas doses e/ou por longos períodos aos benzodiazepínicos, até uma semana antes do uso de flumazenil, pois podem ser desencadeados sintomas de abstinência, incluindo agitação, ansiedade, labilidade emocional, leve confusão e distorções sensoriais (vide item "Posologia e Modo de Usar").
Este medicamento não é recomendado para o tratamento de dependência de benzodiazepínicos nem para o tratamento da síndrome de abstinência de benzodiazepínicos.
O flumazenil deve ser usado com cuidado em pacientes com insuficiência hepática ou doenças importantes do fígado.
Este medicamento deve ser usado com cuidado para a reversão da sedação consciente em crianças menores que 1 ano, para o tratamento de superdose em crianças, para a ressuscitação em recém-nascidos e para a reversão dos efeitos sedativos dos benzodiazepínicos usados para indução de anestesia geral em crianças, uma vez que a experiência com flumazenil para essa faixa etária é limitada.
Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas
Embora após administração intravenosa de flumazenil os pacientes tornem-se despertos e conscientes, eles devem ser alertados para que não dirijam nem operem máquinas perigosas durante as primeiras 24 horas, pois efeitos dos benzodiazepínicos podem reaparecer.
Gestação e lactação
Categoria de risco na gravidez: B.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Embora estudos em animais tratados com altas doses de flumazenil não tenham revelado evidência de mutagenicidade, teratogenicidade ou prejuízo da fertilidade, a segurança do uso deste medicamento durante a gestação em humanos não foi estabelecida. Portanto, os benefícios do uso de flumazenil durante a gestação devem ser considerados contra os possíveis riscos para o feto. Deve-se observar o princípio médico de não se administrar medicamentos nos primeiros meses da gravidez, exceto quando absolutamente necessário. A administração de flumazenil em situações de emergência não está contraindicada durante a lactação.
Até o momento, não há informações de que flumazenil possa causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O flumazenil bloqueia os efeitos centrais dos benzodiazepínicos por interação competitiva no receptor. Os efeitos de agonistas não benzodiazepínicos, tais como o zopiclone, triazolopiridazinas e outros, são igualmente bloqueados por flumazenil.
Não foram observadas interações com outros depressores do SNC.

Fls 8486
Proc. Nº 023/2023
Ass.

A farmacocinética dos agonistas benzodiazepínicos permanece inalterada em presença de flumazenil e vice-versa.
Não há interação farmacocinética entre flumazenil e etanol, midazolam ou diazepam.

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.
Atenção: O número de lote e data de validade gravados na ampola podem se tornar ilegíveis ou até serem perdidos caso a embalagem entre em contato com algum tipo de solução alcoólica.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Após preparo com soluções de glicose a 5%, Ringer lactato ou cloreto de sódio a 0,9%, manter entre 15 a 30 °C, por 24 horas.
Se flumazenil for aspirado para a seringa ou misturado com soluções de glicose a 5%, Ringer lactato ou de cloreto de sódio a 0,9%, deve ser descartado após 24 horas. Para garantir a esterilidade ideal do produto, flumazenil deve ser mantido na respectiva ampola até o momento de ser utilizado.
Características físicas e organolépticas: Solução límpida e incolor.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar
-Segure a ampola inclinada a um ângulo de aproximadamente 45°.
-Apoie a ponta dos polegares no estrangulamento da ampola.
-ATENÇÃO: o ponto de tinta deve estar voltado para frente, do lado oposto aos polegares.
-Com o dedo indicador envolva a parte superior da ampola, pressionando-a para trás até sua abertura.
Este medicamento deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa, por anestesiologista ou médico experiente.
O flumazenil pode ser administrado por infusão I.V. diluído em solução de glicose a 5%, Ringer lactato ou de cloreto de sódio a 0,9%, concomitantemente com outros procedimentos de reanimação. Se flumazenil for aspirado para a seringa ou misturado com qualquer uma das soluções acima citadas, deve ser descartado após 24 horas.
Para garantir a esterilidade ideal do produto, flumazenil deve ser mantido na respectiva ampola até o momento de ser utilizado.
A dose deve ser titulada até atingir o efeito desejado.
Posologia
Considerando que a duração da ação de alguns benzodiazepínicos pode exceder à de flumazenil, poderão ser necessárias repetições da dose se a sedação ocorrer novamente depois que o paciente acordar.
Em anestesiologia
A dose inicial recomendada é de 0,2mg, administrada por via I.V., em 15 segundos. Se o grau desejado de consciência não for obtido em 60 segundos, uma segunda dose (0,1mg) pode ser administrada. Doses subsequentes (0,1mg) podem ser repetidas em intervalos de 60 segundos, se necessário, até a dose total de 1mg. A dose usual é de 0,3−0,6mg, mas a necessidade individual pode variar, dependendo da dose e duração dos efeitos do benzodiazepínico administrado e das características do paciente.

Fls 8487
Proc. Nº 023/2023
Ass

A administração de flumazenil a pacientes tratados durante várias semanas com benzodiazepínicos deve ser lenta, pois podem surgir sintomas de abstinência. Em casos de surgimento desses sintomas, deve-se administrar diazepam ou midazolam por via intravenosa, lentamente, titulando-se a dosagem de acordo com a resposta do paciente.

Em unidade de terapia intensiva ou abordagem de inconsciência de causa desconhecida

A dose inicial recomendada é de 0,3mg I.V. Se o grau desejado de consciência não for obtido em 60 segundos, doses subsequentes de flumazenil podem ser aplicadas até o paciente ficar desperto ou até atingir dose total de 2mg. Se a sonolência retornar, flumazenil pode ser administrado sob a forma de injeção I.V. em bolus, conforme descrito anteriormente, ou sob a forma de infusão de 0,1–0,4mg/hora. A velocidade de infusão deve ser ajustada individualmente até o desejável nível de despertar.

Caso uma melhora significativa no estado de consciência e na função respiratória não seja obtida após doses repetidas de flumazenil, deve-se pensar em uma etiologia não benzodiazepínica.

Em unidade de tratamento intensivo, não se observaram sintomas de abstinência quando flumazenil foi administrado lentamente a pacientes tratados com elevadas doses de benzodiazepínicos durante várias semanas.

Se ocorrerem sintomas inesperados, deve-se titular cuidadosamente diazepam ou midazolam, de acordo com a resposta do paciente.

Crianças > 1 ano de idade

Para reversão da sedação consciente induzida por benzodiazepínicos em crianças > 1 ano de idade, a dose inicial recomendada é de 0,01mg/kg (até 0,2mg), com administração intravenosa em 15 segundos. Se o grau de consciência desejado não for atingido após 45 segundos, nova dose de 0,01mg/kg (até 0,2 mg) pode ser administrada e repetida em intervalos de 60 segundos (até no máximo quatro vezes mais) ou até dose total máxima de 0,05mg/kg, ou 1mg, aquela que for menor. A dose deve ser individualizada baseada na resposta do paciente. Não existem dados disponíveis de segurança e eficácia para a administração repetida de flumazenil na ressedação de crianças.

A meia-vida de eliminação em crianças acima de 1 ano de vida é mais variável que em adultos, em média 40 minutos e geralmente variando entre 20–75 minutos. O clearance e volume de distribuição, normatizado por peso corpóreo, são os mesmos que os de adultos. Entretanto, flumazenil deve ser usado com cuidado para a reversão da sedação consciente em crianças menores que 1 ano, para o tratamento de superdose em crianças, para a ressuscitação em recém-nascidos e para a reversão dos efeitos sedativos dos benzodiazepínicos usados para indução de anestesia geral em crianças.

Insuficiência hepática

Uma vez que o flumazenil é essencialmente metabolizado pelo fígado, recomenda-se cuidado no ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática (vide item "5. Advertências e precauções").

Uso em idosos

A farmacocinética da droga não é significativamente afetada em idosos. Não há necessidade de ajuste das doses nessa faixa etária.

Uso em pacientes com insuficiência hepática ou renal

Em indivíduos com função hepática prejudicada, a meia-vida de eliminação de flumazenil é maior, e o clearance sanguíneo total é menor que em indivíduos sadios.

A farmacocinética da droga não é significativamente afetada em pacientes em hemodiálise ou insuficiência renal.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Pós-comercialização

Fls 8488
Proc. Nº 023/2023
Ass

O flumazenil é bem tolerado em adultos e crianças. Em adultos, é bem tolerado mesmo quando excede a dosagem recomendada.
Foram observadas reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia.
Queixas de ansiedade, palpitações e medo não foram comumente observados após injeção rápida de flumazenil.
Esses efeitos indesejáveis geralmente não necessitam de tratamento específico.
Há relatos de crise convulsiva em pacientes epilépticos ou com grave insuficiência hepática, particularmente após longo período de tratamento com benzodiazepínicos ou em caso de intoxicações mistas.
Em casos de intoxicação mista, principalmente com antidepressivo cíclico, efeitos tóxicos (como convulsões e arritmias cardíacas) podem surgir na reversão dos efeitos dos benzodiazepínicos por flumazenil.
Sintomas de síndrome de abstinência podem ocorrer, após injeção rápida de flumazenil em pacientes submetidos a longos tratamentos com benzodiazepínicos, nas semanas anteriores ao uso de flumazenil.
Há casos de ataque de pânico com o uso deste medicamento em pacientes com história de síndrome do pânico.
Em alguns casos, foram relatadas ocorrências de náusea e/ou vômitos durante o uso em anestesiologia.
Nenhuma alteração de função hepática ou renal foi observada.
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Há experiência limitada de superdose aguda de flumazenil em humanos.
Não há um antídoto específico para superdosagem de flumazenil. O tratamento deve consistir de medidas gerais de suporte, incluindo monitoramento dos sinais vitais e observação do estado clínico do paciente.
Mesmo quando administrado em doses superiores às recomendadas, não foram observados sintomas de superdose.
As orientações para os sintomas de abstinência atribuídos ao agonista estão descritas no item "Posologia e Modo de Usar".
Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS
M.S. nº 1.0370.0635
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 6218001
teuto.com.br

USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/10/2015	0949455/15-3	10459 - GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	28/10/2015	0949455/15-3	10459 - GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	28/10/2015	Versão inicial	VPS	-0,1mg/ml sol inj ct amp vd amb x 5ml (emb hosp). -0,1mg/ml sol inj ct 3 amp vd amb x 5ml (emb hosp). -0,1mg/ml sol inj ct 5 amp vd amb x 5ml (emb hosp). -0,1mg/ml sol inj ct 6 amp vd amb x 5ml (emb hosp). -0,1mg/ml sol inj ct 10 amp vd amb x 5ml (emb hosp). -0,1mg/ml sol inj ct 25 amp vd amb x 5ml (emb hosp). -0,1mg/ml sol inj ct 50 amp vd amb x 5ml (emb hosp). -0,1mg/ml sol inj ct 60 amp vd amb x 5ml (emb hosp).

Fls 18489
Proc. Nº 023/2023
Ass

									-0,1mg/ml sol inj ct 100 amp vd amb x 5ml, (emb hosp). -0,1mg/ml sol inj ct 120 amp vd amb x 5ml (emb hosp).
31/08/2018	0857695/18-5	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	31/08/2018	0857695/18-5	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	31/08/2018	Apresentação 8. Posologia e modo de usar	VPS	-0,1mg/ml sol inj ct 5 amp vd amb x 5ml (emb hosp).
03/04/2020	1003958/20-9	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	03/04/2020	1003958/20-9	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	03/04/2020	8. Posologia e modo de usar 9. Reações Adversas	VPS	-0,1mg/ml sol inj ct 5 amp vd amb x 5ml (emb hosp).
25/07/2021	-	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	25/07/2021	-	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	25/07/2021	9. Reações Adversas Dizeres Legais (SAC)	VPS	-0,1mg/ml sol inj ct 5 amp vd amb x 5ml (emb hosp).

Fls 18490
Proc. Nº 023/2023
Ass

FRESENIUS KABI

Fls 8491
Proc. Nº 023/2023
Ass

haloperidol

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Solução Injetável
5 mg/mL

FRESENIUS KABI

Fls 8492
Proc. Nº 023/2023
Ass

haloperidol

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
haloperidol

APRESENTAÇÃO
Solução injetável de 5 mg/mL: caixas com 25 ampolas de vidro âmbar com 1 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução injetável contém 5 mg de haloperidol.
Excipientes: ácido láctico e água para injetáveis.

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 psicomotor: 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 apenas 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.
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 significativamente mais efetivo que o controle na melhora dos sintomas (p entre 0,01 e 0,025).

Referências bibliográficas:

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

8493
FRESENIUS KABI
Proc. Nº 023/2023
Ass.

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 pertencente ao 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.
A atividade em nível dos gânglios da base é provavelmente responsável pelos efeitos extrapiramidais indesejados (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 média do haloperidol é de 60 % a 70 %. Os níveis do pico plasmático do haloperidol são geralmente atingidos 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.

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

Fls 8494
Proc. Nº 023/2023
FRESENIUS KABI Ass.

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 (ver item "5. 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.
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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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

Fls 8495
FRESENIUS KABI
Proc. Nº 023/2023
Ass.

antipsicóticos, incluindo o **haloperidol** (ver item "9. 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 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 (ver item "9. Reações Adversas"). Eles parecem ocorrer com maior frequência em altas doses, em pacientes predispostos ou com intervalo QTc que excede 500 ms.
Como um prolongamento do intervalo QTc tem sido observado durante o tratamento com o haloperidol, 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 o haloperidol é administrado parenteralmente (ver item "6. Interações Medicamentosas – Efeitos Cardiovasculares"). O risco de prolongamento do intervalo QTc e/ou arritmia ventricular pode ser aumentado em casos de doses mais elevadas (ver item "9. Reações Adversas" e "10. 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 o haloperidol for administrado por via intravenosa.
O haloperidol injetável é recomendado apenas para administração intramuscular (IM).
Taquicardia e hipotensão (incluindo hipotensão ortostática) também têm sido relatadas em pacientes ocasionais (ver item "9. 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. O haloperidol deve ser usado com precaução em pacientes com fatores de risco para derrame.

Síndrome neuroléptica maligna
Como outros medicamentos antipsicóticos, o **haloperidol** 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 os 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, 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 os 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 o **haloperidol** se sua

Fls 8496
FRESENIUS KABI
Proc. nº 023/2023
Ass.

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 o haloperidol.

Convulsões
Foi relatado que o **haloperidol** 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 (ver item "9. 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 ((ver item "9. 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 o haloperidol e medidas preventivas devem ser tomadas.

Resposta ao tratamento e retirada
Na esquizofrenia, a resposta ao tratamento com medicamentos antipsicóticos pode não ser imediata. Se o tratamento é interrompido, o reaparecimento dos sintomas relacionados com a condição subjacente pode não ser aparente por várias 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 é aconselhável como medida de precaução.

Pacientes com depressão
Como para todos os medicamentos antipsicóticos. o haloperidol 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 (ver item "6. Interações Medicamentosas").

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
O haloperidol 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 haloperidol. Foram descritos casos isolados de malformação congênita após exposição fetal ao haloperidol, a maioria associados a outros medicamentos. Estudos em animais demonstraram efeito teratogênico do haloperidol (ver item "Dados pré-clínicos de segurança"). O haloperidol 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 haloperidol é considerada essencial, os benefícios da amamentação devem ser balanceados com os riscos potenciais.

8497
Fls
FRESENIUS KABI 023/2023
Ass

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 haloperidol, 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 o haloperidol.
Como o haloperidol 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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos cardiovasculares
Como com outros medicamentos antipsicóticos, deve-se ter cautela quando o **haloperidol** é usado em combinação com medicamentos que prolonguem o intervalo QTc (ver item "5. 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 o haloperidol é utilizado em combinação com medicamentos que sabidamente causam desequilíbrio eletrolítico (ver item "5. Advertências e Precauções - Efeitos Cardiovasculares").

Drogas que podem aumentar as concentrações plasmáticas de haloperidol
O haloperidol é metabolizado por muitas vias (ver item "3. 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 (ver item "3. 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.
- 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 (ver item "5. 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

Fls 8498
FRESENIUS KABI
Proc. Nº 023/2023
ASS

monitorizados quanto a sinais ou sintomas de efeitos farmacológicos aumentados ou prolongados do haloperidol, e que a dose 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 do haloperidol, conforme necessário. Após a retirada do indutor do CYP3A4, a concentração de haloperidol pode aumentar gradativamente e, portanto, pode ser necessário reduzir a dose do haloperidol.

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.
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 haloperidol, o tratamento seja interrompido imediatamente no caso de ocorrência de tais sintomas.
Antagonismo ao efeito anticoagulante da fenindiona foi relatado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O haloperidol deve ser mantido dentro da sua embalagem original. Conserve a solução injetável em temperatura ambiente (entre 15° C e 30° C). Proteja da luz.

O prazo de validade 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.

O haloperidol sob a forma de solução injetável, destina-se a administração em dose única. As soluções não utilizadas deverão ser descartadas.

Aspecto Físico
O haloperidol solução injetável é uma solução límpida, incolor e livre de materiais particulados visíveis.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O medicamento deve ser utilizado conforme prescrição médica. O volume disponível em cada unidade não pode ser inferior ao volume declarado. Para retirada do conteúdo total do medicamento deve-se aspirar o volume declarado no item "Composição", podendo permanecer solução remanescente na ampola devido à presença de um excesso

Fls 8499
Proc. Nº 023/2023
FRESENIUS KABI
Ass

mínimo para permitir a retirada e administração do volume declarado.
Atenção: medicamentos parenterais devem ser bem inspecionados visualmente antes da administração, para se detectar alterações de coloração ou presença de partículas sempre que o recipiente e a solução assim o permitirem.

Cada ampola somente poderá ser usada uma única vez. A solução deve ser utilizada imediatamente após aberta. Qualquer conteúdo restante não utilizado deve ser descartado.

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 de determinar a dose mínima eficaz. Doses maiores devem ser administradas apenas em pacientes que não respondem bem às doses menores.

POSIÇÃO ADEQUADA PARA ABERTURA DA AMPOLA COM ANEL DE RUPTURA

Deixar ampola na posição de aproximadamente 45° (minimizando o risco de que partículas caiam dentro da ampola).



Com a ponta do dedo polegar fazer apoio no estrangulamento. Com o dedo indicador envolver a parte superior da ampola (balão), pressionando-a para trás.



Posologia
O haloperidol injetável é recomendado apenas para administração intramuscular (IM). Os estudos clínicos preconizam as seguintes doses:

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 do haloperidol (2-20mg/dia) foi avaliada em 566 indivíduos (dos quais 284 foram tratados com o 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.

Fls 8500
FRESENIUS KABI
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Tabela 1. Reações adversas relatadas por ≥1% dos indivíduos tratados com haloperidol em três estudos duplo-cegos, paralelos, controlados por placebo, com o 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
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, 1.295 indivíduos foram tratados com 1-45 mg/dia do 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 o haloperidol nos 16 estudos duplo-cegos controlados com comparador ativo.

Sistemas /Classes de órgãos Reações adversas	**haloperidol** (n=1.295) %
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 conjuntos de dados clínicos anteriormente mencionados estão listados na Tabela 3.

Fls 8501
Proc. Nº 023/2023
FRESENIUS KABI

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

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).

Fls 8502
FRESENIUS KABI
Proc. Nº 023/2023
Ass

Reação muito rara (< 1/10.000), incluindo casos isolados:
- Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático: agranulocitose, pancitopenia, trombocitopenia, leucopenia, 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, insônia.
- Distúrbios do sistema nervoso: convulsão, cefaleia.
- Distúrbios cardíacos: Torsade 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, hipertermia.
- Investigações: prolongamento do intervalo QT, perda de peso.

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

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 (ver item "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.

Dizeres Legais
Registro MS nº 1.0041.0223

Farmacêutico Responsável: Cíntia M. P. Garcia
CRF-SP 34871

Fabricado por:
Fresenius Kabi Brasil Ltda.
Anápolis – GO

Fls 8503
Proc. Nº 023/2023
Ass

FRESENIUS KABI

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS

ME - 20002206V02

SAC 0800 7073855
fresenius.br@fresenius-kabi.com

FRESENIUS KABI

FRESENIUS KABI

Anexo B

Histórico de Alteração para Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/03/2023	-----	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/04/2022	1552028/22-5	11106 RDC 73/2016 - GENÉRICO - AMPLIAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE DO MEDICAMENTO	28/11/2022	- ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO (VP) - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? (VP) - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO (VPS) - POSOLOGIA E MODO DE USAR (VPS)	VP e VPS	5 MG/ML SOL INJ IM CX 25 AMP VD AMB X 1 ML
15/07/2021	2748138/21-0	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	03/06/2019	0491939/19-4	155 GENERICO - Registro De Medicamento	07/04/2021	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	VP e VPS	5 MG/ML SOL INJ IM CX 25 AMP VD AMB X 1 ML

Fls 8504
Proc. Nº 023/2023
Ass

8505
FRESENIUS KABI
Proc. Nº 023/2023
Ass

cloridrato de midazolam

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Solução injetável

1 mg/mL

5 mg/mL

Fls 8506
FRESENIUS KABI
Proc. Nº 023/2023
Ass

cloridrato de midazolam

Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
cloridrato de midazolam

APRESENTAÇÕES
Solução injetável
cloridrato de midazolam 1 mg/mL
Caixa com 50 ampolas de vidro transparente com 5 mL.
cloridrato de midazolam 5 mg/mL
Caixa com 50 ampolas de vidro transparente com 3 mL.
Caixa com 50 ampolas de vidro transparente com 10 mL.

ADMINISTRAÇÃO:
INTRAMUSCULAR / INTRAVENOSA / RETAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cloridrato de midazolam de 1 mg/mL
Ampolas com 5 ml:
Cada ampola com 5 mL contém 5,56 mg de cloridrato de midazolam equivalente a 5 mg de midazolam base.
Cada ml da solução contém 1,112 mg de cloridrato de midazolam equivalente a 1 mg de midazolam base.

Cloridrato de midazolam de 5 mg/mL
Ampolas com 3 mL:
Cada ampola com 3 ml contém 16,68 mg de cloridrato de midazolam equivalente a 15 mg de midazolam base.
Cada mL da solução contém: 5,56 mg de cloridrato de midazolam equivalente a 5 mg de midazolam base.
Ampolas com 10 mL:
Cada ampola com 10 mL contém 55,60 mg de cloridrato de midazolam equivalente a 50 mg de midazolam base.
Cada mL da solução contém: 5,56 mg de cloridrato de midazolam equivalente a 5 mg de midazolam base.

Excipientes: cloreto de sódio e água para injetáveis.
Obs.: pode ser utilizado hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico durante a fabricação para ajustar o pH.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Cloridrato de midazolam injetável é uma droga indutora de sono de ação curta e indicada a pacientes adultos, pediátricos e neonatos para:

- sedação da consciência antes e durante procedimentos diagnósticos ou terapêuticos, com ou sem anestesia local (administração I.V.);
- pré-medicação antes de indução anestésica (incluindo administração I.M. ou retal em crianças);
- indução anestésica, como um componente sedativo em combinação com anestesia em adultos (não deve ser utilizado para indução anestésica em crianças);
- sedação em unidades de terapia intensiva.

Fls 8507
FRESENIUS KABI
Proc. N 023/2023
Ass

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Para o tratamento de insônia a dose de midazolam eficaz é de 15 mg ingerida por via oral no momento de deitar (Monti, 1993; Fischbach, 1983; Feldmeier & Kapp, 1983; Lupolover et al, 1983). A manutenção do sono é obtida de modo eficaz nas doses de 7,5 mg a 15 mg (Monti, 1993).
Para os pacientes idosos a dose de 15 mg de midazolam é eficaz e segura para o tratamento de insônia (Beck et al, 1983).
O midazolam é eficaz como medicação pré-anestésica quando administrado na dose de 2 a 3 mg por via intramuscular. Esses foram os achados de Wong et al, 1991 em um estudo envolvendo 100 pacientes entre 60 e 86 anos de idade.
O midazolam pode também ser utilizado para a sedação antes da realização de endoscopia digestiva alta ou colonoscopia.
Em um estudo que envolvia 800 pacientes, Bell e colaboradores, em 1987, demonstraram que a dose necessária para induzir sedação foi maior nos pacientes entre 15 e 24 anos de idade (em média 10 mg), em comparação com os pacientes entre 60 e 86 anos de idade (3,6 mg).
Como indução anestésica em pacientes sem medicação prévia e abaixo dos 55 anos, midazolam é eficaz e pode ser administrado por via intravenosa na dose de 0,3 a 0,35 mg/kg de peso, administrados em 20 a 30 segundos, e o tempo esperado de início de ação é de dois minutos. Em pacientes pré-medicados com sedativos ou narcóticos, midazolam é seguro e eficaz na dose de 0,15 a 0,35 (média 0,25 mg/kg) (Versed(R), 1997; Freuchen e colaboradores, 1983; Jensen e colaboradores, 1982; Pakkanen & Kanto, 1982; Berggren & Eriksson, 1981).

Referências Bibliográficas

Monti JM, Boussard M, Oliveira S et al.: The effect of midazolam on transient insomnia. Eur J Clin Pharmacol 1993; 44:525-527.
Fischbach R: Hypnotic efficacy and safety of midazolam and oxazepam in hospitalized female patients. Br J Clin Pharmacol 1983; 16(suppl 1):157S-160S.
Feldmeier C & Kapp W: Comparative clinical studies with midazolam, oxazepam and placebo. Br J Clin Pharmacol 1983; 16(suppl 1):151S-155S.
Lupolover R, Ballmer U, Helcl J et al.: Efficacy and safety of midazolam and oxazepam in insomniacs. Br J Clin Pharmacol 1983; 16(suppl 1):139S-143S.
Beck H, Salom M & Holzer J: midazolam dosage studies in institutionalized geriatric patients. Br J Clin Pharmacol 1983; 16(suppl 1):133S-137S.
Bell GD, Spickett GP, Reeve PA et al.: Intravenous midazolam for upper gastrointestinal endoscopy: a study of 800 consecutive cases relating dose to age and sex of patient. Br J Clin Pharmacol 1987; 23:241-243.
Wong HY, Fragen RJ & Dunn K: Dose-finding study of intramuscular midazolam preanesthetic medication in the elderly. Anesthesiology 1991; 74:675-679.
Freuchen I, Ostergaard J & Mikkelson BO: midazolam compared with thiopentone as an induction agent. Curr Ther Res 1983; 34:269.
Jensen A, Schou-Olesen A & Huttel MS: Use of midazolam as an induction agent: comparison with thiopentone. Br J Anaesth 1982; 54:605-607.
Pakkanen A & Kanto J: midazolam compared with thiopentone as an induction agent. Acta Anaesth Scand 1982; 26:143-146.
Berggren L & Eriksson I: midazolam for induction of anaesthesia in outpatients: a comparison with thiopentone. Acta Anaesthesiol Scand 1981; 25:492-496.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Cloridrato de midazolam tem efeitos hipnóticos e sedativos caracterizados por um início rápido e de curta duração. Também exerce efeito ansiolítico, anticonvulsivo e relaxante muscular. Cloridrato de midazolam prejudica a função psicomotora após doses únicas e/ou múltiplas, mas provoca alterações hemodinâmicas mínimas.

As ações centrais dos benzodiazepínicos são mediadas através de um aumento da neurotransmissão GABAérgica em sinapses inibitórias. Na presença de benzodiazepínicos, a afinidade do receptor GABA pelo neutotransmissor é reforçada através de modulação alostérica positiva, resultando em uma ação aumentada do GABA liberado no fluxo pós-sináptico do receptor transmembranar do íon cloreto.

Midazolam, o ingrediente ativo de cloridrato de midazolam injetável, é um derivado do grupo das imidazobenzodiazepinas. Embora a base livre seja uma substância lipofílica com baixa solubilidade na água, o nitrogênio básico na posição 2 do anel imidazobenzodiazepínico permite que o ingrediente ativo forme sais hidrossolúveis com ácidos. Esse efeito associado à rápida transformação metabólica são os motivos do rápido início de ação, e da curta duração dos efeitos. Por causa da sua baixa toxicidade, midazolam possui amplo índice terapêutico.

8508
Fls
FRESENIUS
KABI Nº 023/2023
Ass

Após administração intramuscular ou intravenosa, ocorre amnésia anterógrada de curta duração (o paciente não se recorda de eventos que ocorreram durante o pico de atividade do composto).

Farmacocinética

Absorção após administração intramuscular

A absorção de midazolam pelo tecido muscular é rápida e completa. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas dentro de 30 minutos. A biodisponibilidade após administração I.M. é superior a 90%.

Absorção após administração retal

Após administração retal, midazolam é absorvido rapidamente. A concentração plasmática máxima é alcançada em cerca de 30 minutos. A biodisponibilidade absoluta é de cerca de 50%.

Distribuição

Quando midazolam é injetado por via intravenosa, a curva plasmática de concentração-tempo mostra uma ou duas fases distintas de distribuição. Após administração oral, a distribuição tecidual de midazolam é muito rápida e, na maioria dos casos, uma fase de distribuição não é evidente ou é praticamente completada em uma a duas horas após a administração. O volume de distribuição em equilíbrio dinâmico é de 0,7 – 1,2 L/kg. De 96% a 98% de midazolam é ligado às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. Existe uma passagem lenta e insignificante de midazolam para o líquido cefalorraquidiano. Em humanos, foi demonstrado que midazolam atravessa a placenta lentamente e entra na circulação fetal. Pequenas quantidades de midazolam são encontradas no leite humano. Midazolam não é um substrato para transportadores de fármacos.

Metabolismo

Midazolam é quase inteiramente eliminado após biotransformação. Midazolam é hidroxilado pelo citocromo P450, isoenzimas CYP3A4 e CYP3A5. As duas isoenzimas, CYP3A4 e CYP 3A5, estão ativamente envolvidas nas duas vias principais do metabolismo oxidativo do midazolam no fígado. Existem dois principais metabolitos oxidados 1'-hidroximidazolam (também conhecido como a α-hidroximidazolam) e 4-hidroximidazolam. O 1'-hidroximidazolam é o principal metabólito na urina e no plasma. Após administração injetável, a concentração plasmática de 1'-hidroximidazolam é 12% do composto de origem. O 1'- hidroximidazolam é farmacologicamente ativo, mas contribui apenas minimamente (cerca de 10%) para os efeitos do midazolam intravenoso.

Eliminação

Em voluntários jovens e sadios, a meia-vida de eliminação de midazolam varia de 1,5 a 2,5 horas. A meia-vida de eliminação do metabólito 1'-hidroximidazolam é inferior a uma hora; portanto, após administração de midazolam, a sua concentração e a do composto original diminuem em paralelo. O clearance plasmático é de 300 a 500 mL/min. Quando midazolam é administrado pela infusão I.V., sua cinética de eliminação não difere da observada após injeção em bolus. Sessenta a oitenta por cento da dose de midazolam sofre glicuronidação e é excretada na urina sob a forma do conjugado 1'-hidroximidazolam. Menos de 1% da dose inalterada é recuperada na urina.

A administração repetida de midazolam I.V. não induz enzimas de biotransformação.

Farmacocinética em populações especiais

Idosos

Em adultos acima de 60 anos, a meia-vida de eliminação de midazolam administrado por via injetável pode ser prolongada acima de quatro vezes.

Em idosos do sexo masculino acima de 60 anos de idade, a meia-vida de eliminação do midazolam foi significativamente prolongada, sendo 2,5 vezes maior em comparação com a de indivíduos jovens do sexo masculino. A depuração total de midazolam foi significativamente reduzida em indivíduos do sexo masculino e a biodisponibilidade dos comprimidos orais foi significativamente aumentada. Entretanto, não foram observadas diferenças significativas em idosos do sexo feminino em comparação aos indivíduos jovens do mesmo sexo.

Crianças

A taxa de absorção retal em crianças é similar à de adultos. Entretanto, a meia-vida de eliminação (t ½) após administração I.V. e retal é mais curta em crianças de 3 a 10 anos, quando comparada com a de adultos. A diferença é compatível com um clearance metabólico maior em crianças.

Em crianças pré-termo e neonatos: a meia-vida de eliminação é, em média, de 6 a 12 horas, e o clearance é reduzido provavelmente por causa da imaturidade hepática. Os recém-nascidos com insuficiência hepática e renal relacionada à asfixia correm o risco de ter aumento súbito de concentrações séricas de midazolan devido a uma menor depuração hepática menor e variável.

Fls 8509
FRESENIUS KABI
Proc. Nº 023/2023
Ass

Pacientes obesos
A meia-vida média é maior nos pacientes obesos do que nos não obesos (8,4 vs 2,7 horas). O aumento da meia-vida é secundário ao aumento de aproximadamente 50% no volume de distribuição corrigido pelo peso corporal total. Entretanto, o *clearance* não difere dos não obesos.

Pacientes com insuficiência hepática
O *clearance* em pacientes cirróticos pode ser reduzido e a meia-vida de eliminação pode ser maior, quando comparado aos de voluntários sadios (vide "Advertências e Precauções").
Cirrose hepática pode aumentar a biodisponibilidade absoluta de midazolam administrado por via oral, por redução da biotransformação.

Pacientes com insuficiência renal
A farmacocinética do midazolam não ligado não se altera em pacientes com insuficiência renal grave. O principal metabólito de midazolam, ligeiramente farmacologicamente ativo, 1'-hidroximidazolam glucoronida, que é excretado através dos rins, se acumula em pacientes com insuficiência renal grave. Este acúmulo ocasiona prolongamento da sedação. Midazolam deve, portanto, ser doseado cuidadosamente e titulado para o efeito desejado.

Pacientes críticos – em mal estado geral
A meia-vida de eliminação de midazolam é prolongada em pacientes críticos

Pacientes com insuficiência cardíaca
A meia-vida de eliminação é maior em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, quando comparada à de indivíduos saudáveis.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Cloridrato de midazolam é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a benzodiazepínicos ou a qualquer excipiente das suas formulações.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Cloridrato de midazolam injetável deve ser usado somente quando materiais de ressuscitação apropriados para o tamanho e a idade estão disponíveis, já que a administração I.V. de cloridrato de midazolam pode deprimir a contratilidade miocárdica e causar apneia. Eventos adversos cardiorrespiratórios graves têm ocorrido em raras ocasiões. Esses eventos têm incluído depressão respiratória, apneia, parada respiratória e/ou parada cardíaca.
A ocorrência de tais incidentes de risco à vida é mais provável em adultos acima de 60 anos, naqueles com insuficiência respiratória preexistente ou comprometimento da função cardíaca, e em pacientes pediátricos com instabilidade cardiovascular, particularmente quando a injeção é administrada muito rapidamente ou quando é administrada uma alta dose.
Benzodiazepínicos não são recomendados como tratamento principal de transtornos psicóticos.
Benzodiazepínicos não devem ser utilizados isoladamente para tratar depressão ou ansiedade associada à depressão, pois podem facilitar impulso suicida em pacientes em condições específicas de saúde.

Quando cloridrato de midazolam injetável é administrado parenteralmente, cuidados especiais devem ser observados em pacientes representantes de grupos de alto risco:
- adultos acima de 60 anos;
- pacientes cronicamente doentes ou debilitados;
- pacientes com insuficiência respiratória;
- pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática (benzodiazepínicos podem precipitar ou exacerbar encefalopatia em pacientes com insuficiência hepática grave) ou insuficiência cardíaca congestiva;
- pacientes pediátricos com instabilidade cardiovascular.

Esses pacientes de alto risco precisam de doses menores (vide "Posologia e modo de usar") e devem ser monitorados continuamente com relação a sinais precoces de alteração das funções vitais.
As informações devem ser dadas aos pacientes sobre as seguintes advertências e precauções.

Critérios de alta
Após a administração de cloridrato de midazolam, os pacientes devem receber alta hospitalar ou do consultório de procedimento, apenas quando autorizado pelo médico do paciente e se acompanhado por um atendente. Recomenda-se que o paciente esteja acompanhado ao retornar para casa após a alta.

8510
FRESENIUS
KABI
Proc. Nº 023/2023
Ass

Tolerância
Alguma perda de eficácia foi relatada quando cloridrato de midazolam foi usado em sedação prolongada em unidades de terapia intensiva. Pode ocorrer perda de eficácia do efeito hipnótico de benzodiazepínicos de curta duração de ação após uso repetido por algumas semanas com as formas orais.

Dependência
Quando cloridrato de midazolam injetável é usado em sedação prolongada em unidades de terapia intensiva, deve-se ter em mente que pode se desenvolver dependência física a ele. O risco de dependência aumenta com a dose e a duração do tratamento e é maior para pacientes com histórico médico de abuso de álcool e/ou drogas.

Sintomas de abstinência
Uma vez desenvolvida dependência, a interrupção abrupta do tratamento será acompanhada de sintomas de abstinência. Durante tratamento prolongado com cloridrato de midazolam injetável em unidade de terapia intensiva, pode-se desenvolver dependência física. Portanto, o término abrupto do tratamento pode ser acompanhado por sintomas de abstinência. Os seguintes sintomas podem ocorrer: cefaleia, diarreia, dor muscular, ansiedade extrema, tensão, agitação, confusão, irritabilidade, distúrbios do sono, mudanças de humor, alucinações e convulsões. Em casos graves, podem ocorrer os seguintes sintomas: despersonalização, dormência e formigamento nas extremidades, hipersensibilidade à luz, ruído e contato físico. Como o risco de sintomas de abstinência é maior após a descontinuação abrupta do tratamento, é recomendado que a dose seja diminuída gradualmente.

Insônia rebote
Na administração de cloridrato de midazolam comprimidos, deve-se considerar que a insônia rebote, uma síndrome transitória em que sintomas que levaram ao tratamento com benzodiazepínico ou agentes similares reincidem de forma aumentada, pode ocorrer na interrupção do tratamento hipnótico e pode ser acompanhada de outras reações, incluindo alterações de humor, ansiedade e inquietação. Como o risco de fenômenos de abstinência ou rebote é maior após descontinuação abrupta do tratamento, recomenda-se redução gradual da dose.

Duração do tratamento
A duração do tratamento com hipnóticos benzodiazepínicos deve ser a mais curta possível (vide "Posologia") e não deve exceder duas semanas. Manutenção por tempo superior não deve ocorrer sem reavaliação da condição do paciente. O processo de redução gradual deve ser ajustado individualmente. Pode ser útil informar ao paciente, no início, que o tratamento terá duração limitada e explicar precisamente como a dose será progressivamente diminuída. Sobretudo, é importante que o paciente tenha conhecimento da possibilidade de sintomas rebote, o que poderá diminuir a ansiedade decorrente de tais sintomas, caso eles se manifestem na descontinuação do medicamento. Há evidências de que, no caso de benzodiazepínicos de curta duração de ação, sintomas de abstinência podem ocorrer nos intervalos interdose, especialmente quando se utiliza dose elevada.

Amnésia
Amnésia anterógrada pode ocorrer com doses terapêuticas de cloridrato de midazolam injetável (frequentemente esse efeito é muito desejável em situações tais como antes e durante procedimentos cirúrgicos e diagnósticos); com o risco aumentado em doses mais elevadas. Amnésia prolongada pode proporcionar problemas para pacientes ambulatoriais, que devem receber alta após a intervenção. Após receberem cloridrato de midazolam parenteralmente, os pacientes devem ser dispensados do hospital ou do consultório somente com acompanhante.

Reações paradoxais
Foram relatadas com cloridrato de midazolam reações paradoxais, tais como inquietação, agitação, irritabilidade, movimentos involuntários (incluindo convulsões tônico-clônicas e tremores musculares), hiperatividade, hostilidade, delírio, raiva, agressividade, ansiedade, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inadequado e outros efeitos comportamentais adversos, excitação e ataque paroxísticos. Essas reações podem acontecer com doses elevadas e/ou quando a injeção é administrada rapidamente. A rara incidência de susceptibilidade a tais reações foi relatada em crianças e em doses mais elevadas em idosos. Nesse caso, a descontinuação desse medicamento deve ser considerada. Se tais sintomas sugestivos de uma reação paradoxal ocorrerem, a resposta a cloridrato de midazolam deve ser avaliada antes do procedimento.

A ocorrência desses efeitos é mais provável em pacientes idosos.

Alterações na eliminação de midazolam
A eliminação da droga pode estar alterada em pacientes que recebem substâncias que inibem ou induzem P4503A4 e pode ser necessário ajustar a dose de midazolam (ver item "6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").

Fls 8511
FRESENIUS KABI
Proc. Nº 023/2023
Ass

A eliminação da droga também pode demorar mais em pacientes com disfunção hepática, baixo débito cardíaco e em neonatos (vide "Farmacocinética em Populações Especiais").

Apneia do sono
Cloridrato de midazolam injetável deve ser utilizado com extrema cautela em pacientes com síndrome de apneia do sono e os mesmos devem ser monitorados regularmente.

Pacientes idosos: embora rara, a ocorrência de eventos adversos cardiorrespiratórios graves com risco à morte, incluindo depressão respiratória, apneia, parada respiratória e/ou parada cardíaca, é mais provável em adultos acima de 60 anos e crianças. Além disso, em idosos e crianças, foi relatada com cloridrato de midazolam injetável incidência mais elevada de sensibilidade a reações paradoxais, tais como agitação, movimentos involuntários (incluindo convulsões tônico-clônicas e tremores musculares), hiperatividade, hostilidade, reação de raiva, agressividade, excitação e agressão. Portanto, em adultos acima de 60 anos, a dose deve ser determinada com cautela e devem ser considerados os fatores especiais relacionados a cada paciente (vide "Posologia").

Pacientes pediátricos: eventos adversos hemodinâmicos ocorreram em pacientes pediátricos com instabilidade cardiovascular. Por isso a administração intravenosa rápida deve ser evitada nessa população. Por causa do risco aumentado de apneia, aconselha-se extrema cautela ao sedar pacientes pré-termo e antes de pré-termo sem entubação traqueal.

Injeção rápida deve ser evitada na população neonatal.
O neonato tem função orgânica reduzida e/ou imatura e é vulnerável aos efeitos respiratórios profundos e/ou prolongados de cloridrato de midazolam injetável.
Embora rara, a ocorrência de eventos adversos cardiorrespiratórios graves com de risco à vida, incluindo depressão respiratória, apneia, parada respiratória e/ou parada cardíaca, é mais provável em crianças e adultos acima de 60 anos. Além disso, em crianças e idosos, foi relatada incidência mais elevada de sensibilidade a reações paradoxais, tais como agitação, movimentos involuntários (incluindo convulsões tônico-clônicas e tremores musculares), hiperatividade, hostilidade, reação de raiva, agressividade, excitação e agressão com cloridrato de midazolam injetável.
Portanto, em crianças e adultos acima de 60 anos, a dose deve ser determinada com cautela, levando-se em consideração os fatores especiais relacionados a cada paciente (vide "Posologia").

Pacientes com insuficiência renal:
Existe uma maior probabilidade de reações adversas em pacientes com doença renal grave (Vide "Posologia e Modo de Usar" e "Características Farmacológicas").

Tabela 1 – Tempo para despertar (h) após cessar a infusão de midazolam

Tipos de pacientes	Número de pacientes	Tempo para despertar (minuto)	
		Média ± DP	Faixa
Todos os pacientes	37	27,8 ± 37,2	0 – 140
Pacientes sem disfunção renal ou hepática	24	13,6 ±16,4	0 – 58
Pacientes com disfunção renal sem disfunção hepática	9	44,6 ± 42,5	2 – 120
Pacientes com insuficiência renal e com doença hepática	2	-	124 – 140

Pacientes com insuficiência hepática:
A insuficiência hepática reduz o *clearance* do midazolam IV com um aumento subsequente na meia-vida. Portanto, os efeitos clínicos podem ser mais intensos e prolongados. A dose necessária de midazolam pode ter de ser reduzida e deve ser estabelecida monitoração adequada dos sinais vitais (ver item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR" e "4. CONTRAINDICAÇÕES").

Grupos específicos de pacientes
Em pacientes debilitados ou cronicamente doentes, a dose deve ser determinada com cautela, e os fatores especiais relacionados a cada paciente devem ser levados em consideração (vide "Posologia").

Fls 8512
FRESENIUS KABI
Proc. N° 023/2023
Ass

Pacientes com insuficiência respiratória crônica: é recomendada a dose mais baixa por causa do risco de depressão respiratória (vide "Posologia").

Crianças pré-termo: por causa do risco aumentado de apneia, aconselha-se extrema cautela ao sedar pacientes pré-termo menores que 36 semanas de idade gestacional sem entubação traqueal. Deve-se evitar injeção rápida. É necessária monitoração cuidadosa da taxa respiratória e da saturação de oxigênio.
Pacientes pediátricos menores que 6 meses de idade são particularmente vulneráveis à obstrução de vias aéreas e hipoventilação. Nesses casos, a titulação com pequenos incrementos até o efeito clínico e monitoração cuidadosa da taxa respiratória e da saturação de oxigênio são essenciais.

Uso concomitante de álcool / depressores do SNC
O uso concomitante de cloridrato de midazolam com álcool e/ou depressores do SNC deve ser evitado. O uso concomitante tem o potencial de aumentar os efeitos clínicos de cloridrato de midazolam, podendo incluir sedação grave que pode resultar em coma ou morte, depressão respiratória e/ou cardiovascular clinicamente relevante (vide item "Interações Medicamentosas").

Histórico médico de abuso de álcool e de drogas
O cloridrato de midazolam deve ser evitado em pacientes com um histórico médico de abuso de álcool e de drogas.

Outros
Assim como com qualquer substância depressora do sistema nervoso central e/ou com propriedades musculorrelaxantes, deve-se ter cuidado especial ao administrar cloridrato de midazolam a pacientes com miastenia gravis, por causa da fraqueza muscular preexistente.

Efeitos na habilidade de dirigir veículo ou operar máquinas
Sedação, amnésia, redução da capacidade de concentração e da força muscular prejudicam a capacidade de dirigir veículo ou operar máquinas. Antes de usar cloridrato de midazolam, o paciente deve ser alertado para não dirigir veículo ou operar máquina até sua recuperação completa. O médico deve decidir quando essas atividades podem ser retomadas. Se a duração do sono for insuficiente ou se bebidas alcoólicas forem consumidas, é maior a probabilidade de redução da atenção (vide também "Interações Medicamentosas").

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

Não há dados suficientes sobre midazolam para avaliar sua segurança durante a gravidez. Os benzodiazepínicos devem ser evitados durante a gravidez, a não ser que não exista alternativa mais segura. Foi sugerido um aumento de malformação congênita associado ao uso de benzodiazepínicos durante o primeiro trimestre da gravidez. Se o produto for prescrito à mulher em idade fértil, ela deve procurar seu médico para descontinuar o medicamento, em caso de pretender engravidar ou se suspeitar de gravidez. A administração de cloridrato de midazolam injetável no terceiro trimestre de gestação ou em altas doses durante o trabalho de parto pode produzir irregularidades no batimento cardíaco fetal, hipotonia, sucção fraca, hipotermia e moderada depressão respiratória em neonatos. Além disso, bebês nascidos de mães que receberam cronicamente benzodiazepínicos durante o último estágio da gravidez podem ter desenvolvido dependência física e estar sob algum risco de desenvolver sintomas de abstinência no período pós-natal.
Uma vez que o midazolam passa para o leite materno, cloridrato de midazolam não deve ser administrado às mães que estejam amamentando.
Mulheres que estejam amamentando devem interromper o aleitamento durante 24 horas após a administração de cloridrato de midazolam injetável.

Até o momento, não há informações de que cloridrato de midazolam injetável possa causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Aproximadamente 25% do total de enzimas hepáticas do sistema citocromo P450 em adultos correspondem à subfamília 3A4. Inibidores e indutores dessa isoenzima podem produzir interações farmacológicas com midazolam (vide "Advertências e Precauções").

Interações farmacocinéticas droga-droga (vide "Contraindicações" e "Advertências e Precauções")
Midazolam é quase exclusivamente metabolizado pelo citocromo P450 3A (CYP3A4 e CYP3A5). Inibidores e indutores da CYP3A têm o potencial de aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas e, subsequentemente, os efeitos

Fls 8513
FRESENIUS KABI
Proc. Nº 023/2023
Ass

farmacodinâmicos do midazolam. Nenhum outro mecanismo, além da modulação da atividade do CYP3A, foi evidenciado como uma fonte para uma interação farmacocinética fármaco-fármaco clinicamente relevante com midazolam. Midazolam não é conhecido por mudar a farmacocinética de outros fármacos.
Quando coadministrado com um inibidor de CYP3A, os efeitos clínicos de midazolam podem ser mais intensos e mais duradouros e uma dose mais baixa pode ser necessária. Inversamente, o efeito do midazolam pode ser mais fraco e mais curto quando coadministrado com um indutor do CYP3A e uma dose mais elevada pode ser necessária.
Em casos de indução do CYP3A e inibição irreversível (a chamada "inibição baseada em mecanismo"), os efeitos na farmacocinética de midazolam podem persistir por vários dias até várias semanas após a administração de um modulador do CYP3A. Exemplos de inibidores de CYP3A com base no mecanismo incluem: antibacterianos (por exemplo, claritromicina, eritromicina, isoniazida), agentes antirretrovirais (tais como inibidores de protease do HIV, como ritonavir, incluindo inibidores da protease reforçados pelo ritonavir, delavirdina), bloqueadores dos canais de cálcio (como verapamil, diltiazem), inibidores de tirosina quinase (como imatinibe, lapatinibe, idelalisibe) ou o modulador de receptor de estrógeno ralozifeno, e diversos constituintes de espécies vegetais (por exemplo, a bergamotina).
Em contraste com os outros inibidores baseados em mecanismos, o etinilestradiol combinado com norgestrel ou gestodene, quando utilizado para contracepção oral e suco de toranja (*grapefruit*) (200 ml), não modificou a exposição ao midazolam a um grau clinicamente significativo.

Estudos de interação realizados com cloridrato de midazolam injetável:
Inibidores de CYP3A4
O intervalo de potência de inibição/indução das drogas é vasto. O antifúngico cetoconazol, um inibidor muito potente do CYP3A4, aumenta a concentração plasmática do midazolam intravenoso em cerca de 5 vezes. A droga tuberculostática, rifampicina pertence ao grupo dos mais potentes indutores da CYP3A e sua coadministração resulta na diminuição da concentração plasmática do midazolam intravenoso em cerca de 60%.
A via de administração do midazolam também determina a magnitude da mudança em sua farmacocinética devida à modulação do CYP3A: (i) Espera-se que a alteração na concentração plasmática seja menor para a administração intravenosa do que para a oral de midazolam, já que a modulação do CYP3A não se limita ao fígado, mas também ocorre na parede intestinal, e, portanto, não afeta apenas a depuração sistêmica, mas também a biodisponibilidade do midazolam oral (ii). Não existem estudos que estejam investigando o efeito da modulação do CYP3A na farmacocinética do midazolam após administração retal e intramuscular. Como na administração retal a droga não passa pelo fígado e a expressão do CYP3A no cólon é menor do que a do trato gastrintestinal superior, espera-se que alterações na concentração plasmática do midazolam devidas à modulação do CYP3A sejam menores para a administração retal do que na administração oral. Após a administração intramuscular a droga entra diretamente na circulação sistêmica, espera-se que os efeitos da modulação do CYP3A sejam similares aos da administração intravenosa do midazolam. (iii) Em concordância com os princípios farmacocinéticos, estudos clínicos demonstraram que após dose única intravenosa de midazolam, a mudança do efeito máximo decorrente de modulação do CYP3A será menor enquanto a duração do efeito pode ser prolongado. Entretanto, após administração prolongada, tanto a magnitude quanto a duração do efeito serão aumentadas na presença da inibição do CYP3A.
A lista a seguir contém alguns exemplos de interação farmacocinética droga-droga com midazolam após administração intravenosa. É importante notar que nenhuma droga com efeitos moduladores de CYP3A demonstrados *in vitro* e *in vivo*, respectivamente, tem potencial para alterar a concentração do midazolam e, portanto, seu efeito. A lista inclui informação de interação droga-droga obtida em estudos clínicos com o uso oral de midazolam coadministrado com a droga em questão, quando não existe informação para o uso de midazolam intravenoso. Entretanto, conforme mencionado espera-se que a alteração na concentração plasmática seja menor no uso intravenoso do que comparado ao uso oral.

Antifúngicos azólicos
Cetoconazol e voriconazol: cetoconazol e voriconazol aumentaram a concentração plasmática de midazolam intravenoso em cinco vezes e em 3-4 vezes, respectivamente, enquanto a meia-vida aumentou em três vezes. Caso midazolam injetável seja coadministrado com fortes inibidores de CYP3A, esse procedimento deve ser feito em uma unidade de terapia intensiva (UTI) ou onde exista disponibilidade de instrumental equivalente, de forma a garantir monitoramento clínico cuidadoso e manejo médico apropriado em caso de depressão respiratória ou sedação prolongada. Devem-se considerar doses coordenadas e ajuste de dose, especialmente se for administrada mais que uma dose única de midazolam I.V.
Itraconazol e fluconazol: ambos aumentaram a concentração plasmática de midazolam intravenoso em, aproximadamente, duas a três vezes, associado com aumento na meia-vida de eliminação em, aproximadamente, 2,4 vezes para o itraconazol e 1,5 vez para o fluconazol.
Posaconazol: o posaconazol aumentou as concentrações plasmáticas de midazolam intravenoso em, aproximadamente, duas vezes.

8514
Fls
FRESENIUS KABI
Proc. Nº 023/2023
Ass

Antibióticos macrolídeos

Eritromicina: coadministração de cloridrato de midazolam com eritromicina resultou em aumento de 1,6 – 2 vezes a concentração plasmática de midazolam intravenoso, associado a um aumento de 1,5 – 1,8 vezes na meia-vida terminal de midazolam. Apesar de mudanças farmacodinâmicas relativamente menores terem sido observadas, é aconselhado ajuste de dose do midazolam intravenoso, especialmente se altas doses estão sendo administradas (vide "Advertências e Precauções").

Claritromicina: o uso concomitante de claritromicina e cloridrato de midazolam promove aumento da concentração plasmática de midazolam em 2,5 vezes e duplica sua meia-vida.

Informações adicionais com o uso do midazolam por via oral

Telitromicina: a telitromicina aumentou os níveis plasmáticos de midazolam oral em 6 vezes.

Roxitromicina: o uso concomitante de roxitromicina e cloridrato de midazolam promove aumento na concentração de midazolam de 50% e prolongamento da meia vida em 30%.

Antagonistas do receptor histamínico 2

Cimetidina e ranitidina: cimetidina aumentou a concentração plasmática em equilíbrio dinâmico de midazolam em 26%, enquanto ranitidina não teve efeito. Coadministração de midazolam com cimetidina ou ranitidina não teve efeito clínico significativo na farmacocinética ou farmacodinâmica de midazolam. Essa informação indica que midazolam intravenoso pode ser usado em doses usuais com cimetidina e ranitidina e não é necessário ajuste de dose.

Ciclosporina: não existe interação farmacocinética e farmacodinâmica entre ciclosporina e midazolam. Por isso, a dose de midazolam não precisa ser ajustada quando este é usado concomitantemente com ciclosporina.

Nitrendipina: a nitrendipina não afeta a farmacocinética e a farmacodinâmica do midazolam. As duas drogas podem ser usadas concomitantemente e nenhum ajuste de dose do midazolam é necessário.

Anestesia intravenosa

A disposição de midazolam intravenoso também foi alterada por propofol intravenoso (aumento de 1,6 vezes da área sob a curva e meia-vida).

Inibidores de protease

Saquinavir e outros inibidores de proteases HIV: a coadministração de ritonavir em combinação com lopinavir aumentou em 5,4 vezes as concentrações plasmáticas do midazolam intravenoso, com aumento similar na meia-vida de eliminação. Caso midazolam intravenoso seja coadministrado com inibidores de protease HIV, as condições do tratamento devem seguir as condições descritas para o cetoconazol, no item "antifúngicos azólicos".

Inibidores da protease do VHC: Boceprevir e telaprevir reduzem a depuração do midazolam. Este efeito resultou num aumento de 3-4 vezes da área sob a curva de midazolam após administração intravenosa e prolongou a sua meia-vida de eliminação em 4 vezes.

Anticoncepcionais orais: a farmacocinética de midazolam intramuscular não foi afetada pelo uso de anticoncepcionais orais. As duas drogas podem ser usadas concomitantemente, e não é necessário nenhum ajuste de dose de midazolam.

Bloqueadores de canais de cálcio

Diltiazem: uma dose única de diltiazem em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio aumentou as concentrações plasmáticas de midazolam intravenoso em, aproximadamente, 25%, e a meia-vida foi prolongada em, aproximadamente, 43%. Esse valor foi inferior ao aumento de 4 vezes observado após a administração oral de midazolam.

Informações adicionais com o uso de midazolam por via oral

Verapamil aumentou a concentração plasmática de midazolam oral em três vezes, aproximadamente. A meia-vida de midazolam foi aumentada em 41%.

Outras interações

Atorvastatina: resultou em aumento de 1,4 vez na concentração de midazolam quando administrado por via intravenosa, em comparação com grupo de controle.

Fentanil intravenoso é um inibidor fraco da eliminação de midazolam: a área sob a curva e a meia-vida do midazolam intravenoso aumentaram 1,5 vezes na presença de fentanil.

Informações adicionais com o uso do midazolam por via oral:

Fluvoxamina: a administração concomitante ao uso oral de midazolam aumentou a concentração plasmática de midazolam em 28% e dobrou sua meia-vida.

Fls 8515
FRESENIUS KABI
SCW 023/2023
Ass

Nefazodona: aumentou a concentração oral de midazolam em 4,6 vezes e da meia-vida em 1,6 vezes. **Inibidores da tirosina quinase** demonstraram ser potentes inibidores da CYP3A4 tanto *in vitro* (imatinibe, lapatinibe) ou após administração oral *in vivo* (idelalisibe). Após a administração concomitante de idelalisibe, a exposição oral à midazolam aumentou 5,4 vezes em média.

Antagonistas do receptor de neuroquinina-1 (NK1) (aprepitanto, netupitanto, casoprepitanto): ocorreu um aumento d e dose dependente da concentração plasmática de midazolam oral até, aproximadamente, 2,5-3,5 vezes e aumento na meia-vida de eliminação em aproximadamente 1,5 –2 vezes. **Clorzoxazona**: diminuiu a proporção do metabólito 1'-hidroximidazolam gerado pelo CYP3A (também chamado de α-hidroximidazolam) para midazolam, indicando um efeito inibitório do CYP3A. . Para uma série de fármacos ou ervas medicinais, observou-se uma fraca interação com a eliminação do midazolam com alterações concomitantes na sua exposição (mudanças menor de duas vezes da área sob a curva) (bicalutamida, everolimus, ciclosporina, simeprevir, propiverina, berberina, contido também em *Goldenseal*). Estima-se que estas interações fracas sejam ainda mais atenuadas após administração intravenosa.

Indutores do CYP3A4

Rifampicina: diminuiu as concentrações plasmáticas de midazolam intravenoso em, aproximadamente, 60%, após sete dias de rifampicina 600 mg, uma vez ao dia. A meia-vida de eliminação diminuiu em, aproximadamente, 50% a 60%.
Ticagrelor é um indutor fraco da CYP3A, mas também tem um pequeno efeito no midazolam administrado por via intravenosa (-12%) e nas exposições de 4-hidroxi-midazolam (-23%).

Informações adicionais com o uso de midazolam por via oral:
Carbamazepina e fenitoína: doses repetidas de carbamazepina ou fenitoína resultaram em diminuição da concentração plasmática de midazolam oral em até 90% e encurtamento da meia-vida de eliminação em cerca de 60%. A indução muito forte de CYP3A4 observada após mitotano ou enzalutamida resultou em uma diminuição profunda e duradoura dos níveis de midazolam em pacientes com câncer. A área sob a curva do midazolam administrado por via oral foi reduzida para 5% e 14% dos valores normais, respectivamente.
Clobazam e Efavirenz são indutores fracos do metabolismo do midazolam e reduzem a área sob a curva do composto original em aproximadamente 30%. Existe um aumento resultante de 4 – 5 vezes na proporção do metabolito ativo (α-hidroxi-midazolam) para o composto original, mas o significado clínico deste é desconhecido.
Vemurafenibe modula as isoenzimas do CYP e inibe ligeiramente o CYP3A4: a administração de doses repetidas resultou numa diminuição média da exposição oral do midazolam de 32% (até 80% em indivíduos).

Ervas medicinais e alimentos

Extrato de equinacea purpúrea: diminuiu as concentrações plasmáticas (área sob a curva) de midazolam I.V. em, aproximadamente, 20%, com diminuição da meia-vida de cerca de 42%.
Erva-de-são-joão: reduz a concentração plasmática de midazolam em 20% a 40%, associada à redução da meia-vida em 15% a 17%.

Informações adicionais com o uso de midazolam por via oral:
Quercetina (também contida no *Ginkgo biloba*) e o *Panax ginseng* têm efeitos indutores fracos de enzima e uma exposição reduzida ao midazolam após a sua administração oral na proporção de 20-30%.
Ácido valproico: O aumento da concentração de midazolam livre devido ao deslocamento dos sítios de ligação às proteínas plasmáticas pelo ácido valpróico não pode ser excluído, embora a relevância clínica de tal interação não seja conhecida.

Fármacos que inibem o CYP3A

Classificação dos inibidores de CYP3A
Inibidores do CYP3A podem ser classificados de acordo com a potência de seus efeitos inibitórios e importância das modificações clínicas quando administrados concomitantemente com midazolam oral:
Inibidores muito potentes: aumentam em >10 vezes a área sob a curva de midazolam. Os seguintes medicamentos são classificados nessa categoria: cetoconazol, itraconazol, voriconazol, inibidores da protease do HIV, incluindo inibidores da protease reforçados pelo ritonavir.
A combinação de midazolam administrado por via oral concomitantemente com inibidores muito potentes do CYP3A é contraindicada (vide item "Contraindicações").

Inibidores potentes: aumentam de 5 a 10 vezes a área sob a curva do midazolam. Os seguintes medicamentos são classificados nessa categoria: altas doses de claritromicina, inibidores de tirosina quinase (como idelalisibe) e os inibidores da protease do VHC, boceprevir e telaprevir.

8516
Fls
FRESENIUS KABI
Proc. Nº 023/2023
Ass.

A combinação de midazolam administrado por via oral concomitantemente com boceprevir e telaprevir é contraindicada (vide item "Contraindicações").
Saquinavir: a administração concomitante de dose única oral de 7,5 mg de midazolam após três a cinco dias de tratamento com saquinavir (1.200 mg, três vezes ao dia) em 12 voluntários sadios aumentou a exposição à concentração de midazolam em mais de duas vezes. O saquinavir aumentou a meia-vida de eliminação do midazolam de 4,3 para 10,9 horas e a biodisponibilidade absoluta de 41% para 90%. O aumento das concentrações plasmáticas de midazolam durante o tratamento com saquinavir intensificou os efeitos sedativos; portanto, durante tratamento com saquinavir, a dose oral de midazolam deve ser reduzida em 50% (vide "Advertências e Precauções").

Inibidores moderados: aumentam de 2 a 5 vezes a área sob a curva do midazolam. Os seguintes medicamentos são classificados nessa categoria: fluconazol, telitromicina, eritromicina, diltiazem, verapamil, nefazodona, antagonistas do receptor de neuroquinina-1 (NK1) (aprepitanto, netupitanto, casopitanto), tabimorelina, posaconazol.
Pacientes que estejam recebendo midazolam com inibidores potentes ou moderados de CYP3A requerem avaliação cautelosa, pois os efeitos colaterais de midazolam podem ser potencializados (vide item "Advertências e precauções").
A dose usual de midazolam deve ser reduzida em, no mínimo, 50% durante tratamento concomitante com verapamil ou diltiazem, e em 50% a 75% quando utilizado com eritromicina (vide item "Advertências e Precauções").
Inibidores fracos: aumentam de 1,25 a < 2 vezes a área sob a curva do midazolam. Os seguintes medicamentos e ervas são classificados nesta categoria: fentanil, roxitromicina, cimetidina, ranitidina, fluvoxamina, bicalutamida, propiverina, everolimus, ciclosporina, simeprevir, suco de toranja (*grapefruit*), *Equinacea purpurea*, berberina bem como contida em *Hydrastis canadensis (Goldenseal)*.
Administração concomitante de midazolam e inibidores fracos de CYP3A usualmente não leva a uma mudança relevante no efeito clínico do midazolam.

Indutores do CYP3A4
Pacientes recebendo combinação de midazolam com indutores do CYP3A podem necessitar de doses maiores de midazolam, em particular quando administrado com indutores potentes do CYP3A. Os indutores potentes do CYP3A (diminuição ≥80% da área sob a curva) incluem, por exemplo: rifampicina, carbamazepina, fenitoína, enzalutamida e mitotano com efeito indutor de CYP3A de longa duração, enquanto os indutores moderados (diminuição de 50-80% da área sob a curva) inclui erva de São João, e indutores fracos (diminuição de 20 – 50% da área sob a curva) incluem efavirenz, clobazam, ticagrelor, vemurafenibe, quercetin e *Panax ginseng*.

Carbamazepina e fenitoína: em pacientes com epilepsia em uso de carbamazepina e/ou fenitoína, a exposição sistêmica (área sob a curva) ao midazolam foi de apenas 6% em relação à observada em voluntários sadios, e efeitos sedativos foram mínimos ou ausentes. Os resultados demonstram uma interação clinicamente significativa entre midazolam e fármacos anticonvulsivantes. Doses maiores de midazolam são necessárias em pacientes em uso de carbamazepina ou fenitoína (vide "Advertências e Precauções").
Rifampicina: a administração concomitante de midazolam e rifampicina reduziu a exposição sistêmica (área sob a curva) ao midazolam em 96%. Durante tratamento concomitante, os efeitos farmacodinâmicos foram consideravelmente menores que os verificados com midazolam em monoterapia. Os resultados demonstram uma interação clinicamente significativa entre midazolam e rifampicina. Portanto, para pacientes em tratamento com rifampicina, são necessárias doses mais elevadas de midazolam para produzir sedação suficiente (vide "Advertências e Precauções").
Etanol: deve-se evitar o uso concomitante com álcool. O efeito sedativo pode ser aumentado quando

Cloridrato de midazolam comprimidos for utilizado em associação a álcool. Isso afeta a capacidade de dirigir veículo ou operar máquinas.

Interação farmacodinâmica dos medicamentos
A coadministração de midazolam com outros sedativos/ agentes hipnóticos, incluindo álcool, resulta em aumento do efeito sedativo e hipnótico. Tais exemplos incluem opiáceos / opioides quando utilizados com analgésicos e antitussígenos; antipsicóticos; outros benzodiazepínicos usados como ansiolíticos ou hipnóticos e barbituratos; assim como antidepressivos, anti-histamínicos e anti-hipertensivos de ação central.
Aumento de efeitos colaterais como a ação sedativa e depressão cardiorrespiratória podem também ocorrer quando o midazolam é utilizado concomitantemente com quaisquer depressores de ação central, incluindo o álcool. Por isso deve ser realizada monitoração adequada dos sinais vitais. O álcool deve ser evitado em pacientes que estejam recebendo midazolam (vide "Advertências e Precauções"). Vide também o item "Superdose", referente à advertência de outros depressores do sistema nervoso central, incluindo o álcool.
Foi demonstrado que a anestesia espinal pode aumentar os efeitos sedativos do midazolam I.V. A dose do midazolam deve ser então reduzida. A dose intravenosa do midazolam também deve ser reduzida quando a lidocaína ou a bupivacaína são administradas por via intramuscular.

Fls 8517
FRESENIUS 09/2023
KABI
ASS

Medicamentos que aumentam o estado de alerta e a memória, como a fisostigmina, revertem os efeitos hipnóticos de midazolam. De modo similar, 250 mg de cafeína revertem parcialmente os efeitos sedativos de midazolam.
Halotano e anestésicos inalatórios: a administração I.V. de cloridrato de midazolam diminui a concentração alveolar mínima (CAM) de halotano requerido para anestesia geral.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento cloridrato de midazolam deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C). Proteger da luz. As ampolas de cloridrato de midazolam não podem ser congeladas porque podem explodir. Além disso, pode ocorrer precipitação, mas o precipitado se dissolve com a agitação em temperatura ambiente. 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.

A solução de cloridrato de midazolam diluída (com solução de glicose 5%, solução de glicose 10%, Solução ringer, Solução ringer lactato (Hartmann), solução de cloreto de sódio 0,9% e solução de levulose 5%), em uma razão de mistura de 15 mg de midazolam para 100 a 1000 mL de solução de infusão, permanece estável por 24 horas em temperatura de 15°C a 30°C e por até 3 dias se armazenada em temperatura de 2°C a 8°C.

Características físicas
Cloridrato de midazolam é uma solução estéril, límpida, incolor a levemente amarelada.
Após diluído, cloridrato de midazolam é observado como uma solução incolor.

Incompatibilidades
Não diluir soluções de cloridrato de midazolam injetável com Dextran 70 a 6% em dextrose. Não misturar soluções de cloridrato de midazolam injetável com soluções alcalinas. O midazolam sofre precipitação em bicarbonato de sódio.
Para evitar potencial incompatibilidade com outras soluções, cloridrato de midazolam não deve ser misturado com outras soluções, exceto as mencionadas acima.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação e as condições antes da utilização são de responsabilidade do usuário e não deverão ser superiores a 24 horas entre 2 e 8°C, a menos que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.
As ampolas de cloridrato de midazolam são para uso único. Descarte qualquer solução não utilizada.

A solução deve ser inspecionada visualmente antes do uso. Apenas soluções límpidas e sem partículas devem ser usadas.

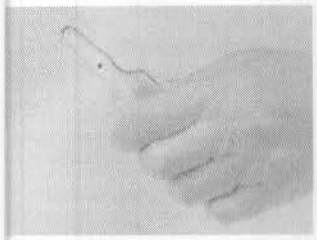
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

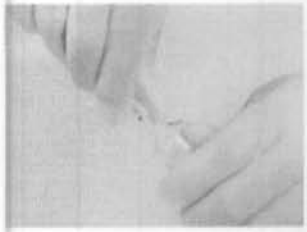
INSTRUÇÕES

1.Deixar a ampola na posição de aproximadamente 45° (minimizando o risco de que partículas caiam dentro da ampola).



2. Com a ponta do dedo polegar fazer apoio no estrangulamento (lado oposto ao ponto de tinta e a incisão). Com o dedo indicador envolver a parte superior da ampola (balão), pressionando-a para trás.

Fls 8518
FRESENIUS
Proc. Nº 025/2023
KABI
Ass



Dose padrão
Midazolam é um agente sedativo potente que requer administração lenta e individualização da dose.
A dose deve ser individualizada e titulada até o estado de sedação desejado de acordo com a necessidade clínica, o estado físico, a idade e a medicação concomitante.
Em adultos acima de 60 anos, pacientes debilitados ou cronicamente doentes, a dose deve ser determinada com cautela, e os fatores especiais relacionados a cada paciente devem ser levados em consideração.
O início da ação de midazolam ocorre em, aproximadamente, dois minutos após a injeção intravenosa. O efeito máximo é obtido em cinco a dez minutos.

A dose padrão está descrita conforme a tabela abaixo. Maiores detalhes estão descritos no texto após a tabela.

Indicação	**Adultos ≤ 60 anos de idade**	**Adultos ≥ 60 anos e cronicamente doentes, pacientes de alto risco**	**Crianças**
Sedação consciente	*i.v.* Dose inicial: 2 – 2,5 mg Dose de titulação: 1 mg Dose total: 3,5 – 7,5 mg	*i.v.* Dose inicial: 0,5 – 1 mg Dose de titulação: 0,5 – 1 mg Dose total: < 3,5 mg	***i.v. 6 meses – 5 anos de idade*** Dose inicial: 0,05 – 0,1 mg/kg Dose total: < 6 mg ***i.v. 6 – 12 anos de idade*** Dose inicial: 0,025 – 0,05 mg/kg Dose total: < 10 mg ***13 – 16 anos de idade:*** como adultos ***retal > 6 meses de idade*** 0,3 – 0,5 mg/kg ***i.m. 1 – 15 anos de idade:*** 0,05 – 0,15 mg/kg
Pré-medicação anestésica	*i.v.* 1 – 2 mg repetida *i.m.* 0,07 – 0,1 mg/kg	*i.v.* Dose inicial:0,5 mg Titulação lenta adicional conforme necessidade. *i.m.* 0,025 – 0,05 mg/kg	***retal > 6 meses de idade*** 0,3 – 0,5 mg/kg ***i.m. 1 – 15 anos de idade:*** 0,08 – 0,2 mg/kg
Indução anestésica	*i.v.* 0,2 mg/kg (0,2 – 0,35 mg/kg sem pré-medicação)	*i.v.* 0,05 – 0,15 mg/kg (0,15 – 0,2 mg/kg sem pré-medicação)	Não é indicado a crianças.

Fls 8519
Proc. nº 023/2023
FRESENIUS KABI
Ass.

Componente sedativo em combinação com anestesia	*i.v.* Doses intermitentes de 0,03 – 0,1 mg/kg ou infusão contínua de 0,03 – 0,1 mg/kg/h	*i.v.* Doses menores que as recomendadas para adultos < 60 anos de idade	Não é indicado a crianças.
Sedação em unidades de terapia intensiva	*i.v.* Dose inicial: 0,03 – 0,3 em incrementos de 1 – 2,5 mg Dose de manutenção: 0,03 – 0,2 mg/kg/h		***i.v. neonatos ≤ 32 semanas gestacionais*** 0,03 mg/kg/h ***i.v. neonatos > 32 semanas gestacionais até crianças com 6 meses de idade*** 0,06 mg/kg/h ***i.v. > 6 meses de idade:*** Dose inicial: 0,05 – 0,2 mg/kg Dose de manutenção: 0,06 – 0,12 mg/kg/h

Sedação da consciência
Para sedação basal (consciência) prévia à intervenção cirúrgica ou diagnóstica, cloridrato de midazolam é administrado I.V. A dose deve ser individualizada e titulada, não devendo ser administrada por injeção rapidamente ou em bolus. O início da sedação pode variar para cada indivíduo, de acordo com o estado físico do paciente e das circunstâncias detalhadas da aplicação (por exemplo: velocidade de administração, quantidade da dose). Se necessário, podem ser administradas doses subsequentes de acordo com a necessidade individual. Cuidados especiais devem ser adotados para pacientes com comprometimento da função respiratória.

Adultos
A injeção I.V. de cloridrato de midazolam deve ser administrada lentamente a uma velocidade de, aproximadamente, 1 mg em 30 segundos.
Em adultos com menos de 60 anos, a dose inicial é 2 mg a 2,5 mg, administrada cinco a dez minutos antes do início do procedimento. Podem ser administradas doses adicionais de 1 mg, se necessário. Doses médias totais têm sido em torno de 3,5 a 7,5 mg. Geralmente, não é necessária dose total maior que 5 mg.
Em adultos acima de 60 anos, pacientes debilitados ou com doenças crônicas, a dose inicial deve ser reduzida para cerca de 0,5 mg a 1 mg e ser administrada cinco a dez minutos antes do início do procedimento. Doses adicionais de 0,5 mg a 1 mg podem ser administradas, se necessário. Uma vez que nesses pacientes o pico do efeito pode ser atingido menos rapidamente, doses adicionais de cloridrato de midazolam devem ser tituladas muito lenta e cuidadosamente. Geralmente, não é necessária dose total maior que 3,5 mg.

Crianças
Intramuscular (crianças de 1 até 15 anos de idade)
Em crianças, a dose é 0,05 a 0,15 mg/kg, administrada cinco a dez minutos antes do início do procedimento. Geralmente não é necessária dose total maior que 10 mg. Essa via de administração somente deve ser utilizada em casos excepcionais. A administração retal é preferível, pois a injeção intramuscular pode ser dolorosa.
Em pacientes pediátricos com menos de 15 kg de peso corpóreo, soluções de midazolam com concentração superior a 1 mg/mL não são recomendadas. Soluções mais concentradas devem ser diluídas para 1 mg/mL.

Intravenosa
Cloridrato de midazolam deve ser titulado lentamente até o efeito clínico desejado. A dose inicial de cloridrato de midazolam deve ser administrada em dois a três minutos. Deve-se esperar um tempo adicional de dois a cinco minutos para avaliar completamente o efeito sedativo antes de iniciar um procedimento ou repetir a dose. Se for necessária sedação complementar, continuar a titular com pequenos incrementos até que o nível apropriado de sedação seja alcançado. Bebês e crianças pequenas menores que 5 anos de idade podem requerer doses substancialmente mais altas que crianças de mais idade e adolescentes.
1. Pacientes pediátricos menores que 6 meses de idade: informações limitadas estão disponíveis para pacientes pediátricos não entubados menores de 6 meses de idade. Pacientes pediátricos de menos de 6 meses de idade são particularmente vulneráveis à obstrução de vias aéreas e à hipoventilação. Desse modo, o uso de midazolam para sedação em crianças com menos de 6 meses de idade não é recomendado, a menos que os benefícios sejam superiores

Fls 8520
FRESENIUS KABI
Proc. N° 025/2023
Ass

aos riscos. Nesses casos, a titulação com pequenos incrementos até o efeito clínico e monitoração cuidadosa são essenciais.

2. Pacientes pediátricos de 6 meses a 5 anos de idade: doses iniciais de 0,05 a 0,1 mg/kg. Uma dose total de até 0,6 mg/kg pode ser necessária para alcançar o objetivo final, mas não deve exceder 6 mg. Sedação prolongada e risco de hipoventilação podem estar associados ao uso de doses maiores.

3. Pacientes pediátricos de 6 a 12 anos de idade: dose inicial de 0,025 a 0,05 mg/kg. Uma dose total até de 0,4 mg/kg e até um máximo de 10 mg. Sedação prolongada e risco de hipoventilação podem estar associados ao uso de doses maiores.

4. Pacientes pediátricos de 13 a 16 anos de idade: devem ser consideradas as mesmas doses utilizadas por adultos.

Retal (crianças maiores que 6 meses de idade)

A dose total de cloridrato de midazolam varia de 0,3 a 0,5 mg/kg. A dose total deve ser administrada em uma única aplicação, e deve-se evitar a administração retal repetida. O uso em crianças menores que 6 meses de idade não é recomendado, uma vez que dados disponíveis nessa população são limitados. Administração retal da solução da ampola é realizada por meio de um aplicador de plástico fixado no bico da seringa. Se o volume a ser administrado for muito pequeno, pode-se adicionar água a um volume total de 10 mL.

Anestesia – Pré-medicação

Pré-medicação: cloridrato de midazolam administrado lentamente antes de um procedimento produz sedação (indução do sono ou sonolência e alívio da apreensão) e comprometimento da memória pré-operatória.

Cloridrato de midazolam pode também ser administrado em combinação com anticolinérgicos. Para essa indicação, cloridrato de midazolam deve ser administrado por via I.V. ou I.M., profundamente dentro de uma grande massa muscular 20 a 60 minutos antes da indução anestésica.

Adultos

Para sedação pré-operatória (indução do sono ou sonolência e alívio da apreensão) e para comprometer a memória de eventos pré-operatórios, a dose de baixo risco recomendada para adultos (estado físico ASA I e II, pacientes abaixo de 60 anos) é de 1 a 2 mg I.V., repetida quando necessário, ou 0,07 a 0,1 mg/kg I.M.

A dose deve ser reduzida e individualizada quando cloridrato de midazolam é administrado a idosos acima de 60 anos, pacientes debilitados ou com doenças crônicas. A dose inicial recomendada I.V. é de 0,5 mg e deve ser lentamente aumentada caso necessário. Aguarde dois ou três minutos para avaliar os efeitos entre as doses. A dose de 0,025 a 0,05 mg/kg I.M. é recomendada quando não há administração concomitante de narcóticos. A dose habitual é de 2 a 3 mg.

Em pacientes acima de 70 anos, cloridrato de midazolam I.M. deve ser administrado cautelosamente, sob observação contínua, porque pode ocorrer sonolência excessiva.

Crianças

Intramuscular (crianças de 1 a 15 anos de idade)

Em crianças entre 1 e 15 anos, são necessárias doses proporcionalmente mais altas que em adultos em relação ao peso corpóreo. A dose média de 0,08 a 0,2 mg/kg de cloridrato de midazolam administrada via I.M. tem mostrado ser efetiva e segura. É recomendado que cloridrato de midazolam seja administrado profundamente em uma grande massa muscular, 30 a 60 minutos antes da indução anestésica.

Retal (crianças acima de 6 meses)

A dose total de cloridrato de midazolam, geralmente de 0,4 mg/kg, variando de 0,3 a 0,5 mg/kg, deve ser administrada 20 a 30 minutos antes da indução anestésica. A administração retal da solução da ampola é realizada por meio de um aplicador de plástico fixado no bico da seringa. Se o volume a ser administrado for muito pequeno, pode-se adicionar água ao volume total de 10 mL.

Indução anestésica

Adultos

Se cloridrato de midazolam injetável for usado para indução de anestesia antes de outros agentes anestésicos serem administrados, a resposta individual é variável. A dose deve ser titulada até o efeito desejado de acordo com a idade e o estado clínico do paciente. Quando cloridrato de midazolam injetável é usado antes de outros agentes I.V. para indução anestésica, a dose inicial de cada agente pode ser significativamente reduzida, para apenas 25% da dose usual inicial dos agentes usados isoladamente.

O nível desejável de anestesia é atingido por titulação escalonada e cautelosa. A dose de indução I.V. de cloridrato de midazolam deve ser administrada lentamente em pequenos incrementos. Cada incremento, de 5 mg ou menos, deve ser injetado em 20 a 30 segundos, com intervalo de dois minutos entre os sucessivos incrementos.

Fls 8521
FRESENIUS 2023
KABI
Ass

Adultos abaixo de 60 anos
Em adultos abaixo de 60 anos hígidos, geralmente é suficiente uma dose de 0,2 mg/kg, administrada I.V. em 20 a 30 segundos, com intervalo de dois minutos para o efeito. Uma dose inicial de 0,2 mg/kg é recomendada para pacientes idosos cirúrgicos de baixo risco (ASA I e II). Em alguns pacientes com doença sistêmica grave ou debilidade, pode ser suficiente uma dose ainda menor.
Em adultos não pré-medicados, com idade abaixo de 60 anos, a dose pode ser mais alta (0,3 a 0,35 mg/kg), administrada I.V. em 20 a 30 segundos, com intervalo de aproximadamente dois minutos para efeito. Se necessário, para completar a indução, pode ser usado incremento de, aproximadamente, 25% da dose inicial do paciente. Em vez disso, a indução pode ser completada com anestésicos líquidos voláteis inalatórios. Em casos resistentes, uma dose total de 0,6 mg/kg pode ser usada para indução, mas essas doses elevadas podem prolongar a recuperação.

Adultos acima de 60 anos e / ou criticamente doentes e / ou com alto risco
Em pacientes idosos não pré-medicados, a dose inicial recomendada de cloridrato de midazolam injetável para indução é de 0,15 - 0,2 mg/kg. Em pacientes pré-medicados, a dose de cloridrato de midazolam por administração intravenosa é de 0,05 a 0,15/kg administrada em 20 a 30 segundos. Deve-se aguardar dois minutos para avaliação do efeito.

Crianças
Cloridrato de midazolam não é recomendado para a indução de anestesia em crianças, já que a experiência é limitada.

Componente sedativo em combinação com anestesia

Adultos
Cloridrato de midazolam pode ser administrado como um componente sedativo em combinação com anestesia, com uso de pequenas doses I.V. intermitentes (média de 0,03 a 0,1 mg/kg) ou infusão I.V. contínua (média entre 0,03 e 0,1 mg/kg/h), tipicamente em combinação com analgésicos.
As doses e os intervalos entre elas variam de acordo com as reações individuais de cada paciente.
Em adultos acima de 60 anos de idade, doentes crônicos ou debilitados, são necessárias doses de manutenção menores.

Crianças
A utilização de cloridrato de midazolam como componente sedativo em combinação com anestesia é restrita aos adultos, pois a experiência com crianças é limitada.

Sedação intravenosa na unidade de terapia intensiva
O nível desejável de sedação é alcançado por titulação escalonada de cloridrato de midazolam I.V., por infusão contínua ou *bolus* intermitente, de acordo com a necessidade clínica, o estado físico, a idade e a medicação concomitante (vide "Interações Medicamentosas").

Adultos
A dose inicial deve ser administrada lentamente em incrementos. Cada incremento de 1 a 2,5 mg deve ser injetado em 20 a 30 segundos, permitindo dois minutos entre incrementos sucessivos.
A dose inicial I.V. pode variar de 0,03 a 0,3 mg/kg, mas, geralmente, não é necessária uma dose total maior que 15 mg.
Em pacientes hipovolêmicos, com vasoconstrição e hipotermia, a dose inicial deve ser reduzida ou omitida.
Quando cloridrato de midazolam é usado com analgésicos potentes, esses analgésicos devem ser administrados inicialmente, de modo que o efeito sedativo de cloridrato de midazolam possa ser titulado com segurança, somado à sedação causada pelo analgésico.
A dose de manutenção pode variar de 0,03 a 0,2 mg/kg/h. Em pacientes hipovolêmicos, com vasoconstrição ou hipotermia, a dose de manutenção deve ser reduzida. O nível de sedação deve ser mensurado regularmente se as condições do paciente permitirem.

Crianças
Em recém-nascidos pré-termo, recém-nascidos de termo e pacientes pediátricos com menos de 15 kg de peso corpóreo, soluções de midazolam com concentração superior a 1 mg/mL não são recomendadas. Soluções mais concentradas devem ser diluídas para 1 mg/mL.

Crianças acima de 6 meses de idade
Em pacientes entubados e ventilados, uma dose de ataque de 0,05 a 0,2 mg/kg I.V. deve ser administrada em, no mínimo, dois ou três minutos, para estabelecer o efeito clínico desejado. Cloridrato de midazolam não deve ser administrado rapidamente por meio de injeção intravenosa. A dose de ataque é seguida por infusão contínua I.V. de 0,06 a 0,12 mg/kg/h (1 a 2 microgramas/kg/min). A velocidade de infusão pode ser aumentada ou diminuída (geralmente em 25%

Fls 8522
Proc. Nº 023/2023
FRESENIUS KABI
Ass

do inicial ou da taxa de infusão subsequente) de acordo com a necessidade ou doses I.V. suplementares de cloridrato de midazolam podem ser administradas para aumentar ou manter o efeito desejado.
Quando se iniciar a infusão intravenosa com cloridrato de midazolam em pacientes hemodinamicamente comprometidos, a dose inicial habitual deve ser titulada em pequenos incrementos, e o paciente monitorado quanto à instabilidade hemodinâmica, como hipotensão. Esses pacientes são também vulneráveis aos efeitos depressores respiratórios de cloridrato de midazolam e necessitam de monitoração cuidadosa da frequência respiratória e saturação de oxigênio.

Crianças até 6 meses de idade
Cloridrato de midazolam pode ser administrado como uma infusão I.V. contínua, iniciando com 0,03 mg/kg/h (0,5 microgramas/kg/min) em neonatos com idade menor ou igual a 32 semanas ou 0,06 mg/kg/h (1 microgramas/kg/min) em neonatos com mais de 32 semanas. Doses intravenosas iniciais não devem ser usadas em neonatos. Até certo ponto a infusão pode correr mais rapidamente nas primeiras horas, para estabelecer níveis plasmáticos terapêuticos. A taxa de infusão deve ser cuidadosa e frequentemente reavaliada, particularmente após as primeiras 24 horas, no sentido de administrar a menor dose efetiva possível e reduzir o potencial para acúmulo de droga.

Instruções posológicas especiais
Pacientes com insuficiência renal
Em pacientes com insuficiência renal grave, cloridrato de midazolam pode ser acompanhado de sedação mais pronunciada e prolongada, possivelmente incluindo depressão respiratória e cardiovascular clinicamente relevante. Cloridrato de midazolam deve, portanto, ser doseado cuidadosamente nesses pacientes e titulado para o efeito desejado.

Pacientes com insuficiência hepática
Os efeitos clínicos em pacientes com insuficiência hepática podem ser mais intensos e prolongados. A dose de midazolam pode precisar ser reduzida e os sinais vitais devem ser monitorados (vide "Advertências e Precauções" e "Características Farmacológicas").

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os seguintes efeitos adversos têm sido relatados com cloridrato de midazolam injetável:

Distúrbios do sistema imune: reações de hipersensibilidade generalizada (reações de pele, reações cardiovasculares, broncoespasmo), choque anafilático e angioedema.

Distúrbios psiquiátricos: estado de confusão, desorientação, distúrbios emocionais e do humor. Mudanças na libido foram relatados ocasionalmente. Reações paradoxais, tais como inquietação, agitação, irritabilidade, movimentos involuntários (incluindo movimentos tônico-clônicos e tremor muscular), hiperatividade, nervosismo, hostilidade, raiva, agressividade, ansiedade, pesadelos, sonhos anormais, alucinações, psicose, comportamento inadequado e outros efeitos comportamentais adversos, excitação e agressividade paradoxal foram relatados, particularmente em crianças e idosos.

Dependência: o uso de cloridrato de midazolam, mesmo em doses terapêuticas, pode levar ao desenvolvimento de dependência física. Após administração I.V. prolongada, a descontinuação, especialmente a descontinuação abrupta do produto, pode ser acompanhada de sintomas de abstinência, incluindo convulsões de abstinência. Abuso foi reportado em poli-toxicodependência.

Distúrbios do sistema nervoso: sedação prolongada, redução da atenção, cefaleia, tontura, ataxia, sedação pós-operatória e amnésia anterógrada, cuja duração é diretamente relacionada com a dose. A amnésia anterógrada pode ainda estar presente no final do procedimento e, em casos isolados, amnésia prolongada tem sido relatada.
Foram relatadas convulsões em lactentes prematuros e neonatos.

Distúrbios cardíacos: eventos adversos cardiorrespiratórios graves têm ocorrido em raras ocasiões. Esses eventos têm incluído parada cardíaca, hipotensão, bradicardia e efeitos vasodilatadores. A ocorrência de incidentes com risco à vida é mais provável em adultos com mais de 60 anos de idade e naqueles com insuficiência respiratória preexistente ou comprometimento da função cardíaca, particularmente quando a injeção é administrada muito rapidamente ou quando se administra uma dose elevada (vide "Advertências e Precauções").

Distúrbios respiratórios: eventos adversos cardiorrespiratórios graves têm ocorrido em raras ocasiões. Esses eventos incluem depressão respiratória, apneia, parada respiratória, dispneia, laringoespasmo. A ocorrência de incidentes com risco à vida é mais provável em adultos com mais de 60 anos de idade e naqueles com insuficiência respiratória preexistente ou comprometimento da função cardíaca, particularmente quando a injeção é administrada muito rapidamente ou quando uma alta dose é administrada (vide "Advertências e Precauções").

Fls 8523
FRESENIUS KABI
Proc. Nº 023/2023
Ass

Distúrbios do sistema gastrintestinal: náusea, vômito, constipação e boca seca.

Distúrbios da pele e anexos: rash cutâneo, urticária e prurido.

Reações locais e gerais: eritema e dor no local de aplicação da injeção, tromboflebite e trombose.

Lesões, envenenamento e complicações de procedimentos: existem relatos de quedas e fraturas em pacientes sob uso de benzodiazepínicos. O risco é maior em pacientes recebendo, concomitantemente, sedativos (incluindo bebidas alcoólicas) e em pacientes idosos.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

Os benzodiazepínicos normalmente causam sonolência, ataxia, disartria e nistagmo. Uma superdose de cloridrato de midazolam raramente é um risco à vida, se o medicamento é administrado em monoterapia, mas pode resultar em arreflexia, apneia, hipotensão, depressão cardiorrespiratória e, em raros casos, coma. Se ocorrer coma, esta normalmente dura poucas horas, mas pode ser mais prolongado e cíclico, particularmente em pacientes idosos. Os efeitos depressores respiratórios podem ser mais graves em pacientes com doença respiratória. Os benzodiazepínicos aumentam os efeitos de outros depressores do sistema nervoso central, incluindo do álcool.

Tratamento

Monitorar os sinais vitais do paciente e instituir medidas de suporte de acordo com seu estado clínico. Os pacientes podem necessitar especialmente de tratamento sintomático para efeitos cardiorrespiratórios ou efeitos relacionados ao sistema nervoso central.

Caso cloridrato de midazolam tenha sido administrado oralmente, deve-se evitar a absorção adicional por meio de um método apropriado, como o tratamento com carvão ativado, por período de uma a duas horas. Se o carvão ativado for usado, é imperativo proteger as vias aéreas em pacientes sonolentos. Em caso de ingestão mista, pode-se considerar uma lavagem gástrica. Entretanto, esse procedimento não deve ser uma medida rotineira.

Se a depressão do SNC for grave, considerar o uso de flumazenil (Lanexat®), um antagonista benzodiazepínico, que deve ser administrado sob rigorosas condições de monitoramento. Flumazenil tem meia-vida curta (cerca de uma hora). Portanto, os pacientes que estiverem sob uso de flumazenil precisam de monitoramento depois da diminuição dos seus efeitos.

Flumazenil deve ser usado com extrema cautela na presença de drogas que reduzem o limiar de convulsão (por exemplo, antidepressivos tricíclicos). Consultar a bula de flumazenil (Lanexat®) para informações adicionais sobre o uso correto desse medicamento.

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

DIZERES LEGAIS

Reg. MS 1.0041.0212

Farmacêutico Responsável: Cíntia M. P. Garcia

CRF-SP 34871

Fabricado por:

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Anápolis-GO

Registrado por:

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Av. Marginal Projetada, 1652 – Barueri – SP

C.N.P.J 49.324.221/0001-04

FRESENIUS KABI

Fls 8524

Proc. Nº 023/2023

Ass

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

ME – 20002013V03

SAC 0800 7073855
fresenius.br@fresenius-kabi.com

FRESENIUS KABI

FRESENIUS KABI

Anexo B

Histórico de Alteração para Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
–	–	10452 – Genérico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	6. COMO DEVO USAR ESTE EDICAMENTO?	VP	1 MG/ML SOL INJ IV/IM/RET CX 50 AMP VD TRANS X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ IV/IM/RET CX 50 AMP VD TRANS X 3 ML
							8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	5 MG/ML SOL INJ IV/IM/RET CX 50 AMP VD TRANS X 10 ML

Fls 8525
Proc. Nº 0423/2023
Ass

29/04/2022	2639060/22-8	10452 – Genérico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Formatação das tabelas apresentadas, nos itens: 5. Advertências e Precauções e item 8. Posologia e modo de usar, devido desconfiguração.	VPS	1 MG/ML SOL INJ IV/IM/RET CX 50 AMP VD TRANS X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ IV/IM/RET CX 50 AMP VD TRANS X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ IV/IM/RET CX 50 AMP VD TRANS X 10 ML
13/04/2021	1413142/21-1	10452 – Genérico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/09/2020	3075647/20-2	1959 GENERICO - Solicitação De Transferência a De Titularidade De Registro (INCORPORAÇÃO DE EMPRESA	14/12/2020	DIZERES LEGAIS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	1 MG/ML SOL INJ IV/IM/RET CX 50 AMP VD TRANS X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ IV/IM/RET CX 50 AMP VD TRANS X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ IV/IM/RET CX 50 AMP VD TRANS X 10 ML

Fls 8526
Proc. Nº 023/2023
Ass

07/08/2020	2616398/20-5	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	VP e VPS	1 MG/ML SOL INJ IV/IM/RET CX 50 AMP VD TRANS X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ IV/IM/RET CX 50 AMP VD TRANS X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ IV/IM/RET CX 50 AMP VD TRANS X 10 ML

Fls 8527
Proc. Nº 02/2023
Ass

FRESENIUS KABI
Fls 8528
Proc. Nº 023/2023
Ass

cloridrato de midazolam

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Solução injetável

1 mg/mL

5 mg/mL

FRESENIUS KABI

8529
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

cloridrato de midazolam

Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
cloridrato de midazolam

APRESENTAÇÕES
Solução injetável
cloridrato de midazolam 1 mg/mL
Caixa com 50 ampolas de vidro transparente com 5 mL.
cloridrato de midazolam 5 mg/mL
Caixa com 50 ampolas de vidro transparente com 3 mL.
Caixa com 50 ampolas de vidro transparente com 10 mL.

ADMINISTRAÇÃO:
INTRAMUSCULAR / INTRAVENOSA / RETAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cloridrato de midazolam de 1 mg/mL
Ampolas com 5 ml:
Cada ampola com 5 mL contém 5,56 mg de cloridrato de midazolam equivalente a 5 mg de midazolam base.
Cada ml da solução contém 1,112 mg de cloridrato de midazolam equivalente a 1 mg de midazolam base.

Cloridrato de midazolam de 5 mg/mL
Ampolas com 3 mL:
Cada ampola com 3 ml contém 16,68 mg de cloridrato de midazolam equivalente a 15 mg de midazolam base.
Cada mL da solução contém: 5,56 mg de cloridrato de midazolam equivalente a 5 mg de midazolam base.
Ampolas com 10 mL:
Cada ampola com 10 mL contém 55,60 mg de cloridrato de midazolam equivalente a 50 mg de midazolam base.
Cada mL da solução contém: 5,56 mg de cloridrato de midazolam equivalente a 5 mg de midazolam base.

Excipientes: cloreto de sódio e água para injetáveis.
Obs.: pode ser utilizado hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico durante a fabricação para ajustar o pH.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Cloridrato de midazolam injetável é uma droga indutora de sono de ação curta e indicada a pacientes adultos, pediátricos e neonatos para:

- sedação da consciência antes e durante procedimentos diagnósticos ou terapêuticos, com ou sem anestesia local (administração I.V.);
- pré-medicação antes de indução anestésica (incluindo administração I.M. ou retal em crianças);
- indução anestésica, como um componente sedativo em combinação com anestesia em adultos (não deve ser utilizado para indução anestésica em crianças);
- sedação em unidades de terapia intensiva.

FRESENIUS KABI
Fls: 8530
Proc. Nº 023/2023
Ass:

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Para o tratamento de insônia a dose de midazolam eficaz é de 15 mg ingerida por via oral no momento de deitar (Monti, 1993; Fischbach, 1983; Feldmeier & Kapp, 1983; Lupolover et al, 1983). A manutenção do sono é obtida de modo eficaz nas doses de 7,5 mg a 15 mg (Monti, 1993).

Para os pacientes idosos a dose de 15 mg de midazolam é eficaz e segura para o tratamento de insônia (Beck et al, 1983).

O midazolam é eficaz como medicação pré-anestésica quando administrado na dose de 2 a 3 mg por via intramuscular. Esses foram os achados de Wong et al, 1991 em um estudo envolvendo 100 pacientes entre 60 e 86 anos de idade.

O midazolam pode também ser utilizado para a sedação antes da realização de endoscopia digestiva alta ou colonoscopia.

Em um estudo que envolvia 800 pacientes, Bell e colaboradores, em 1987, demonstraram que a dose necessária para induzir sedação foi maior nos pacientes entre 15 e 24 anos de idade (em média 10 mg), em comparação com os pacientes entre 60 e 86 anos de idade (3,6 mg).

Como indução anestésica em pacientes sem medicação prévia e abaixo dos 55 anos, midazolam é eficaz e pode ser administrado por via intravenosa na dose de 0,3 a 0,35 mg/kg de peso, administrados em 20 a 30 segundos, e o tempo esperado de início de ação é de dois minutos. Em pacientes pré-medicados com sedativos ou narcóticos, midazolam é seguro e eficaz na dose de 0,15 a 0,35 (média 0,25 mg/kg) (Versed(R), 1997; Freuchen e colaboradores, 1983; Jensen e colaboradores, 1982; Pakkanen & Kanto, 1982; Berggren & Eriksson, 1981).

Referências Bibliográficas

Monti JM, Boussard M, Oliveira S et al.: The effect of midazolam on transient insomnia. Eur J Clin Pharmacol 1993; 44:525-527.

Fischbach R: Hypnotic efficacy and safety of midazolam and oxazepam in hospitalized female patients. Br J Clin Pharmacol 1983; 16(suppl 1):157S-160S.

Feldmeier C & Kapp W: Comparative clinical studies with midazolam, oxazepam and placebo. Br J Clin Pharmacol 1983; 16(suppl 1):151S-155S.

Lupolover R, Ballmer U, Helcl J et al.: Efficacy and safety of midazolam and oxazepam in insomniacs. Br J Clin Pharmacol 1983; 16(suppl 1):139S-143S.

Beck H, Salom M & Holzer J: midazolam dosage studies in institutionalized geriatric patients. Br J Clin Pharmacol 1983; 16(suppl 1):133S-137S.

Bell GD, Spickett GP, Reeve PA et al.: Intravenous midazolam for upper gastrointestinal endoscopy: a study of 800 consecutive cases relating dose to age and sex of patient. Br J Clin Pharmacol 1987; 23:241-243.

Wong HY, Fragen RJ & Dunn K: Dose-finding study of intramuscular midazolam preanesthetic medication in the elderly. Anesthesiology 1991; 74:675-679.

Freuchen I, Ostergaard J & Mikkelson BO: midazolam compared with thiopentone as an induction agent. Curr Ther Res 1983; 34:269.

Jensen A, Schou-Olesen A & Huttel MS: Use of midazolam as an induction agent: comparison with thiopentone. Br J Anaesth 1982; 54:605-607.

Pakkanen A & Kanto J: midazolam compared with thiopentone as an induction agent. Acta Anaesth Scand 1982; 26:143-146.

Berggren L & Eriksson I: midazolam for induction of anaesthesia in outpatients: a comparison with thiopentone. Acta Anaesthesiol Scand 1981; 25:492-496.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Cloridrato de midazolam tem efeitos hipnóticos e sedativos caracterizados por um início rápido e de curta duração. Também exerce efeito ansiolítico, anticonvulsivo e relaxante muscular. Cloridrato de midazolam prejudica a função psicomotora após doses únicas e/ou múltiplas, mas provoca alterações hemodinâmicas mínimas.

As ações centrais dos benzodiazepínicos são mediadas através de um aumento da neurotransmissão GABAérgica em sinapses inibitórias. Na presença de benzodiazepínicos, a afinidade do receptor GABA pelo neutotransmissor é reforçada através de modulação alostérica positiva, resultando em uma ação aumentada do GABA liberado no fluxo pós-sináptico do receptor transmembranar do íon cloreto.

Midazolam, o ingrediente ativo de cloridrato de midazolam injetável, é um derivado do grupo das imidazobenzodiazepinas. Embora a base livre seja uma substância lipofílica com baixa solubilidade na água, o nitrogênio básico na posição 2 do anel imidazobenzodiazepínico permite que o ingrediente ativo forme sais hidrossolúveis com ácidos. Esse efeito associado à rápida transformação metabólica são os motivos do rápido início de ação, e da curta duração dos efeitos. Por causa da sua baixa toxicidade, midazolam possui amplo índice terapêutico.

FRESENIUS KABI
Fls. 8531
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Após administração intramuscular ou intravenosa, ocorre amnésia anterógrada de curta duração (o paciente não se recorda de eventos que ocorreram durante o pico de atividade do composto).

Farmacocinética

Absorção após administração intramuscular

A absorção de midazolam pelo tecido muscular é rápida e completa. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas dentro de 30 minutos. A biodisponibilidade após administração I.M. é superior a 90%.

Absorção após administração retal

Após administração retal, midazolam é absorvido rapidamente. A concentração plasmática máxima é alcançada em cerca de 30 minutos. A biodisponibilidade absoluta é de cerca de 50%.

Distribuição

Quando midazolam é injetado por via intravenosa, a curva plasmática de concentração-tempo mostra uma ou duas fases distintas de distribuição. Após administração oral, a distribuição tecidual de midazolam é muito rápida e, na maioria dos casos, uma fase de distribuição não é evidente ou é praticamente completada em uma a duas horas após a administração. O volume de distribuição em equilíbrio dinâmico é de 0,7 – 1,2 L/kg. De 96% a 98% de midazolam é ligado às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. Existe uma passagem lenta e insignificante de midazolam para o líquido cefalorraquidiano. Em humanos, foi demonstrado que midazolam atravessa a placenta lentamente e entra na circulação fetal. Pequenas quantidades de midazolam são encontradas no leite humano. Midazolam não é um substrato para transportadores de fármacos.

Metabolismo

Midazolam é quase inteiramente eliminado após biotransformação. Midazolam é hidroxilado pelo citocromo P450, isoenzimas CYP3A4 e CYP3A5. As duas isoenzimas, CYP3A4 e CYP 3A5, estão ativamente envolvidas nas duas vias principais do metabolismo oxidativo do midazolam no fígado. Existem dois principais metabolitos oxidados 1'-hidroximidazolam (também conhecido como a α-hidroximidazolam) e 4-hidroximidazolam. O 1'-hidroximidazolam é o principal metabólito na urina e no plasma. Após administração injetável, a concentração plasmática de 1'-hidroximidazolam é 12% do composto de origem. O 1'- hidroximidazolam é farmacologicamente ativo, mas contribui apenas minimamente (cerca de 10%) para os efeitos do midazolam intravenoso.

Eliminação

Em voluntários jovens e sadios, a meia-vida de eliminação de midazolam varia de 1,5 a 2,5 horas. A meia-vida de eliminação do metabólito 1'-hidroximidazolam é inferior a uma hora; portanto, após administração de midazolam, a sua concentração e a do composto original diminuem em paralelo. O clearance plasmático é de 300 a 500 mL/min. Quando midazolam é administrado pela infusão I.V., sua cinética de eliminação não difere da observada após injeção em bolus. Sessenta a oitenta por cento da dose de midazolam sofre glicuronidação e é excretada na urina sob a forma do conjugado 1'-hidroximidazolam. Menos de 1% da dose inalterada é recuperada na urina.

A administração repetida de midazolam I.V. não induz enzimas de biotransformação.

Farmacocinética em populações especiais

Idosos

Em adultos acima de 60 anos, a meia-vida de eliminação de midazolam administrado por via injetável pode ser prolongada acima de quatro vezes.

Em idosos do sexo masculino acima de 60 anos de idade, a meia-vida de eliminação do midazolam foi significativamente prolongada, sendo 2,5 vezes maior em comparação com a de indivíduos jovens do sexo masculino. A depuração total de midazolam foi significativamente reduzida em indivíduos do sexo masculino e a biodisponibilidade dos comprimidos orais foi significativamente aumentada. Entretanto, não foram observadas diferenças significativas em idosos do sexo feminino em comparação aos indivíduos jovens do mesmo sexo.

Crianças

A taxa de absorção retal em crianças é similar à de adultos. Entretanto, a meia-vida de eliminação (t ½) após administração I.V. e retal é mais curta em crianças de 3 a 10 anos, quando comparada com a de adultos. A diferença é compatível com um clearance metabólico maior em crianças.

Em crianças pré-termo e neonatos: a meia-vida de eliminação é, em média, de 6 a 12 horas, e o clearance é reduzido provavelmente por causa da imaturidade hepática. Os recém-nascidos com insuficiência hepática e renal relacionada à asfixia correm o risco de ter aumento súbito de concentrações séricas de midazolan devido a uma menor depuração hepática menor e variável.

FRESENIUS KABI
Fls 8532
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Pacientes obesos
A meia-vida média é maior nos pacientes obesos do que nos não obesos (8,4 vs 2,7 horas). O aumento da meia-vida é secundário ao aumento de aproximadamente 50% no volume de distribuição corrigido pelo peso corporal total. Entretanto, o *clearance* não difere dos não obesos.

Pacientes com insuficiência hepática
O *clearance* em pacientes cirróticos pode ser reduzido e a meia-vida de eliminação pode ser maior, quando comparado aos de voluntários sadios (vide "Advertências e Precauções").
Cirrose hepática pode aumentar a biodisponibilidade absoluta de midazolam administrado por via oral, por redução da biotransformação.

Pacientes com insuficiência renal
A farmacocinética do midazolam não ligado não se altera em pacientes com insuficiência renal grave. O principal metabólito de midazolam, ligeiramente farmacologicamente ativo, 1'-hidroximidazolam glucoronida, que é excretado através dos rins, se acumula em pacientes com insuficiência renal grave. Este acúmulo ocasiona prolongamento da sedação. Midazolam deve, portanto, ser doseado cuidadosamente e titulado para o efeito desejado.

Pacientes críticos – em mal estado geral
A meia-vida de eliminação de midazolam é prolongada em pacientes críticos

Pacientes com insuficiência cardíaca
A meia-vida de eliminação é maior em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, quando comparada à de indivíduos saudáveis.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Cloridrato de midazolam é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a benzodiazepínicos ou a qualquer excipiente das suas formulações.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Cloridrato de midazolam injetável deve ser usado somente quando materiais de ressuscitação apropriados para o tamanho e a idade estão disponíveis, já que a administração I.V. de cloridrato de midazolam pode deprimir a contratilidade miocárdica e causar apneia. Eventos adversos cardiorrespiratórios graves têm ocorrido em raras ocasiões. Esses eventos têm incluído depressão respiratória, apneia, parada respiratória e/ou parada cardíaca.
A ocorrência de tais incidentes de risco à vida é mais provável em adultos acima de 60 anos, naqueles com insuficiência respiratória preexistente ou comprometimento da função cardíaca, e em pacientes pediátricos com instabilidade cardiovascular, particularmente quando a injeção é administrada muito rapidamente ou quando é administrada uma alta dose.
Benzodiazepínicos não são recomendados como tratamento principal de transtornos psicóticos.
Benzodiazepínicos não devem ser utilizados isoladamente para tratar depressão ou ansiedade associada à depressão, pois podem facilitar impulso suicida em pacientes em condições específicas de saúde.

Quando cloridrato de midazolam injetável é administrado parenteralmente, cuidados especiais devem ser observados em pacientes representantes de grupos de alto risco:
- adultos acima de 60 anos;
- pacientes cronicamente doentes ou debilitados;
- pacientes com insuficiência respiratória;
- pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática (benzodiazepínicos podem precipitar ou exacerbar encefalopatia em pacientes com insuficiência hepática grave) ou insuficiência cardíaca congestiva;
- pacientes pediátricos com instabilidade cardiovascular.

Esses pacientes de alto risco precisam de doses menores (vide "Posologia e modo de usar") e devem ser monitorados continuamente com relação a sinais precoces de alteração das funções vitais.
As informações devem ser dadas aos pacientes sobre as seguintes advertências e precauções.

Critérios de alta
Após a administração de cloridrato de midazolam, os pacientes devem receber alta hospitalar ou do consultório de procedimento, apenas quando autorizado pelo médico do paciente e se acompanhado por um atendente. Recomenda-se que o paciente esteja acompanhado ao retornar para casa após a alta.

FRESENIUS KABI
Fls 8533
Proc. Nº 023/2023
Assinatura

Tolerância
Alguma perda de eficácia foi relatada quando cloridrato de midazolam foi usado em sedação prolongada em unidades de terapia intensiva. Pode ocorrer perda de eficácia do efeito hipnótico de benzodiazepínicos de curta duração de ação após uso repetido por algumas semanas com as formas orais.

Dependência
Quando cloridrato de midazolam injetável é usado em sedação prolongada em unidades de terapia intensiva, deve-se ter em mente que pode se desenvolver dependência física a ele. O risco de dependência aumenta com a dose e a duração do tratamento e é maior para pacientes com histórico médico de abuso de álcool e/ou drogas.

Sintomas de abstinência
Uma vez desenvolvida dependência, a interrupção abrupta do tratamento será acompanhada de sintomas de abstinência. Durante tratamento prolongado com cloridrato de midazolam injetável em unidade de terapia intensiva, pode-se desenvolver dependência física. Portanto, o término abrupto do tratamento pode ser acompanhado por sintomas de abstinência. Os seguintes sintomas podem ocorrer: cefaleia, diarreia, dor muscular, ansiedade extrema, tensão, agitação, confusão, irritabilidade, distúrbios do sono, mudanças de humor, alucinações e convulsões. Em casos graves, podem ocorrer os seguintes sintomas: despersonalização, dormência e formigamento nas extremidades, hipersensibilidade à luz, ruído e contato físico. Como o risco de sintomas de abstinência é maior após a descontinuação abrupta do tratamento, é recomendado que a dose seja diminuída gradualmente.

Insônia rebote
Na administração de cloridrato de midazolam comprimidos, deve-se considerar que a insônia rebote, uma síndrome transitória em que sintomas que levaram ao tratamento com benzodiazepínico ou agentes similares reincidem de forma aumentada, pode ocorrer na interrupção do tratamento hipnótico e pode ser acompanhada de outras reações, incluindo alterações de humor, ansiedade e inquietação. Como o risco de fenômenos de abstinência ou rebote é maior após descontinuação abrupta do tratamento, recomenda-se redução gradual da dose.

Duração do tratamento
A duração do tratamento com hipnóticos benzodiazepínicos deve ser a mais curta possível (vide "Posologia") e não deve exceder duas semanas. Manutenção por tempo superior não deve ocorrer sem reavaliação da condição do paciente. O processo de redução gradual deve ser ajustado individualmente. Pode ser útil informar ao paciente, no início, que o tratamento terá duração limitada e explicar precisamente como a dose será progressivamente diminuída. Sobretudo, é importante que o paciente tenha conhecimento da possibilidade de sintomas rebote, o que poderá diminuir a ansiedade decorrente de tais sintomas, caso eles se manifestem na descontinuação do medicamento. Há evidências de que, no caso de benzodiazepínicos de curta duração de ação, sintomas de abstinência podem ocorrer nos intervalos interdose, especialmente quando se utiliza dose elevada.

Amnésia
Amnésia anterógrada pode ocorrer com doses terapêuticas de cloridrato de midazolam injetável (frequentemente esse efeito é muito desejável em situações tais como antes e durante procedimentos cirúrgicos e diagnósticos); com o risco aumentado em doses mais elevadas. Amnésia prolongada pode proporcionar problemas para pacientes ambulatoriais, que devem receber alta após a intervenção. Após receberem cloridrato de midazolam parenteralmente, os pacientes devem ser dispensados do hospital ou do consultório somente com acompanhante.

Reações paradoxais
Foram relatadas com cloridrato de midazolam reações paradoxais, tais como inquietação, agitação, irritabilidade, movimentos involuntários (incluindo convulsões tônico-clônicas e tremores musculares), hiperatividade, hostilidade, delírio, raiva, agressividade, ansiedade, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inadequado e outros efeitos comportamentais adversos, excitação e ataque paroxísticos. Essas reações podem acontecer com doses elevadas e/ou quando a injeção é administrada rapidamente. A rara incidência de susceptibilidade a tais reações foi relatada em crianças e em doses mais elevadas em idosos. Nesse caso, a descontinuação desse medicamento deve ser considerada. Se tais sintomas sugestivos de uma reação paradoxal ocorrerem, a resposta a cloridrato de midazolam deve ser avaliada antes do procedimento.

A ocorrência desses efeitos é mais provável em pacientes idosos.

Alterações na eliminação de midazolam
A eliminação da droga pode estar alterada em pacientes que recebem substâncias que inibem ou induzem P4503A4 e pode ser necessário ajustar a dose de midazolam (ver item "6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").

FRESENIUS KABI
Fls: 8534
Proc. Nº 025/2023
Ass

A eliminação da droga também pode demorar mais em pacientes com disfunção hepática, baixo débito cardíaco e em neonatos (vide "Farmacocinética em Populações Especiais").

Apneia do sono
Cloridrato de midazolam injetável deve ser utilizado com extrema cautela em pacientes com síndrome de apneia do sono e os mesmos devem ser monitorados regularmente.

Pacientes idosos: embora rara, a ocorrência de eventos adversos cardiorrespiratórios graves com risco à morte, incluindo depressão respiratória, apneia, parada respiratória e/ou parada cardíaca, é mais provável em adultos acima de 60 anos e crianças. Além disso, em idosos e crianças, foi relatada com cloridrato de midazolam injetável incidência mais elevada de sensibilidade a reações paradoxais, tais como agitação, movimentos involuntários (incluindo convulsões tônico-clônicas e tremores musculares), hiperatividade, hostilidade, reação de raiva, agressividade, excitação e agressão. Portanto, em adultos acima de 60 anos, a dose deve ser determinada com cautela e devem ser considerados os fatores especiais relacionados a cada paciente (vide "Posologia").

Pacientes pediátricos: eventos adversos hemodinâmicos ocorreram em pacientes pediátricos com instabilidade cardiovascular. Por isso a administração intravenosa rápida deve ser evitada nessa população. Por causa do risco aumentado de apneia, aconselha-se extrema cautela ao sedar pacientes pré-termo e antes de pré-termo sem entubação traqueal.

Injeção rápida deve ser evitada na população neonatal.
O neonato tem função orgânica reduzida e/ou imatura e é vulnerável aos efeitos respiratórios profundos e/ou prolongados de cloridrato de midazolam injetável.
Embora rara, a ocorrência de eventos adversos cardiorrespiratórios graves com de risco à vida, incluindo depressão respiratória, apneia, parada respiratória e/ou parada cardíaca, é mais provável em crianças e adultos acima de 60 anos. Além disso, em crianças e idosos, foi relatada incidência mais elevada de sensibilidade a reações paradoxais, tais como agitação, movimentos involuntários (incluindo convulsões tônico-clônicas e tremores musculares), hiperatividade, hostilidade, reação de raiva, agressividade, excitação e agressão com cloridrato de midazolam injetável.
Portanto, em crianças e adultos acima de 60 anos, a dose deve ser determinada com cautela, levando-se em consideração os fatores especiais relacionados a cada paciente (vide "Posologia").

Pacientes com insuficiência renal:
Existe uma maior probabilidade de reações adversas em pacientes com doença renal grave (Vide "Posologia e Modo de Usar" e "Características Farmacológicas").

Tabela 1 – Tempo para despertar (h) após cessar a infusão de midazolam

Tipos de pacientes	Número de pacientes	Tempo para despertar (minuto)	
		Média ± DP	Faixa
Todos os pacientes	37	27,8 ± 37,2	0 – 140
Pacientes sem disfunção renal ou hepática	24	13,6 ±16,4	0 – 58
Pacientes com disfunção renal sem disfunção hepática	9	44,6 ± 42,5	2 – 120
Pacientes com insuficiência renal e com doença hepática	2	-	124 – 140

Pacientes com insuficiência hepática:
A insuficiência hepática reduz o *clearance* do midazolam IV com um aumento subsequente na meia-vida. Portanto, os efeitos clínicos podem ser mais intensos e prolongados. A dose necessária de midazolam pode ter de ser reduzida e deve ser estabelecida monitoração adequada dos sinais vitais (ver item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR" e "4. CONTRAINDICAÇÕES").

Grupos específicos de pacientes
Em pacientes debilitados ou cronicamente doentes, a dose deve ser determinada com cautela, e os fatores especiais relacionados a cada paciente devem ser levados em consideração (vide "Posologia").

FRESENIUS KABI 8535
Proc. Nº 023/2023
Ass

Pacientes com insuficiência respiratória crônica: é recomendada a dose mais baixa por causa do risco de depressão respiratória (vide "Posologia").

Crianças pré-termo: por causa do risco aumentado de apneia, aconselha-se extrema cautela ao sedar pacientes pré-termo menores que 36 semanas de idade gestacional sem entubação traqueal. Deve-se evitar injeção rápida. É necessária monitoração cuidadosa da taxa respiratória e da saturação de oxigênio.
Pacientes pediátricos menores que 6 meses de idade são particularmente vulneráveis à obstrução de vias aéreas e hipoventilação. Nesses casos, a titulação com pequenos incrementos até o efeito clínico e monitoração cuidadosa da taxa respiratória e da saturação de oxigênio são essenciais.

Uso concomitante de álcool / depressores do SNC
O uso concomitante de cloridrato de midazolam com álcool e/ou depressores do SNC deve ser evitado. O uso concomitante tem o potencial de aumentar os efeitos clínicos de cloridrato de midazolam, podendo incluir sedação grave que pode resultar em coma ou morte, depressão respiratória e/ou cardiovascular clinicamente relevante (vide item "Interações Medicamentosas").

Histórico médico de abuso de álcool e de drogas
O cloridrato de midazolam deve ser evitado em pacientes com um histórico médico de abuso de álcool e de drogas.

Outros
Assim como com qualquer substância depressora do sistema nervoso central e/ou com propriedades musculorrelaxantes, deve-se ter cuidado especial ao administrar cloridrato de midazolam a pacientes com miastenia gravis, por causa da fraqueza muscular preexistente.

Efeitos na habilidade de dirigir veículo ou operar máquinas
Sedação, amnésia, redução da capacidade de concentração e da força muscular prejudicam a capacidade de dirigir veículo ou operar máquinas. Antes de usar cloridrato de midazolam, o paciente deve ser alertado para não dirigir veículo ou operar máquina até sua recuperação completa. O médico deve decidir quando essas atividades podem ser retomadas. Se a duração do sono for insuficiente ou se bebidas alcoólicas forem consumidas, é maior a probabilidade de redução da atenção (vide também "Interações Medicamentosas").

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

Não há dados suficientes sobre midazolam para avaliar sua segurança durante a gravidez. Os benzodiazepínicos devem ser evitados durante a gravidez, a não ser que não exista alternativa mais segura. Foi sugerido um aumento de malformação congênita associado ao uso de benzodiazepínicos durante o primeiro trimestre da gravidez. Se o produto for prescrito à mulher em idade fértil, ela deve procurar seu médico para descontinuar o medicamento, em caso de pretender engravidar ou se suspeitar de gravidez. A administração de cloridrato de midazolam injetável no terceiro trimestre de gestação ou em altas doses durante o trabalho de parto pode produzir irregularidades no batimento cardíaco fetal, hipotonia, sucção fraca, hipotermia e moderada depressão respiratória em neonatos. Além disso, bebês nascidos de mães que receberam cronicamente benzodiazepínicos durante o último estágio da gravidez podem ter desenvolvido dependência física e estar sob algum risco de desenvolver sintomas de abstinência no período pós-natal.
Uma vez que o midazolam passa para o leite materno, cloridrato de midazolam não deve ser administrado às mães que estejam amamentando.
Mulheres que estejam amamentando devem interromper o aleitamento durante 24 horas após a administração de cloridrato de midazolam injetável.

Até o momento, não há informações de que cloridrato de midazolam injetável possa causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Aproximadamente 25% do total de enzimas hepáticas do sistema citocromo P450 em adultos correspondem à subfamília 3A4. Inibidores e indutores dessa isoenzima podem produzir interações farmacológicas com midazolam (vide "Advertências e Precauções").

Interações farmacocinéticas droga-droga (vide "Contraindicações" e "Advertências e Precauções")
Midazolam é quase exclusivamente metabolizado pelo citocromo P450 3A (CYP3A4 e CYP3A5). Inibidores e indutores da CYP3A têm o potencial de aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas e, subsequentemente, os efeitos

FRESENIUS KABI
Fls: 8536
Proc. Nº 023/2023
Ass.

farmacodinâmicos do midazolam. Nenhum outro mecanismo, além da modulação da atividade do CYP3A, foi evidenciado como uma fonte para uma interação farmacocinética fármaco-fármaco clinicamente relevante com midazolam. Midazolam não é conhecido por mudar a farmacocinética de outros fármacos.
Quando coadministrado com um inibidor de CYP3A, os efeitos clínicos de midazolam podem ser mais intensos e mais duradouros e uma dose mais baixa pode ser necessária. Inversamente, o efeito do midazolam pode ser mais fraco e mais curto quando coadministrado com um indutor do CYP3A e uma dose mais elevada pode ser necessária.
Em casos de indução do CYP3A e inibição irreversível (a chamada "inibição baseada em mecanismo"), os efeitos na farmacocinética de midazolam podem persistir por vários dias até várias semanas após a administração de um modulador do CYP3A. Exemplos de inibidores de CYP3A com base no mecanismo incluem: antibacterianos (por exemplo, claritromicina, eritromicina, isoniazida), agentes antirretrovirais (tais como inibidores de protease do HIV, como ritonavir, incluindo inibidores da protease reforçados pelo ritonavir, delavirdina), bloqueadores dos canais de cálcio (como verapamil, diltiazem), inibidores de tirosina quinase (como imatinibe, lapatinibe, idelalisibe) ou o modulador de receptor de estrógeno ralozifeno, e diversos constituintes de espécies vegetais (por exemplo, a bergamotina).
Em contraste com os outros inibidores baseados em mecanismos, o etinilestradiol combinado com norgestrel ou gestodene, quando utilizado para contracepção oral e suco de toranja (*grapefruit*) (200 ml), não modificou a exposição ao midazolam a um grau clinicamente significativo.

Estudos de interação realizados com cloridrato de midazolam injetável:
Inibidores de CYP3A4
O intervalo de potência de inibição/indução das drogas é vasto. O antifúngico cetoconazol, um inibidor muito potente do CYP3A4, aumenta a concentração plasmática do midazolam intravenoso em cerca de 5 vezes. A droga tuberculostática, rifampicina pertence ao grupo dos mais potentes indutores da CYP3A e sua coadministração resulta na diminuição da concentração plasmática do midazolam intravenoso em cerca de 60%.
A via de administração do midazolam também determina a magnitude da mudança em sua farmacocinética devida à modulação do CYP3A: (i) Espera-se que a alteração na concentração plasmática seja menor para a administração intravenosa do que para a oral de midazolam, já que a modulação do CYP3A não se limita ao fígado, mas também ocorre na parede intestinal, e, portanto, não afeta apenas a depuração sistêmica, mas também a biodisponibilidade do midazolam oral (ii). Não existem estudos que estejam investigando o efeito da modulação do CYP3A na farmacocinética do midazolam após administração retal e intramuscular. Como na administração retal a droga não passa pelo fígado e a expressão do CYP3A no cólon é menor do que a do trato gastrintestinal superior, espera-se que alterações na concentração plasmática do midazolam devidas à modulação do CYP3A sejam menores para a administração retal do que na administração oral. Após a administração intramuscular a droga entra diretamente na circulação sistêmica, espera-se que os efeitos da modulação do CYP3A sejam similares aos da administração intravenosa do midazolam. (iii) Em concordância com os princípios farmacocinéticos, estudos clínicos demonstraram que após dose única intravenosa de midazolam, a mudança do efeito máximo decorrente de modulação do CYP3A será menor enquanto a duração do efeito pode ser prolongado. Entretanto, após administração prolongada, tanto a magnitude quanto a duração do efeito serão aumentadas na presença da inibição do CYP3A.
A lista a seguir contém alguns exemplos de interação farmacocinética droga-droga com midazolam após administração intravenosa. É importante notar que nenhuma droga com efeitos moduladores de CYP3A demonstrados *in vitro* e *in vivo*, respectivamente, tem potencial para alterar a concentração do midazolam e, portanto, seu efeito. A lista inclui informação de interação droga-droga obtida em estudos clínicos com o uso oral de midazolam coadministrado com a droga em questão, quando não existe informação para o uso de midazolam intravenoso. Entretanto, conforme mencionado espera-se que a alteração na concentração plasmática seja menor no uso intravenoso do que comparado ao uso oral.

<u>Antifúngicos azólicos</u>
Cetoconazol e voriconazol: cetoconazol e voriconazol aumentaram a concentração plasmática de midazolam intravenoso em cinco vezes e em 3-4 vezes, respectivamente, enquanto a meia-vida aumentou em três vezes. Caso midazolam injetável seja coadministrado com fortes inibidores de CYP3A, esse procedimento deve ser feito em uma unidade de terapia intensiva (UTI) ou onde exista disponibilidade de instrumental equivalente, de forma a garantir monitoramento clínico cuidadoso e manejo médico apropriado em caso de depressão respiratória ou sedação prolongada. Devem-se considerar doses coordenadas e ajuste de dose, especialmente se for administrada mais que uma dose única de midazolam I.V.
Itraconazol e fluconazol: ambos aumentaram a concentração plasmática de midazolam intravenoso em, aproximadamente, duas a três vezes, associado com aumento na meia-vida de eliminação em, aproximadamente, 2,4 vezes para o itraconazol e 1,5 vez para o fluconazol.
Posaconazol: o posaconazol aumentou as concentrações plasmáticas de midazolam intravenoso em, aproximadamente, duas vezes.

FRESENIUS KABI
Fls 8537
Proc. Nº 023/2023
Assinatura

Antibióticos macrolídeos

Eritromicina: coadministração de cloridrato de midazolam com eritromicina resultou em aumento de 1,6 – 2 vezes a concentração plasmática de midazolam intravenoso, associado a um aumento de 1,5 – 1,8 vezes na meia-vida terminal de midazolam. Apesar de mudanças farmacodinâmicas relativamente menores terem sido observadas, é aconselhado ajuste de dose do midazolam intravenoso, especialmente se altas doses estão sendo administradas (vide "Advertências e Precauções").

Claritromicina: o uso concomitante de claritromicina e cloridrato de midazolam promove aumento da concentração plasmática de midazolam em 2,5 vezes e duplica sua meia-vida.

Informações adicionais com o uso do midazolam por via oral

Telitromicina: a telitromicina aumentou os níveis plasmáticos de midazolam oral em 6 vezes.

Roxitromicina: o uso concomitante de roxitromicina e cloridrato de midazolam promove aumento na concentração de midazolam de 50% e prolongamento da meia vida em 30%.

Antagonistas do receptor histamínico 2

Cimetidina e ranitidina: cimetidina aumentou a concentração plasmática em equilíbrio dinâmico de midazolam em 26%, enquanto ranitidina não teve efeito. Coadministração de midazolam com cimetidina ou ranitidina não teve efeito clínico significativo na farmacocinética ou farmacodinâmica de midazolam. Essa informação indica que midazolam intravenoso pode ser usado em doses usuais com cimetidina e ranitidina e não é necessário ajuste de dose.

Ciclosporina: não existe interação farmacocinética e farmacodinâmica entre ciclosporina e midazolam. Por isso, a dose de midazolam não precisa ser ajustada quando este é usado concomitantemente com ciclosporina.

Nitrendipina: a nitrendipina não afeta a farmacocinética e a farmacodinâmica do midazolam. As duas drogas podem ser usadas concomitantemente e nenhum ajuste de dose do midazolam é necessário.

Anestesia intravenosa

A disposição de midazolam intravenoso também foi alterada por propofol intravenoso (aumento de 1,6 vezes da área sob a curva e meia-vida).

Inibidores de protease

Saquinavir e outros inibidores de proteases HIV: a coadministração de ritonavir em combinação com lopinavir aumentou em 5,4 vezes as concentrações plasmáticas do midazolam intravenoso, com aumento similar na meia-vida de eliminação. Caso midazolam intravenoso seja coadministrado com inibidores de protease HIV, as condições do tratamento devem seguir as condições descritas para o cetoconazol, no item "antifúngicos azólicos".

Inibidores da protease do VHC: Boceprevir e telaprevir reduzem a depuração do midazolam. Este efeito resultou num aumento de 3-4 vezes da área sob a curva de midazolam após administração intravenosa e prolongou a sua meia-vida de eliminação em 4 vezes.

Anticoncepcionais orais: a farmacocinética de midazolam intramuscular não foi afetada pelo uso de anticoncepcionais orais. As duas drogas podem ser usadas concomitantemente, e não é necessário nenhum ajuste de dose de midazolam.

Bloqueadores de canais de cálcio

Diltiazem: uma dose única de diltiazem em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio aumentou as concentrações plasmáticas de midazolam intravenoso em, aproximadamente, 25%, e a meia-vida foi prolongada em, aproximadamente, 43%. Esse valor foi inferior ao aumento de 4 vezes observado após a administração oral de midazolam.

Informações adicionais com o uso de midazolam por via oral

Verapamil aumentou a concentração plasmática de midazolam oral em três vezes, aproximadamente. A meia-vida de midazolam foi aumentada em 41%.

Outras interações

Atorvastatina: resultou em aumento de 1,4 vez na concentração de midazolam quando administrado por via intravenosa, em comparação com grupo de controle.

Fentanil intravenoso é um inibidor fraco da eliminação de midazolam: a área sob a curva e a meia-vida do midazolam intravenoso aumentaram 1,5 vezes na presença de fentanil.

Informações adicionais com o uso do midazolam por via oral:

Fluvoxamina: a administração concomitante ao uso oral de midazolam aumentou a concentração plasmática de midazolam em 28% e dobrou sua meia-vida.

FRESENIUS KABI
Fls. 8538
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Nefazodona: aumentou a concentração oral de midazolam em 4,6 vezes e da meia-vida em 1,6 vezes. **Inibidores da tirosina quinase** demonstraram ser potentes inibidores da CYP3A4 tanto *in vitro* (imatinibe, lapatinibe) quanto após administração oral *in vivo* (idelalisibe). Após a administração concomitante de idelalisibe, a exposição oral à midazolam aumentou 5,4 vezes em média.

Antagonistas do receptor de neuroquinina-1 (NK1) (aprepitanto, netupitanto, casoprepitanto): ocorreu um aumento d e dose dependente da concentração plasmática de midazolam oral até, aproximadamente, 2,5-3,5 vezes e aumento na meia-vida de eliminação em aproximadamente 1,5 –2 vezes. **Clorzoxazona**: diminuiu a proporção do metabólito 1'-hidroximidazolam gerado pelo CYP3A (também chamado de α-hidroximidazolam) para midazolam, indicando um efeito inibitório do CYP3A. . Para uma série de fármacos ou ervas medicinais, observou-se uma fraca interação com a eliminação do midazolam com alterações concomitantes na sua exposição (mudanças menor de duas vezes da área sob a curva) (bicalutamida, everolimus, ciclosporina, simeprevir, propiverina, berberina, contido também em *Goldenseal*). Estima-se que estas interações fracas sejam ainda mais atenuadas após administração intravenosa.

Indutores do CYP3A4

Rifampicina: diminuiu as concentrações plasmáticas de midazolam intravenoso em, aproximadamente, 60%, após sete dias de rifampicina 600 mg, uma vez ao dia. A meia-vida de eliminação diminuiu em, aproximadamente, 50% a 60%.
Ticagrelor é um indutor fraco da CYP3A, mas também tem um pequeno efeito no midazolam administrado por via intravenosa (-12%) e nas exposições de 4-hidroxi-midazolam (-23%).

Informações adicionais com o uso de midazolam por via oral:
Carbamazepina e fenitoína: doses repetidas de carbamazepina ou fenitoína resultaram em diminuição da concentração plasmática de midazolam oral em até 90% e encurtamento da meia-vida de eliminação em cerca de 60%. A indução muito forte de CYP3A4 observada após mitotano ou enzalutamida resultou em uma diminuição profunda e duradoura dos níveis de midazolam em pacientes com câncer. A área sob a curva do midazolam administrado por via oral foi reduzida para 5% e 14% dos valores normais, respectivamente.
Clobazam e Efavirenz são indutores fracos do metabolismo do midazolam e reduzem a área sob a curva do composto original em aproximadamente 30%. Existe um aumento resultante de 4 – 5 vezes na proporção do metabolito ativo (α-hidroxi-midazolam) para o composto original, mas o significado clínico deste é desconhecido.
Vemurafenibe modula as isoenzimas do CYP e inibe ligeiramente o CYP3A4: a administração de doses repetidas resultou numa diminuição média da exposição oral do midazolam de 32% (até 80% em indivíduos).

Ervas medicinais e alimentos

Extrato de equinacea purpúrea: diminuiu as concentrações plasmáticas (área sob a curva) de midazolam I.V. em, aproximadamente, 20%, com diminuição da meia-vida de cerca de 42%.
Erva-de-são-joão: reduz a concentração plasmática de midazolam em 20% a 40%, associada à redução da meia-vida em 15% a 17%.

Informações adicionais com o uso de midazolam por via oral:
Quercetina (também contida no *Ginkgo biloba*) e o *Panax ginseng* têm efeitos indutores fracos de enzima e uma exposição reduzida ao midazolam após a sua administração oral na proporção de 20-30%.
Ácido valproico: O aumento da concentração de midazolam livre devido ao deslocamento dos sítios de ligação às proteínas plasmáticas pelo ácido valpróico não pode ser excluído, embora a relevância clínica de tal interação não seja conhecida.

Fármacos que inibem o CYP3A

Classificação dos inibidores de CYP3A
Inibidores do CYP3A podem ser classificados de acordo com a potência de seus efeitos inibitórios e importância das modificações clínicas quando administrados concomitantemente com midazolam oral:
Inibidores muito potentes: aumentam em >10 vezes a área sob a curva de midazolam. Os seguintes medicamentos são classificados nessa categoria: cetoconazol, itraconazol, voriconazol, inibidores da protease do HIV, incluindo inibidores da protease reforçados pelo ritonavir.
A combinação de midazolam administrado por via oral concomitantemente com inibidores muito potentes do CYP3A é contraindicada (vide item "Contraindicações").

Inibidores potentes: aumentam de 5 a 10 vezes a área sob a curva do midazolam. Os seguintes medicamentos são classificados nessa categoria: altas doses de claritromicina, inibidores de tirosina quinase (como idelalisibe) e os inibidores da protease do VHC, boceprevir e telaprevir.

FRESENIUS KABI
8539
Proc. Nº 023/2023
Ass

A combinação de midazolam administrado por via oral concomitantemente com boceprevir e telaprevir é contraindicada (vide item "Contraindicações").
Saquinavir: a administração concomitante de dose única oral de 7,5 mg de midazolam após três a cinco dias de tratamento com saquinavir (1.200 mg, três vezes ao dia) em 12 voluntários sadios aumentou a exposição à concentração de midazolam em mais de duas vezes. O saquinavir aumentou a meia-vida de eliminação do midazolam de 4,3 para 10,9 horas e a biodisponibilidade absoluta de 41% para 90%. O aumento das concentrações plasmáticas de midazolam durante o tratamento com saquinavir intensificou os efeitos sedativos; portanto, durante tratamento com saquinavir, a dose oral de midazolam deve ser reduzida em 50% (vide "Advertências e Precauções").

Inibidores moderados: aumentam de 2 a 5 vezes a área sob a curva do midazolam. Os seguintes medicamentos são classificados nessa categoria: fluconazol, telitromicina, eritromicina, diltiazem, verapamil, nefazodona, antagonistas do receptor de neuroquinina-1 (NK1) (aprepitanto, netupitanto, casopitanto), tabimorelina, posaconazol.
Pacientes que estejam recebendo midazolam com inibidores potentes ou moderados de CYP3A requerem avaliação cautelosa, pois os efeitos colaterais de midazolam podem ser potencializados (vide item "Advertências e precauções").
A dose usual de midazolam deve ser reduzida em, no mínimo, 50% durante tratamento concomitante com verapamil ou diltiazem, e em 50% a 75% quando utilizado com eritromicina (vide item "Advertências e Precauções").
Inibidores fracos: aumentam de 1,25 a < 2 vezes a área sob a curva do midazolam. Os seguintes medicamentos e ervas são classificados nesta categoria: fentanil, roxitromicina, cimetidina, ranitidina, fluvoxamina, bicalutamida, propiverina, everolimus, ciclosporina, simeprevir, suco de toranja (*grapefruit)*, *Equinacea purpurea*, berberina bem como contida em *Hydrastis canadensis (Goldenseal).*
Administração concomitante de midazolam e inibidores fracos de CYP3A usualmente não leva a uma mudança relevante no efeito clínico do midazolam.

Indutores do CYP3A4
Pacientes recebendo combinação de midazolam com indutores do CYP3A podem necessitar de doses maiores de midazolam, em particular quando administrado com indutores potentes do CYP3A. Os indutores potentes do CYP3A (diminuição ≥80% da área sob a curva) incluem, por exemplo: rifampicina, carbamazepina, fenitoína, enzalutamida e mitotano com efeito indutor de CYP3A de longa duração, enquanto os indutores moderados (diminuição de 50-80% da área sob a curva) inclui erva de São João, e indutores fracos (diminuição de 20 – 50% da área sob a curva) incluem efavirenz, clobazam, ticagrelor, vemurafenibe, quercetin e *Panax ginseng*.

Carbamazepina e fenitoína: em pacientes com epilepsia em uso de carbamazepina e/ou fenitoína, a exposição sistêmica (área sob a curva) ao midazolam foi de apenas 6% em relação à observada em voluntários sadios, e efeitos sedativos foram mínimos ou ausentes. Os resultados demonstram uma interação clinicamente significativa entre midazolam e fármacos anticonvulsivantes. Doses maiores de midazolam são necessárias em pacientes em uso de carbamazepina ou fenitoína (vide "Advertências e Precauções").
Rifampicina: a administração concomitante de midazolam e rifampicina reduziu a exposição sistêmica (área sob a curva) ao midazolam em 96%. Durante tratamento concomitante, os efeitos farmacodinâmicos foram consideravelmente menores que os verificados com midazolam em monoterapia. Os resultados demonstram uma interação clinicamente significativa entre midazolam e rifampicina. Portanto, para pacientes em tratamento com rifampicina, são necessárias doses mais elevadas de midazolam para produzir sedação suficiente (vide "Advertências e Precauções").
Etanol: deve-se evitar o uso concomitante com álcool. O efeito sedativo pode ser aumentado quando

Cloridrato de midazolam comprimidos for utilizado em associação a álcool. Isso afeta a capacidade de dirigir veículo ou operar máquinas.

Interação farmacodinâmica dos medicamentos
A coadministração de midazolam com outros sedativos/ agentes hipnóticos, incluindo álcool, resulta em aumento do efeito sedativo e hipnótico. Tais exemplos incluem opiáceos / opioides quando utilizados com analgésicos e antitussígenos; antipsicóticos; outros benzodiazepínicos usados como ansiolíticos ou hipnóticos e barbituratos; assim como antidepressivos, anti-histamínicos e anti-hipertensivos de ação central.
Aumento de efeitos colaterais como a ação sedativa e depressão cardiorrespiratória podem também ocorrer quando o midazolam é utilizado concomitantemente com quaisquer depressores de ação central, incluindo o álcool. Por isso deve ser realizada monitoração adequada dos sinais vitais. O álcool deve ser evitado em pacientes que estejam recebendo midazolam (vide "Advertências e Precauções"). Vide também o item "Superdose", referente à advertência de outros depressores do sistema nervoso central, incluindo o álcool.
Foi demonstrado que a anestesia espinal pode aumentar os efeitos sedativos do midazolam I.V. A dose do midazolam deve ser então reduzida. A dose intravenosa do midazolam também deve ser reduzida quando a lidocaína ou a bupivacaína são administradas por via intramuscular.

8540
FRESENIUS KABI
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Medicamentos que aumentam o estado de alerta e a memória, como a fisostigmina, revertem os efeitos hipnóticos de midazolam. De modo similar, 250 mg de cafeína revertem parcialmente os efeitos sedativos de midazolam. Halotano e anestésicos inalatórios: a administração I.V. de cloridrato de midazolam diminui a concentração alveolar mínima (CAM) de halotano requerido para anestesia geral.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento cloridrato de midazolam deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C). Proteger da luz. As ampolas de cloridrato de midazolam não podem ser congeladas porque podem explodir. Além disso, pode ocorrer precipitação, mas o precipitado se dissolve com a agitação em temperatura ambiente. 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.

A solução de cloridrato de midazolam diluída (com solução de glicose 5%, solução de glicose 10%, Solução ringer, Solução ringer lactato (Hartmann), solução de cloreto de sódio 0,9% e solução de levulose 5%), em uma razão de mistura de 15 mg de midazolam para 100 a 1000 mL de solução de infusão, permanece estável por 24 horas em temperatura de 15°C a 30°C e por até 3 dias se armazenada em temperatura de 2°C a 8°C.

Características físicas
Cloridrato de midazolam é uma solução estéril, límpida, incolor a levemente amarelada.
Após diluído, cloridrato de midazolam é observado como uma solução incolor.

Incompatibilidades
Não diluir soluções de cloridrato de midazolam injetável com Dextran 70 a 6% em dextrose. Não misturar soluções de cloridrato de midazolam injetável com soluções alcalinas. O midazolam sofre precipitação em bicarbonato de sódio.
Para evitar potencial incompatibilidade com outras soluções, cloridrato de midazolam não deve ser misturado com outras soluções, exceto as mencionadas acima.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação e as condições antes da utilização são de responsabilidade do usuário e não deverão ser superiores a 24 horas entre 2 e 8°C, a menos que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.
As ampolas de cloridrato de midazolam são para uso único. Descarte qualquer solução não utilizada.

A solução deve ser inspecionada visualmente antes do uso. Apenas soluções límpidas e sem partículas devem ser usadas.

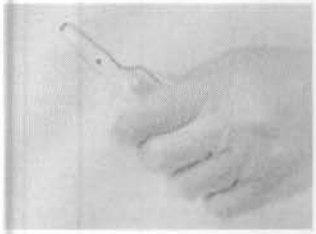
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

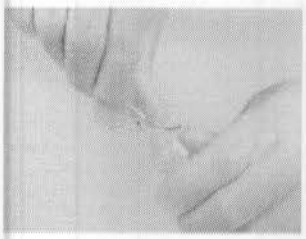
INSTRUÇÕES

1.Deixar a ampola na posição de aproximadamente 45° (minimizando o risco de que partículas caiam dentro da ampola).



2. Com a ponta do dedo polegar fazer apoio no estrangulamento (lado oposto ao ponto de tinta e a incisão). Com o dedo indicador envolver a parte superior da ampola (balão), pressionando-a para trás.

Fls. 8541
FRESENIUS KABI
Proc. Nº 023/2023
Ass



Dose padrão
Midazolam é um agente sedativo potente que requer administração lenta e individualização da dose.
A dose deve ser individualizada e titulada até o estado de sedação desejado de acordo com a necessidade clínica, o estado físico, a idade e a medicação concomitante.
Em adultos acima de 60 anos, pacientes debilitados ou cronicamente doentes, a dose deve ser determinada com cautela, e os fatores especiais relacionados a cada paciente devem ser levados em consideração.
O início da ação de midazolam ocorre em, aproximadamente, dois minutos após a injeção intravenosa. O efeito máximo é obtido em cinco a dez minutos.

A dose padrão está descrita conforme a tabela abaixo. Maiores detalhes estão descritos no texto após a tabela.

Indicação	**Adultos ≤ 60 anos de idade**	**Adultos ≥ 60 anos e cronicamente doentes, pacientes de alto risco**	**Crianças**
Sedação consciente	*i.v.* Dose inicial: 2 – 2,5 mg Dose de titulação: 1 mg Dose total: 3,5 – 7,5 mg	*i.v.* Dose inicial: 0,5 – 1 mg Dose de titulação: 0,5 – 1 mg Dose total: < 3,5 mg	***i.v. 6 meses – 5 anos de idade*** Dose inicial: 0,05 – 0,1 mg/kg Dose total: < 6 mg ***i.v. 6 – 12 anos de idade*** Dose inicial: 0,025 – 0,05 mg/kg Dose total: < 10 mg ***13 – 16 anos de idade:*** como adultos ***retal > 6 meses de idade*** 0,3 – 0,5 mg/kg ***i.m. 1 – 15 anos de idade:*** 0,05 – 0,15 mg/kg
Pré-medicação anestésica	*i.v.* 1 – 2 mg repetida *i.m.* 0,07 – 0,1 mg/kg	*i.v.* Dose inicial:0,5 mg Titulação lenta adicional conforme necessidade. *i.m.* 0,025 – 0,05 mg/kg	***retal > 6 meses de idade*** 0,3 – 0,5 mg/kg ***i.m. 1 – 15 anos de idade:*** 0,08 – 0,2 mg/kg
Indução anestésica	*i.v.* 0,2 mg/kg (0,2 – 0,35 mg/kg sem pré-medicação)	*i.v.* 0,05 – 0,15 mg/kg (0,15 – 0,2 mg/kg sem pré-medicação)	Não é indicado a crianças.

8542
Fls
FRESENIUS
KABI 023/2023
Ass

Componente sedativo em combinação com anestesia	*i.v.* Doses intermitentes de 0,03 – 0,1 mg/kg ou infusão contínua de 0,03 – 0,1 mg/kg/h	*i.v.* Doses menores que as recomendadas para adultos < 60 anos de idade	Não é indicado a crianças
Sedação em unidades de terapia intensiva	*i.v.* Dose inicial: 0,03 – 0,3 em incrementos de 1 – 2,5 mg Dose de manutenção: 0,03 – 0,2 mg/kg/h		***i.v. neonatos ≤ 32 semanas gestacionais*** 0,03 mg/kg/h ***i.v. neonatos > 32 semanas gestacionais até crianças com 6 meses de idade*** 0,06 mg/kg/h ***i.v. > 6 meses de idade:*** Dose inicial: 0,05 – 0,2 mg/kg Dose de manutenção: 0,06 – 0,12 mg/kg/h

Sedação da consciência
Para sedação basal (consciência) prévia à intervenção cirúrgica ou diagnóstica, cloridrato de midazolam é administrado I.V. A dose deve ser individualizada e titulada, não devendo ser administrada por injeção rapidamente ou em bolus. O início da sedação pode variar para cada indivíduo, de acordo com o estado físico do paciente e das circunstâncias detalhadas da aplicação (por exemplo: velocidade de administração, quantidade da dose). Se necessário, podem ser administradas doses subsequentes de acordo com a necessidade individual. Cuidados especiais devem ser adotados para pacientes com comprometimento da função respiratória.

Adultos
A injeção I.V. de cloridrato de midazolam deve ser administrada lentamente a uma velocidade de, aproximadamente, 1 mg em 30 segundos.
Em adultos com menos de 60 anos, a dose inicial é 2 mg a 2,5 mg, administrada cinco a dez minutos antes do início do procedimento. Podem ser administradas doses adicionais de 1 mg, se necessário. Doses médias totais têm sido em torno de 3,5 a 7,5 mg. Geralmente, não é necessária dose total maior que 5 mg.
Em adultos acima de 60 anos, pacientes debilitados ou com doenças crônicas, a dose inicial deve ser reduzida para cerca de 0,5 mg a 1 mg e ser administrada cinco a dez minutos antes do início do procedimento. Doses adicionais de 0,5 mg a 1 mg podem ser administradas, se necessário. Uma vez que nesses pacientes o pico do efeito pode ser atingido menos rapidamente, doses adicionais de cloridrato de midazolam devem ser tituladas muito lenta e cuidadosamente. Geralmente, não é necessária dose total maior que 3,5 mg.

Crianças
Intramuscular (crianças de 1 até 15 anos de idade)
Em crianças, a dose é 0,05 a 0,15 mg/kg, administrada cinco a dez minutos antes do início do procedimento. Geralmente não é necessária dose total maior que 10 mg. Essa via de administração somente deve ser utilizada em casos excepcionais. A administração retal é preferível, pois a injeção intramuscular pode ser dolorosa.
Em pacientes pediátricos com menos de 15 kg de peso corpóreo, soluções de midazolam com concentração superior a 1 mg/mL não são recomendadas. Soluções mais concentradas devem ser diluídas para 1 mg/mL.

Intravenosa
Cloridrato de midazolam deve ser titulado lentamente até o efeito clínico desejado. A dose inicial de cloridrato de midazolam deve ser administrada em dois a três minutos. Deve-se esperar um tempo adicional de dois a cinco minutos para avaliar completamente o efeito sedativo antes de iniciar um procedimento ou repetir a dose. Se for necessária sedação complementar, continuar a titular com pequenos incrementos até que o nível apropriado de sedação seja alcançado. Bebês e crianças pequenas menores que 5 anos de idade podem requerer doses substancialmente mais altas que crianças de mais idade e adolescentes.
1. Pacientes pediátricos menores que 6 meses de idade: informações limitadas estão disponíveis para pacientes pediátricos não entubados menores de 6 meses de idade. Pacientes pediátricos de menos de 6 meses de idade são particularmente vulneráveis à obstrução de vias aéreas e à hipoventilação. Desse modo, o uso de midazolam para sedação em crianças com menos de 6 meses de idade não é recomendado, a menos que os benefícios sejam superiores

FRESENIUS KABI
Proc. Nº 023/2023
Ass.

aos riscos. Nesses casos, a titulação com pequenos incrementos até o efeito clínico e monitoração cuidadosa são essenciais.

2. Pacientes pediátricos de 6 meses a 5 anos de idade: doses iniciais de 0,05 a 0,1 mg/kg. Uma dose total de até 0,6 mg/kg pode ser necessária para alcançar o objetivo final, mas não deve exceder 6 mg. Sedação prolongada e risco de hipoventilação podem estar associados ao uso de doses maiores.

3. Pacientes pediátricos de 6 a 12 anos de idade: dose inicial de 0,025 a 0,05 mg/kg. Uma dose total até de 0,4 mg/kg e até um máximo de 10 mg. Sedação prolongada e risco de hipoventilação podem estar associados ao uso de doses maiores.

4. Pacientes pediátricos de 13 a 16 anos de idade: devem ser consideradas as mesmas doses utilizadas por adultos.

Retal (crianças maiores que 6 meses de idade)

A dose total de cloridrato de midazolam varia de 0,3 a 0,5 mg/kg. A dose total deve ser administrada em uma única aplicação, e deve-se evitar a administração retal repetida. O uso em crianças menores que 6 meses de idade não é recomendado, uma vez que dados disponíveis nessa população são limitados. Administração retal da solução da ampola é realizada por meio de um aplicador de plástico fixado no bico da seringa. Se o volume a ser administrado for muito pequeno, pode-se adicionar água a um volume total de 10 mL.

Anestesia – Pré-medicação

Pré-medicação: cloridrato de midazolam administrado lentamente antes de um procedimento produz sedação (indução do sono ou sonolência e alívio da apreensão) e comprometimento da memória pré-operatória.

Cloridrato de midazolam pode também ser administrado em combinação com anticolinérgicos. Para essa indicação, cloridrato de midazolam deve ser administrado por via I.V. ou I.M., profundamente dentro de uma grande massa muscular 20 a 60 minutos antes da indução anestésica.

Adultos

Para sedação pré-operatória (indução do sono ou sonolência e alívio da apreensão) e para comprometer a memória de eventos pré-operatórios, a dose de baixo risco recomendada para adultos (estado físico ASA I e II, pacientes abaixo de 60 anos) é de 1 a 2 mg I.V., repetida quando necessário, ou 0,07 a 0,1 mg/kg I.M.

A dose deve ser reduzida e individualizada quando cloridrato de midazolam é administrado a idosos acima de 60 anos, pacientes debilitados ou com doenças crônicas. A dose inicial recomendada I.V. é de 0,5 mg e deve ser lentamente aumentada caso necessário. Aguarde dois ou três minutos para avaliar os efeitos entre as doses. A dose de 0,025 a 0,05 mg/kg I.M. é recomendada quando não há administração concomitante de narcóticos. A dose habitual é de 2 a 3 mg.

Em pacientes acima de 70 anos, cloridrato de midazolam I.M. deve ser administrado cautelosamente, sob observação contínua, porque pode ocorrer sonolência excessiva.

Crianças

Intramuscular (crianças de 1 a 15 anos de idade)

Em crianças entre 1 e 15 anos, são necessárias doses proporcionalmente mais altas que em adultos em relação ao peso corpóreo. A dose média de 0,08 a 0,2 mg/kg de cloridrato de midazolam administrada via I.M. tem mostrado ser efetiva e segura. É recomendado que cloridrato de midazolam seja administrado profundamente em uma grande massa muscular, 30 a 60 minutos antes da indução anestésica.

Retal (crianças acima de 6 meses)

A dose total de cloridrato de midazolam, geralmente de 0,4 mg/kg, variando de 0,3 a 0,5 mg/kg, deve ser administrada 20 a 30 minutos antes da indução anestésica. A administração retal da solução da ampola é realizada por meio de um aplicador de plástico fixado no bico da seringa. Se o volume a ser administrado for muito pequeno, pode-se adicionar água ao volume total de 10 mL.

Indução anestésica

Adultos

Se cloridrato de midazolam injetável for usado para indução de anestesia antes de outros agentes anestésicos serem administrados, a resposta individual é variável. A dose deve ser titulada até o efeito desejado de acordo com a idade e o estado clínico do paciente. Quando cloridrato de midazolam injetável é usado antes de outros agentes I.V. para indução anestésica, a dose inicial de cada agente pode ser significativamente reduzida, para apenas 25% da dose usual inicial dos agentes usados isoladamente.

O nível desejável de anestesia é atingido por titulação escalonada e cautelosa. A dose de indução I.V. de cloridrato de midazolam deve ser administrada lentamente em pequenos incrementos. Cada incremento, de 5 mg ou menos, deve ser injetado em 20 a 30 segundos, com intervalo de dois minutos entre os sucessivos incrementos.

FRESENIUS KABI
Fls 8544
Proc. Nº 023/2023

Adultos abaixo de 60 anos
Em adultos abaixo de 60 anos hígidos, geralmente é suficiente uma dose de 0,2 mg/kg, administrada I.V. em 20 a 30 segundos, com intervalo de dois minutos para o efeito. Uma dose inicial de 0,2 mg/kg é recomendada para pacientes idosos cirúrgicos de baixo risco (ASA I e II). Em alguns pacientes com doença sistêmica grave ou debilidade, pode ser suficiente uma dose ainda menor.
Em adultos não pré-medicados, com idade abaixo de 60 anos, a dose pode ser mais alta (0,3 a 0,35 mg/kg), administrada I.V. em 20 a 30 segundos, com intervalo de aproximadamente dois minutos para efeito. Se necessário, para completar a indução, pode ser usado incremento de, aproximadamente, 25% da dose inicial do paciente. Em vez disso, a indução pode ser completada com anestésicos líquidos voláteis inalatórios. Em casos resistentes, uma dose total de 0,6 mg/kg pode ser usada para indução, mas essas doses elevadas podem prolongar a recuperação.

Adultos acima de 60 anos e / ou criticamente doentes e / ou com alto risco
Em pacientes idosos não pré-medicados, a dose inicial recomendada de cloridrato de midazolam injetável para indução é de 0,15 - 0,2 mg/kg. Em pacientes pré-medicados, a dose de cloridrato de midazolam por administração intravenosa é de 0,05 a 0,15/kg administrada em 20 a 30 segundos. Deve-se aguardar dois minutos para avaliação do efeito.

Crianças
Cloridrato de midazolam não é recomendado para a indução de anestesia em crianças, já que a experiência é limitada.

Componente sedativo em combinação com anestesia

Adultos
Cloridrato de midazolam pode ser administrado como um componente sedativo em combinação com anestesia, com uso de pequenas doses I.V. intermitentes (média de 0,03 a 0,1 mg/kg) ou infusão I.V. contínua (média entre 0,03 e 0,1 mg/kg/h), tipicamente em combinação com analgésicos.
As doses e os intervalos entre elas variam de acordo com as reações individuais de cada paciente.
Em adultos acima de 60 anos de idade, doentes crônicos ou debilitados, são necessárias doses de manutenção menores.

Crianças
A utilização de cloridrato de midazolam como componente sedativo em combinação com anestesia é restrita aos adultos, pois a experiência com crianças é limitada.

Sedação intravenosa na unidade de terapia intensiva
O nível desejável de sedação é alcançado por titulação escalonada de cloridrato de midazolam I.V., por infusão contínua ou *bolus* intermitente, de acordo com a necessidade clínica, o estado físico, a idade e a medicação concomitante (vide "Interações Medicamentosas").

Adultos
A dose inicial deve ser administrada lentamente em incrementos. Cada incremento de 1 a 2,5 mg deve ser injetado em 20 a 30 segundos, permitindo dois minutos entre incrementos sucessivos.
A dose inicial I.V. pode variar de 0,03 a 0,3 mg/kg, mas, geralmente, não é necessária uma dose total maior que 15 mg.
Em pacientes hipovolêmicos, com vasoconstrição e hipotermia, a dose inicial deve ser reduzida ou omitida.
Quando cloridrato de midazolam é usado com analgésicos potentes, esses analgésicos devem ser administrados inicialmente, de modo que o efeito sedativo de cloridrato de midazolam possa ser titulado com segurança, somado à sedação causada pelo analgésico.
A dose de manutenção pode variar de 0,03 a 0,2 mg/kg/h. Em pacientes hipovolêmicos, com vasoconstrição ou hipotermia, a dose de manutenção deve ser reduzida. O nível de sedação deve ser mensurado regularmente se as condições do paciente permitirem.

Crianças
Em recém-nascidos pré-termo, recém-nascidos de termo e pacientes pediátricos com menos de 15 kg de peso corpóreo, soluções de midazolam com concentração superior a 1 mg/mL não são recomendadas. Soluções mais concentradas devem ser diluídas para 1 mg/mL.

Crianças acima de 6 meses de idade
Em pacientes entubados e ventilados, uma dose de ataque de 0,05 a 0,2 mg/kg I.V. deve ser administrada em, no mínimo, dois ou três minutos, para estabelecer o efeito clínico desejado. Cloridrato de midazolam não deve ser administrado rapidamente por meio de injeção intravenosa. A dose de ataque é seguida por infusão contínua I.V. de 0,06 a 0,12 mg/kg/h (1 a 2 microgramas/kg/min). A velocidade de infusão pode ser aumentada ou diminuída (geralmente em 25%

FRESENIUS KABI
Fls. 8545
Proc. Nº 023/2023
Ass.

do inicial ou da taxa de infusão subsequente) de acordo com a necessidade ou doses I.V. suplementares de cloridrato de midazolam podem ser administradas para aumentar ou manter o efeito desejado.
Quando se iniciar a infusão intravenosa com cloridrato de midazolam em pacientes hemodinamicamente comprometidos, a dose inicial habitual deve ser titulada em pequenos incrementos, e o paciente monitorado quanto à instabilidade hemodinâmica, como hipotensão. Esses pacientes são também vulneráveis aos efeitos depressores respiratórios de cloridrato de midazolam e necessitam de monitoração cuidadosa da frequência respiratória e saturação de oxigênio.

Crianças até 6 meses de idade
Cloridrato de midazolam pode ser administrado como uma infusão I.V. contínua, iniciando com 0,03 mg/kg/h (0,5 microgramas/kg/min) em neonatos com idade menor ou igual a 32 semanas ou 0,06 mg/kg/h (1 microgramas/kg/min) em neonatos com mais de 32 semanas. Doses intravenosas iniciais não devem ser usadas em neonatos. Até certo ponto a infusão pode correr mais rapidamente nas primeiras horas, para estabelecer níveis plasmáticos terapêuticos. A taxa de infusão deve ser cuidadosa e frequentemente reavaliada, particularmente após as primeiras 24 horas, no sentido de administrar a menor dose efetiva possível e reduzir o potencial para acúmulo de droga.

Instruções posológicas especiais
Pacientes com insuficiência renal
Em pacientes com insuficiência renal grave, cloridrato de midazolam pode ser acompanhado de sedação mais pronunciada e prolongada, possivelmente incluindo depressão respiratória e cardiovascular clinicamente relevante. Cloridrato de midazolam deve, portanto, ser doseado cuidadosamente nesses pacientes e titulado para o efeito desejado.

Pacientes com insuficiência hepática
Os efeitos clínicos em pacientes com insuficiência hepática podem ser mais intensos e prolongados. A dose de midazolam pode precisar ser reduzida e os sinais vitais devem ser monitorados (vide "Advertências e Precauções" e "Características Farmacológicas").

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os seguintes efeitos adversos têm sido relatados com cloridrato de midazolam injetável:

Distúrbios do sistema imune: reações de hipersensibilidade generalizada (reações de pele, reações cardiovasculares, broncoespasmo), choque anafilático e angioedema.

Distúrbios psiquiátricos: estado de confusão, desorientação, distúrbios emocionais e do humor. Mudanças na libido foram relatados ocasionalmente. Reações paradoxais, tais como inquietação, agitação, irritabilidade, movimentos involuntários (incluindo movimentos tônico-clônicos e tremor muscular), hiperatividade, nervosismo, hostilidade, raiva, agressividade, ansiedade, pesadelos, sonhos anormais, alucinações, psicose, comportamento inadequado e outros efeitos comportamentais adversos, excitação e agressividade paradoxal foram relatados, particularmente em crianças e idosos.

Dependência: o uso de cloridrato de midazolam, mesmo em doses terapêuticas, pode levar ao desenvolvimento de dependência física. Após administração I.V. prolongada, a descontinuação, especialmente a descontinuação abrupta do produto, pode ser acompanhada de sintomas de abstinência, incluindo convulsões de abstinência. Abuso foi reportado em poli-toxicodependência.

Distúrbios do sistema nervoso: sedação prolongada, redução da atenção, cefaleia, tontura, ataxia, sedação pós-operatória e amnésia anterógrada, cuja duração é diretamente relacionada com a dose. A amnésia anterógrada pode ainda estar presente no final do procedimento e, em casos isolados, amnésia prolongada tem sido relatada.
Foram relatadas convulsões em lactentes prematuros e neonatos.

Distúrbios cardíacos: eventos adversos cardiorrespiratórios graves têm ocorrido em raras ocasiões. Esses eventos têm incluído parada cardíaca, hipotensão, bradicardia e efeitos vasodilatadores. A ocorrência de incidentes com risco à vida é mais provável em adultos com mais de 60 anos de idade e naqueles com insuficiência respiratória preexistente ou comprometimento da função cardíaca, particularmente quando a injeção é administrada muito rapidamente ou quando se administra uma dose elevada (vide "Advertências e Precauções").

Distúrbios respiratórios: eventos adversos cardiorrespiratórios graves têm ocorrido em raras ocasiões. Esses eventos incluem depressão respiratória, apneia, parada respiratória, dispneia, laringoespasmo. A ocorrência de incidentes com risco à vida é mais provável em adultos com mais de 60 anos de idade e naqueles com insuficiência respiratória preexistente ou comprometimento da função cardíaca, particularmente quando a injeção é administrada muito rapidamente ou quando uma alta dose é administrada (vide "Advertências e Precauções").

FRESENIUS KABI
Fl. 8546
Proc. Nº 023/2023
Ass

Distúrbios do sistema gastrintestinal: náusea, vômito, constipação e boca seca.

Distúrbios da pele e anexos: rash cutâneo, urticária e prurido.

Reações locais e gerais: eritema e dor no local de aplicação da injeção, tromboflebite e trombose.

Lesões, envenenamento e complicações de procedimentos: existem relatos de quedas e fraturas em pacientes sob uso de benzodiazepínicos. O risco é maior em pacientes recebendo, concomitantemente, sedativos (incluindo bebidas alcoólicas) e em pacientes idosos.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

Os benzodiazepínicos normalmente causam sonolência, ataxia, disartria e nistagmo. Uma superdose de cloridrato de midazolam raramente é um risco à vida, se o medicamento é administrado em monoterapia, mas pode resultar em arreflexia, apneia, hipotensão, depressão cardiorrespiratória e, em raros casos, coma. Se ocorrer coma, esta normalmente dura poucas horas, mas pode ser mais prolongado e cíclico, particularmente em pacientes idosos. Os efeitos depressores respiratórios podem ser mais graves em pacientes com doença respiratória. Os benzodiazepínicos aumentam os efeitos de outros depressores do sistema nervoso central, incluindo do álcool.

Tratamento

Monitorar os sinais vitais do paciente e instituir medidas de suporte de acordo com seu estado clínico. Os pacientes podem necessitar especialmente de tratamento sintomático para efeitos cardiorrespiratórios ou efeitos relacionados ao sistema nervoso central.

Caso cloridrato de midazolam tenha sido administrado oralmente, deve-se evitar a absorção adicional por meio de um método apropriado, como o tratamento com carvão ativado, por período de uma a duas horas. Se o carvão ativado for usado, é imperativo proteger as vias aéreas em pacientes sonolentos. Em caso de ingestão mista, pode-se considerar uma lavagem gástrica. Entretanto, esse procedimento não deve ser uma medida rotineira.

Se a depressão do SNC for grave, considerar o uso de flumazenil (Lanexat®), um antagonista benzodiazepínico, que deve ser administrado sob rigorosas condições de monitoramento. Flumazenil tem meia-vida curta (cerca de uma hora). Portanto, os pacientes que estiverem sob uso de flumazenil precisam de monitoramento depois da diminuição dos seus efeitos.

Flumazenil deve ser usado com extrema cautela na presença de drogas que reduzem o limiar de convulsão (por exemplo, antidepressivos tricíclicos). Consultar a bula de flumazenil (Lanexat®) para informações adicionais sobre o uso correto desse medicamento.

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

DIZERES LEGAIS

Reg. MS 1.0041.0212

Farmacêutico Responsável: Cíntia M. P. Garcia

CRF-SP 34871

Fabricado por:

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Anápolis-GO

Registrado por:

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Av. Marginal Projetada, 1652 – Barueri – SP

C.N.P.J 49.324.221/0001-04

FRESENIUS KABI

Fls 8547

Proc. Nº 023/2023

Ass

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

ME – 20002013V03

SAC 0800 7073855
fresenius.br@fresenius-kabi.com

FRESENIUS KABI

FRESENIUS KABI

Anexo B

Histórico de Alteração para Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
–	–	10452 – Genérico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	6. COMO DEVO USAR ESTE EDICAMENTO?	VP	1 MG/ML SOL INJ IV/IM/RET CX 50 AMP VD TRANS X 5 ML
									5 MG/ML SOL INJ IV/IM/RET CX 50 AMP VD TRANS X 3 ML
							8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	5 MG/ML SOL INJ IV/IM/RET CX 50 AMP VD TRANS X 10 ML

Fls 8548
Proc. Nº 025/2023
Ass

29/04/2022	2639060/22-8	10452 – Genérico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Formatação das tabelas apresentadas, nos itens: 5. Advertências e Precauções e item 8. Posologia e modo de usar, devido desconfiguração.	VPS	1 MG/ML SOL INJ IV/IM/RET CX 50 AMP VD TRANS X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ IV/IM/RET CX 50 AMP VD TRANS X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ IV/IM/RET CX 50 AMP VD TRANS X 10 ML
13/04/2021	1413142/21-1	10452 – Genérico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/09/2020	3075647/20-2	1959 GENERICO - Solicitação De Transferência a De Titularidade De Registro (INCORPORAÇÃO DE EMPRESA	14/12/2020	DIZERES LEGAIS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	1 MG/ML SOL INJ IV/IM/RET CX 50 AMP VD TRANS X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ IV/IM/RET CX 50 AMP VD TRANS X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ IV/IM/RET CX 50 AMP VD TRANS X 10 ML

Fls 8549
Proc. Nº 033/2023
Ass

07/08/2020	2616398/20-5	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	VP e VPS	1 MG/ML SOL INJ IV/IM/RET CX 50 AMP VD TRANS X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ IV/IM/RET CX 50 AMP VD TRANS X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ IV/IM/RET CX 50 AMP VD TRANS X 10 ML

Fls 8550
Proc. Nº 03/2023
Ass

HEBRON
Fls 8551
Proc. Nº 023/2023
Ass

PROSTOKOS®

misoprostol

INFAN- INDÚSTRIA QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Comprimido Vaginal
(25mcg, 100mcg e 200mcg)

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

HEBRON
Fls 8552
Proc. Nº 023/2023
Ass

PROSTOKOS
misoprostol

APRESENTAÇÕES
Comprimido vaginal **25mcg**: embalagem contendo 5 blisters com 10 comprimidos cada.
Comprimido vaginal **25mcg**: embalagem contendo 10 blisters com 10 comprimidos cada.
Comprimido vaginal **100mcg**: embalagem contendo 5 blisters com 10 comprimidos cada.
Comprimido vaginal **200mcg**: embalagem contendo 5 blisters com 10 comprimidos cada.

VIA VAGINAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido vaginal 25mcg contém:
misoprostol.....25,0mcg
Excipiente q.s.p.....1 comprimido
(dióxido de silício coloidal, lactose monohidratada, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, sorbitol, talco)

Cada comprimido vaginal 100mcg contém:
misoprostol.....100,0mcg
Excipiente q.s.p.....1 comprimido
(dióxido de silício coloidal, lactose monohidratada, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, sorbitol, talco)

Cada comprimido vaginal 200mcg contém:
misoprostol.....200,0mcg
Excipiente q.s.p.....1 comprimido
(dióxido de silício coloidal, lactose monohidratada, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, sorbitol, talco)

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES
Prostokos está indicado nos casos em que seja necessária a interrupção da gravidez, em gestações a termo ou próximas ao termo e na indução de parto com feto morto antes das 30 semanas, em caso de aborto legal.

RESULTADOS DE EFICÁCIA
Comparado com o placebo, o misoprostol mostra-se superior a este na indução do trabalho de parto. Quando aplicado por via vaginal, é mais efetivo do que a ocitocina ou amniotomia para promover a maturação do colo uterino e permitir a indução de parto com o colo não favorável – índice de Bishop menor que 6 (GIMENEZ IC *et al*, 2006). A grande biodisponibilidade do misoprostol vaginal é um dos fatores que pode explicar o porquê de a via vaginal ser a mais efetiva para o aborto medicamente recomendado (TANG OS *et al*, 2007). A via vaginal leva também a um menor número de efeitos colaterais. As pesquisas desenvolvidas por FEITOSA *et al*, 2006, evidenciaram que 95% dos partos por via vaginal ocorreram dentro das primeiras 24 horas da indução, e a taxa de partos por via vaginal foi de 75%, sem efeitos deletérios para o binômio mãe-feto.

HEBRON
Fls 8553
Proc. Nº 023/2023
Ass

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O misoprostol é um análogo sintético da prostaglandina E1. Diferencia-se estruturalmente desta, de ocorrência natural, devido à presença do metil-éster em C-1, do grupo metil em C-16, em vez de C-15. O metil-éster em C-1 é responsável pelo aumento da potência antissecretória e duração de ação do misoprostol. O misoprostol, no fígado, sofre desesterificação, transformando-se no principal metabólito ativo - ácido misoprostol. Este exerce ação direta nos receptores das prostaglandinas e, atuando no colágeno cervical, **Prostokos** misoprostol provoca mudanças na sua estrutura físico-química, acarretando, como consequência, amolecimento, apagamento e maturação do colo uterino, favorecendo a sua dilatação, além de promover e estimular a contração miometrial.

Propriedades Farmacocinéticas

Estudos farmacocinéticos demonstram que a absorção e eliminação do misoprostol pelo organismo diferem quando a droga é administrada por via oral, sublingual ou vaginal.

Por via oral, os níveis séricos máximos são alcançados de 20 a 30 minutos após a ingestão da droga, restando baixos níveis detectáveis 4 horas após. Por via sublingual, o misoprostol alcança mais rapidamente o pico, ocorrendo maior biodisponibilidade sistêmica, medida pela Área Sob a Curva (AUC). No entanto, a concentração plasmática cai rapidamente.

Quando administrado por via vaginal, o pico máximo plasmático é alcançado em 40 a 60 minutos, devido à absorção mais retardada que pelas vias oral e sublingual, mantendo-se estável até 2 horas após a aplicação, seguindo-se lenta redução dos níveis séricos e encontrando-se, 4 horas após a administração, em 60 a 70% do pico máximo (maior Área Sob a Curva altamente significativa com $P<0.001$, representando a biodisponibilidade do misoprostol) e, em 6 horas, níveis ainda detectáveis. A vida média do misoprostol é de aproximadamente 30 minutos em quaisquer das vias utilizadas: oral, sublingual ou vaginal. Deste modo, a diferença na ação sobre a contratilidade uterina representa, mais provavelmente, a diferença no índice de absorção e metabolismo. Pela via vaginal, o primeiro passo no metabolismo hepático pode ser evitado mantendo-se os níveis plasmáticos elevados por um período mais prolongado. Esta estimulação prolongada do miométrio, induzida pelo misoprostol, redunda no aparecimento e manutenção das contrações uterinas.

Referências:

BISHOP CH. Pelvic scoring for elective induction. Obstet Gynecol; 1964; 24(2):266-268. / BYGDEMAN M. Pharmacokinetics of prostaglandins. Best Pract Research Clin Obstet Gynecol, 2003; 17(5):707-716. / GEMZELL-DANIELSSON K, *et al.* Studies on uterine contractility following mifepristone and various routes of misoprostol. Contraception, 2006; 74:31-35. / GOODMAN E GILMAN. As bases farmacológicas da terapêutica – Dados farmacocinéticos, 1996; 9ª ed. pg 1317. / KHAN RU, *et al.* Oral, rectal, and vaginal pharmacokinetics of misoprostol. Obstet Gynecol, 2004; 103(5) part 1:866-870. / WING DA, *et al.* A randomized comparison of oral and intravaginal misoprostol for labor induction. Obstet Gynecol, 2000; 95(6 pt 1):905-908. / ZIEMAN M., *et al.* Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. Obstet Gynecol, 1997; 90(1):88-92. / FEITOSA FEL *et al.* Nova formulação de misoprostol sublingual na indução do trabalho de parto. Rev Assoc Med Bras 2006; 52(4): 251-5. / FEITOSA, FEL. Misoprostol sublingual versus vaginal para indução do parto. São Paulo, 2005; 129p. Tese (Doutorado) Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2005. / MORAES FILHO, OB *et al.* Misoprostol sublingual versus vaginal para indução do parto a termo. Rev Bras Ginecol Obstet. 2005; 27(1): 24-3. / ARONSSON A *et al.* Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of administration. Human Reproduction, 2004; 19(1):81-84. / TANG OS *et al.* Pharmacokinetics
of different routes of administration of misoprostol. Human Reproduction, 2002; 17(2):332-336. / TANG OS *et al.* Misoprostol: Pharmacocinetics profile, effects on the uterus and side effects. Int J Gynecol Obst, 2007; 99:S160-S167. / PREUTTIPHAN S, HERABUTYA Y. A randomized comparison of vaginal misoprostol and dinoprostona for cervical priming in nuliparous women before operative hysteroscopy. Fertility and Steririty, 2006; 86(4):990-994. / FAÚNDES, A *et al.* Uso de misoprostol em obstetrícia e ginecologia. FLASOG - Federação Latino-Americana de Sociedades de Obstetrícia e Ginecologia, Segunda edição - Abril, 2007; 01-96. / DE LEÓN, RGP *et al.* Misoprostol for intrauterine fetal death.

HEBRON
Fls 8554
Proc. Nº 023/2023
Ass

Intern J Gynecol Obstet, 2007; 99:S190-S193. / GIMENEZ LC *et al.* Métodos de maduracion cervical: misoprostol como opcion terapeutica. Ver Posgr Via Cátedra Med, 2006, 157:7-12.

CONTRAINDICAÇÕES

- Cicatriz uterina;
- Cesárea anterior;
- Doença vascular cerebral;
- Doença coronariana;
- Ingestão prévia, num período de 4 horas, de anti-inflamatórios não esteroides. Hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para uso por homens. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez (categoria de risco D).

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Para indução do trabalho de parto, o intervalo entre a aplicação de uma dose de Prostokos e a seguinte não deve ser menor que 6 (seis) horas. Dada a farmacocinética do misoprostol de administração vaginal, descrita acima, intervalos menores que 6 horas levam à somação do efeito e podem provocar hiperestimulação uterina, polissistolia e sofrimento fetal. Havendo contratilidade uterina (duas ou mais contrações em 10 minutos), o misoprostol não deve ser utilizado.

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Segundo vários estudos clínicos, não há evidências de interações entre misoprostol e drogas que exerçam sua ação no coração, pulmão ou sistema nervoso central.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar **Prostokos** em temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, protegido da luz e da umidade. Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido.
Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Os comprimidos vaginais de **Prostokos** são de formato bicôncavo, ovalado, sem sulco, coloração branca, com impressão sulcada indicando o peso em microgramas (mcg).

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

POSOLOGIA E MODO DE USAR
ESTE MEDICAMENTO É DE USORESTRITO A HOSPITAIS.

A manipulação do **Prostokos** deve ser feita por especialista. Administrar o comprimido no fundo de saco vaginal ou a critério médico.

- Na indução do parto a termo ou próximo ao termo: utilizar a dose de 1 comprimido de **Prostokos** 25mcg de 6 em 6 horas.
- Nos casos em que esteja indicado interromper a gestação em torno das 30 semanas: a dose de 1 (um) comprimido de **Prostokos** 25mcg pode não ser suficiente e haver necessidade de se utilizar 2 (dois) comprimidos (50mcg) em uma só aplicação.

Fls 8555
Proc. Nº 023/2023
Ass

- Na indução de parto com feto morto antes das 30 semanas: já iniciar com 2 (dois) comprimidos de **Prostokos** 25mcg (total 50mcg); aguardar 6 horas e, caso não haja resposta, aumentar a dose para 4 (quatro) comprimidos de **Prostokos** 25mcg (total 100mcg) ou 1 (um) comprimido de **Prostokos** 100mcg.
- Nos casos de aborto legal: administrar 1 (um) comprimido de **Prostokos** 200mcg de 6 em 6 horas.

ALERTA: na indução do trabalho de parto, o intervalo entre uma dose de misoprostol e a seguinte não deve ser menor que 6 horas. Nunca aplique uma nova dose de misoprostol quando já existe contratilidade uterina (duas ou mais contrações em 10 minutos).

REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos secundários, descritos durante o uso do misoprostol e outras prostaglandinas, são: dor abdominal discreta na maioria dos pacientes, diarreia (dose-dependente), flatulência, náuseas, vômitos, fadiga, cefaleia, febre, calafrios, sangramento prolongado e abundante que depende da idade gestacional, sendo mais frequente na apresentação de 200mcg. Esses efeitos tendem a diminuir nas primeiras horas após a eliminação do feto, podendo se prolongar por 24 a 48 horas. Entretanto, a administração de dose tão baixa como a contida na apresentação (25mcg), e aplicada por via vaginal, é muito bem tolerada e raras vezes provoca os efeitos descritos acima.

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

SUPERDOSE

A dose tóxica de misoprostol em humanos não foi ainda determinada, quando utilizada a via vaginal. Entretanto, verificou-se que a administração de uma dose, por via oral, acima de 3.000mcg, poderá causar hipóxia e rabdomiólise.

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

M.S. 1.1557.0044.003-7 - **Prostokos 25mcg (50 comprimidos vaginais)**
M.S. 1.1557.0044.002-9 - **Prostokos 25mcg (100 comprimidos vaginais)**
M.S. 1.1557.0044.004-5 - **Prostokos 100mcg (50 comprimidos vaginais)**
M.S. 1.1557.0044.005-3 - **Prostokos 200mcg (50 comprimidos vaginais)**

Farm. Resp.: Marta Melissa Leite MaiaCRF-PE nº 2842

INFAN - INDÚSTRIA QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A.
Rod. BR 232 - Km 136 - Bairro Agamenon MagalhãesCaruaru-PE - CEP: 55.034-640
CNPJ 08.939.548/0001-03
Indústria Brasileira

Todas as marcas nesta bula são de propriedade do grupo de empresas Hebron.

Atendimento ao consumidor: 0800-724 2022

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em __/__/____.

RECICLÁVEL

HEBRON

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
				747933/14-6	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	Não aplicável	- Mudança do responsável técnico - Mudança nos dizeres Legais	VPS	- 25mcg com vag ct bl al plas inc x 50 - 25mcg com vag ct bl al plas inc x 100 - 100mcg com vag ct bl al plas inc x 50 - 200mcg com vag ct bl al plas inc x 50
			18/11/2014	1042027/14-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC60/12	Não aplicável	- Mudança de excipiente	VPS	- 25mcg com vag ct bl al plas inc x 50 - 25mcg com vag ct bl al plas inc x 100 - 100mcg com vag ct bl al plas inc x 50 - 200mcg com vag ct bl al plas inc x 50

Fls 8556
Proc. Nº 023/2023
Ass

			03/11/2015	0962965/15-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC60/12	Não aplicável	- Mudança de excipiente na apresentação 25mcg	VPS	- 25mcg com vag ct bl al plas inc x 50 - 25mcg com vag ct bl al plas inc x 100
		Notificação de alteração de texto de bula.	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	- Atualização nos dizeres legais	VPS	- 25mcg com vag ct bl al plas inc x 50 - 25mcg com vag ct bl al plas inc x 100 - 100mcg com vag ct bl al plas inc x 50 - 200mcg com vag ct bl al plas inc x 50

*VP = Versão Bula para o Paciente / VPS = Versão Bula para o Profissional de Saúde

Fls 8557
Proc. Nº 023/2023
Ass

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 8558
Proc. Nº 023/2023
Ass

Dimorf®

sulfato de morfina pentaidratado

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Solução injetável

0,1 mg/mL e 0,2 mg/mL

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 8559
Proc. Nº 023/2023
Ass

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Dimorf®

sulfato de morfina pentaidratado

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 5, 10 e 50 estojos esterilizados com 01 ampola de 1 mL de solução injetável 0,1 mg/mL.

Embalagens contendo 50 ampolas de 1 mL ou 50 estojos esterilizados com 01 ampola de 1 mL de solução injetável 0,2 mg/mL.

USO INTRAVENOSO, INTRATECAL E EPIDURAL

USO ADULTO

Composição:

Cada mL da solução injetável de 0,1 mg/mL contém:

sulfato de morfina pentaidratado..... 0,1 mg*

* equivalente à 0,09 mg de sulfato de morfina

veículo estéril q.s.p. .....1 mL

Excipientes: cloreto de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

Cada mL da solução injetável de 0,2 mg/mL contém:

sulfato de morfina pentaidratado..... 0,2 mg*

* equivalente à 0,18 mg de sulfato de morfina

veículo estéril q.s.p. .....1 mL

Excipientes: cloreto de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

O sulfato de morfina é um analgésico opioide forte, sistêmico, usado para o alívio da dor intensa. O uso de morfina para o alívio da dor deve ser reservado para as manifestações dolorosas mais graves, como no infarto do miocárdio, lesões graves ou dor crônica severa associada ao câncer terminal.

É indicado também no alívio da dor do parto, quando administrado pela via intratecal. Também é eficaz no controle da dor pós-operatória e na suplementação da anestesia geral, regional ou local.

Além da analgesia, o fármaco pode aliviar a ansiedade e reduzir o trabalho do ventrículo esquerdo, diminuindo a pressão pré-carga. A morfina é também usada no tratamento da dispneia associada à insuficiência ventricular esquerda aguda e edema pulmonar.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

8560
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Um estudo foi realizado com o objetivo de comparar fentanila e morfina quanto à analgesia e aos efeitos colaterais quando utilizadas em raquianestesia. Trinta e dois pacientes de ambos os sexos, com idades entre 18 e 75 anos, estado físico ASA I, II ou III, submetidos a procedimentos nos quais a raquianestesia era indicada, foram distribuídos em dois grupos: grupo F = fentanila (10 μg) e grupo M = morfina (50 μg), ambos associados a 12,5 mg de bupivacaína hiperbárica a 0,5%. Os pacientes foram avaliados 1; 6; 12 e 24 horas após o bloqueio, sendo indagados quanto a prurido, náusea/vômitos, sonolência, depressão respiratória, retenção urinária e início do aparecimento de dor. Analisando-se os resultados obtidos, conclui-se que a morfina ofereceu melhor qualidade ao procedimento anestésico por proporcionar maior tempo de analgesia, com efeitos colaterais não significativamente maiores que aqueles causados com o uso da fentanila.

	Grupo F (n = 16)	Grupo M (n = 16)	P
Prurido	1 (6,3%)	3 (18,8%)	0,60
Náusea e vômitos	0 (0%)	2 (12,5%)	0,48
Sonolência	5 (31,3%)	2 (12,5%)	0,39
Retenção urinária	2 (12,5%)	3 (18,8%)	1,00
Tempo de analgesia	7,18 ± 1,8	13,1 ± 6,5	0,02

Myasi M, Pinho I, Silva VCA, Moraes Jr AV. Estudo comparativo entre morfina e fentanil em raquianestesia: efeitos colaterais e dor pós-operatória. Rev Bras Anestesiol, 2002; 51 (Supl 29): CB016A

Foi realizado um estudo duplo-cego em 40 pacientes que se submeteram a cesariana eletiva, na qual morfina intratecal foi administrada juntamente com hidrocodona/acetaminofeno oral e outras medicações comumente utilizadas após cesariana. As pacientes receberam doses de morfina intratecal de acordo com o sucesso ou fracasso da analgesia. A primeira paciente recebeu uma dose de 200 mcg. Porque esta paciente se encaixou no critério de sucesso, a próxima paciente recebeu 175 mcg. As doses para cada paciente subsequente diminuíram 25 mcg em caso de sucesso da analgesia ou aumentaram 50 mcg em caso de fracasso. A dose máxima de morfina intratecal permitida foi de 500 mcg e a dose mínima de 0 mg. Os autores concluíram que doses baixas de morfina intratecal combinadas com outras medicações providenciaram alívio da dor, em menor período de tempo quando comparado com a analgesia controlada pelo paciente (148±61 vs. 150±57 min) e com custo de aquisição significativamente menor.

Gerancher JC, Floyd H, Eisenach J. Determination of an effective dose of intrathecal morphine for pain relief after cesarean delivery. Anesth Analg. 1999 Feb;88(2):346-51.

Em estudo duplo cego e randomizado, os autores avaliaram a qualidade da analgesia e a severidade dos efeitos colaterais da morfina administrada por via intratecal para analgesia pós-operatoria de cesareanas. As 100 parturientes selecionadas foram divididas em 5 grupos onde receberam baixa dose de bupivacaina pesada (7,5mg) em adição às seguintes doses de morfina: 0,0mg (grupo controle), 0,1, 0,2, 0,3 ou 0,4mg. Cada paciente recebeu ACP (analgesia controlada pelo paciente) de morfina intravenosa após a cirurgia para manejo da dor (resgate).

Fls 8561
Proc. Nº 023/2023
Ass

Como resultado, os autores encontraram que o consumo de morfina na ACP foi maior no grupo controle (0,0mg) em relação aos demais grupos; não houve diferença de consumo da morfina por via ACP IV entre os grupos 0,1 a 0,4mg, apesar do incremento das doses. Analisando os efeitos adversos, não houve diferença entre os grupos em relação a náusea e vômitos, mas o prurido aumentou proporcionalmente às doses administradas. Assim, os autores concluíram que a dose de 0,1mg de morfina intratecal proporciona analgesia satisfatória para o pós-operatório de cesareanas, sendo esta dose comparável com altas doses de morfina pela mesma via (0,4mg), porem, com significante redução do prurido.

Girgin NK, Gubert A, Turker G, Aksu H, Nevra G. Intratecal morphine in anesthesia for cesarean delivery: dose-response relationship for combinations flow-dose intratecal morphine and spinal bupivacaine. Journal of Clinical Anesthesia (2008) 20, 180-185.

Foram estudados 20 pacientes, estado físico ASA I a III, submetidos à cirurgia de tórax, ambos os sexos, que foram distribuídos em três grupos. Ao Grupo I, foi administrado por um cateter epidural, 2 mg de morfina 0,1% na indução de anestesia, após 12 horas e 24 horas do final da cirurgia. Ao Grupo II foi administrada morfina por via venosa em bomba de infusão precedida de bolus de 50 mcg/kg, durante 30 horas e ao grupo III, morfina via epidural na dose 0,5 mg na indução de anestesia, após 12 horas e 24 horas do final da cirurgia, associada com morfina venosa em bomba de infusão precedida de bolus de 25 mcg/kg, por 30 horas. A analgesia foi avaliada por escala de graduação numérica de 0 a 10 (0 ausência da dor e 10 dor insuportável).

Pela escala de graduação numérica ocorreu redução da dor no Grupo I, momento observado de 12 horas, persistindo a dor nos demais momentos. Nos Grupos II e III mostrou significante diminuição da dor a partir de 18 horas em relação aos valores iniciais e em relação ao Grupo I. Houve maior necessidade de analgesia complementar no Grupo I.

Observou-se melhor efeito analgésico com morfina venosa ou com associação de vias venosa e epidural utilizando-se menores doses de morfina. O uso de morfina por tais vias oferece um efetivo método de analgesia para o pós-operatório de cirurgia de tórax com menores efeitos depressores respiratórios e emetogênicos.

Fonseca NM, Mandim BLSM, Amorim CG; Analgesia Pós-Toracotomia com associação de Morfina por Via Peridural e Venosa; Rev Bras Anestesiol. 2002; 52(5); 549-561

Karaman e colaboradores realizaram um estudo prospectivo e randomizado como propósito de comparar a hemodinâmica perioperatória, a resposta ao estresse, dor pós-operatória e necessidade de opioides via analgesia controlada pelo paciente (ACP) em pacientes submetidos a histerectomia abdominal total com anestesia geral isolada ou combinada com morfina intratecal pré-operatória. Foram incluídas no estudo 24 mulheres eletivas para histerectomia abdominal, as quais foram alocadas em dois grupos; grupo controle e grupo da morfina. Pacientes do grupo da morfina receberam anestesia geral e 5 mcg/kg^{-1} de morfina intratecal antes da cirurgia; enquanto que pacientes do grupo controle receberam apenas anestesia geral. Em conclusão, a morfina intratecal combinada com anestesia geral melhorou a qualidade da analgesia pós-operatória, diminuiu o consumo de morfina via ACP e deprimiu a resposta sistêmica ao estresse em pacientes que passaram por histerectomia abdominal.

Fls 8562
Proc. Nº 023/2023
Ass

Karaman S, Kocabas S, Uyar M, Zincircioglu C, Firat V. Intrathecal morphine: effects on perioperative hemodynamics, postoperative analgesia, and stress response for total abdominal hysterectomy. Adv Ther. 2006 Mar-Apr;23(2):295-306.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A morfina exerce primariamente seus efeitos sobre o SNC e órgãos com musculatura lisa. Seus efeitos farmacológicos incluem analgesia, sonolência, euforia, redução de temperatura corporal (em baixas doses), depressão respiratória relacionada com a dose, interferência com a resposta adrenocortical ao stress (em altas doses), redução da resistência periférica com pequeno ou nenhum efeito sobre o coração e miose.

A morfina, como outros opioides, age como um agonista interagindo com sítios receptores estereoespecíficos e ligações saturadas no cérebro, medula espinhal e outros tecidos alterando processos que afetam tanto a percepção da dor como a resposta emocional a ela.

A depressão respiratória é consequência da reduzida resposta do centro respiratório ao dióxido de carbono. A ocorrência de emese é resultado da estimulação direta do quimioreceptor da zona do gatilho.

Embora não se tenham determinado completamente os sítios precisos ou os mecanismos de ação, as alterações na liberação de vários neurotransmissores dos nervos aferentes sensitivos aos estímulos da dor, podem ser responsáveis pelos efeitos analgésicos. Quando utilizadas como adjuvantes na anestesia, as ações analgésicas podem proporcionar proteção dose-relacionada contra as respostas hemodinâmicas ao estresse cirúrgico.

Foi proposta a existência de múltiplos subtipos de receptores opioides, cada um mediando vários efeitos terapêuticos e/ou reações adversas dos fármacos opioides. Estas ações dependem da afinidade de ligação pelo tipo de receptor e se sua ação é como um agonista pleno ou parcial ou se é inativo em cada tipo de receptor. Pelo menos dois tipos de receptores de opioides mediam a analgesia, os receptores mü e Kappa.

A morfina exerce sua atividade agonista primariamente no receptor mü, amplamente distribuído através do SNC, especialmente no sistema límbico (córtex frontal, córtex temporal, amígdala e hipocampo), tálamo, corpo estriado, hipotálamo e mesencéfalo assim como as lâminas I, II, IV e V do corno dorsal e na coluna vertebral. Os receptores Kappa estão localizados primariamente na coluna vertebral e no córtex cerebral.

Reflexos autônomos não são afetados pela morfina epidural ou intratecal. Outros mecanismos explicam a razão pela qual exerce efeitos espasmogênicos no trato gastrintestinal que resultam na diminuição da atividade peristáltica.

A demora em alcançar a analgesia após injeção epidural ou intratecal deve-se à sua pouca solubilidade lipídica e, portanto, sua característica hidrofílica explica a retenção no SNC e sua baixa liberação para a circulação sistêmica, com consequente efeito prolongado.

Aproximadamente 1/3 da morfina intravenosa liga-se a proteínas plasmáticas. A morfina livre é rapidamente redistribuída em tecidos parenquimatosos. A principal via metabólica ocorre por meio da conjugação com o ácido glicurônico no fígado. Possui meia-vida de eliminação de 2 a 3 horas que pode ser aumentada em pacientes geriátricos devido à diminuição do clearance.

A eliminação primária é essencialmente renal (85%), sendo que de 9% a 12% são excretados sem modificação. A eliminação secundária é de 7% a 10% por via biliar. A administração intratecal contorna as barreiras de difusão das meninges e, portanto, doses mais baixas de morfina produzem analgesia comparável aquela induzida pela via

Fls 8563
Proc. Nº 023/2023
Ass

epidural. Após a injeção em bolus de morfina intratecal, há uma fase de distribuição inicial rápida com duração de 15-30 minutos, e uma meia-vida no LCR de 42-136 min (média de 90 ± 16 min). Derivado de dados limitados, verifica-se que a disposição de morfina no LCR, de 15 minutos após administração intratecal no fim de um período de observação de seis horas, representa uma combinação das fases de distribuição e eliminação. As concentrações de morfina no LCR variam em média de 332 ± 137 ng / mL em 6 horas, após uma dose bolus de 0,3 mg de morfina. O volume aparente de distribuição de morfina no espaço intratecal é de cerca de 22 ± 8 mL.

As concentrações para atingir o pico plasmático, no entanto, são semelhantes (5-10 min) após a administração de morfina em bolus epidural ou intratecal. As concentrações máximas de morfina no plasma após 0,3 mg de morfina intratecal variam de <1 a 7,8 ng/mL. A concentração mínima analgésica de morfina no plasma durante analgesia controlada pelo paciente (ACP) foi reportado como 20-40 ng/mL, sugerindo que qualquer contribuição analgésica de redistribuição sistêmica seria mínima após os primeiros 30-60 minutos com a administração epidural e virtualmente ausentes com administração intratecal de morfina.

O efeito ocorre dentro de 15 a 60 minutos após a injeção epidural ou intratecal e a analgesia dura até 24 horas. Devido a esta longa duração, a manutenção do controle da dor pode ser conseguida com baixas doses diárias.

Por via intravenosa o pico do efeito analgésico é obtido aos 20 minutos e a duração da ação analgésica é de 4 a 5 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DIMORF® está contraindicado naquelas condições médicas que impedem a administração de opioides pela via intravenosa, em pacientes com alergia à morfina e outros opioides, asma brônquica aguda, obstrução das vias aéreas superiores, insuficiência ou depressão respiratória, estados convulsivos, arritmias cardíacas, coma ou alteração do estado de consciência, estado de choque, aumento da pressão intracraniana ou cerebroespinhal, tumor cerebral, íleo paralítico, obstrução intestinal, alcoolismo agudo e *delirium tremens.*

A administração de morfina por via epidural ou intratecal está contraindicada na presença de infecção no local da injeção, terapia anticoagulante, diátese hemorrágica, corticosteroides administrados pela via parenteral dentro de um período de uma a duas semanas, ou condição médica que contraindique a técnica epidural ou intratecal.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A associação de medicamentos opioides com benzodiazepínicos ou outros depressores do SNC deve ser limitada apenas para os pacientes que possuem opções de tratamento alternativo inadequadas. Se estes medicamentos são prescritos concomitantemente, limitar as doses e duração de cada fármaco ao mínimo possível para alcançar o efeito clínico desejado. Os pacientes devem ser alertados quanto aos riscos de dificuldade ou diminuição da respiração e/ou sedação, e dos sinais e sintomas associados. Evitar a prescrição de medicamentos opioides para pacientes que tomam benzodiazepinicos ou outros depressores do SNC, incluindo o álcool.

Fls 8564
Proc. Nº 023/2023
Ass

Pacientes ambulatoriais devem ser avisados de que a morfina reduz as habilidades físicas ou mentais necessárias para certas atividades que requerem atenção e alerta.

A administração de sulfato de morfina deve ser limitada a profissionais treinados no controle de depressão respiratória, habituados a técnica de administração intratecal ou epidural e ao manejo de suas complicações. Antes de qualquer administração de morfina intratecal e epidural, o médico deve estar familiarizado com as condições do paciente (como infecção no local da injeção, diátese hemorrágica, terapia anticoagulante, etc.) que exigem uma avaliação especial do benefício em relação ao risco.
Nos ambientes onde o sulfato de morfina for administrado deve haver equipamento de ressuscitação, oxigênio, naloxona injetável e outros fármacos ressuscitadores. Quando a via de administração intratecal ou epidural é empregada, o paciente deve ficar sob observação por pessoal técnico especializado e com acesso a equipamentos de ressuscitação, por no mínimo 24 horas. Foi relatada depressão respiratória grave, até 24 horas após administração intratecal ou epidural.

É recomendado que a administração de DIMORF® solução injetável pela via intratecal ou epidural seja limitado a área lombar. O uso intratecal tem sido associado com uma maior incidência de depressão respiratória do que o uso epidural.

A administração intravenosa deve ser feita por injeção intravenosa lenta, de preferência sob a forma de uma solução diluída. Injeção intravenosa rápida de morfina e outros analgésicos narcóticos aumentam a incidência de reações adversas, depressão respiratória grave, hipotensão arterial, apnéia, colapso circulatório periférico, parada cardíaca e reações anafiláticas. Estas preparações não devem ser administradas por via IV a menos que um antagonista narcótico e instalações para a respiração assistida ou controlada estejam disponíveis para uso imediato. Quando administrado especialmente por via IV, o paciente deve estar deitado. Cuidado ao injetar por via intramuscular em áreas refrigeradas ou em pacientes com hipotensão ou choque, uma vez que a perfusão diminuída pode impedir a absorção completa. Se repetidas injeções são administradas, uma quantidade excessiva pode ser absorvida se a circulação normal for restabelecida.

Dependência

A morfina pode causar dependência física ou psíquica.
A dependência física é um estado de adaptação que se manifesta por uma síndrome de abstinência específica que pode ser produzida pela interrupção abrupta, redução rápida da dose, diminuindo o nível sanguíneo da droga e/ou administração de um antagonista.
A abstinência do opioide ou síndrome de abstinência é caracterizada por alguns ou todos os seguintes sintomas: inquietação, lacrimejamento, rinorréia, bocejos, sudorese, tremores, piloereção, mialgia, midríase, irritabilidade, ansiedade, dores nas costas, dor nas articulações, fraqueza, cólicas abdominais, insônia, náuseas, anorexia, vômitos, diarreia ou aumento da pressão arterial, frequência respiratória, ou frequência cardíaca.

Fls 8565
Proc. Nº 023/2023
Ass

Evitar o uso de analgésicos agonista/antagonista mistos (ex: pentazocina, nalbufina e butorfanol) ou agonista parcial (buprenorfina) em pacientes que receberam ou estão recebendo tratamento com opioide, incluindo sulfato de morfina. Nesses pacientes, os analgésicos agonista/antagonista mistos e agonistas parciais podem reduzir o efeito analgésico e /ou precipitar sintomas de abstinência.

Uso indevido, abuso e uso recreativo

O sulfato de morfina é uma substância controlada procurada por usuários de drogas e pessoas com distúrbios viciosos. Seu uso recreativo é um ato sujeito a sanção penal.

Pode ocorrer abuso do sulfato de morfina por inalar ou injetar o produto. Estas práticas podem resultar em superdose e morte. Riscos são maiores em pacientes com histórico familiar de abuso de substâncias (incluindo drogas ou dependência de álcool) ou doença mental (ex: depressão).

Preocupações sobre abuso, dependência, e o uso recreativo não devem impedir o manejo correto da dor. Os profissionais de saúde devem obter informações sobre como prevenir e detectar o abuso ou uso recreativo deste fármaco.

DIMORF® solução injetável 0,1 e 0,2 mg/mL é destinado para uso intratecal, epidural e intravenoso. Abuso de sulfato de morfina representa um risco de superdose e morte. O risco é aumentado com o uso concomitante de álcool e outras substâncias.

Tolerância e Atividade Mioclônica

Em alguns casos de analgesia prolongada, os pacientes podem manifestar um aumento da necessidade de morfina neuroaxial, o que pode causar problemas relacionados a absorção sistêmica e perigos de doses altas; estes pacientes podem se beneficiar da hospitalização e desintoxicação. Dois casos de espasmos mioclônicos das extremidades inferiores foram relatados em pacientes que receberam mais de 20 mg/dia de morfina intratecal. Após a desintoxicação, pode ser possível reiniciar o tratamento com doses mais baixas e, alguns pacientes obtiveram sucesso na transição de morfina epidural contínua para morfina intratecal contínua. Desintoxicação repetida pode ser indicada posteriormente. A dose máxima diária deve ser individualizada para cada paciente.

Interação com álcool, outros depressores do sistema nervoso central e drogas de abuso

A morfina pode ter efeitos aditivos quando usada simultaneamente com outros analgésicos opioides, anestésicos gerais, fenotiazinas, outros tranquilizantes, hipnóticos-sedativos, antidepressivos tricíclios e outros depressores do SNC como o álcool e drogas ilícitas. Em pacientes que fazem o uso de depressores do SNC, a morfina deve ser usada com cautela e em doses reduzidas. Pode ocorrer depressão respiratória, hipotensão e sedação profunda, coma e morte. O uso de neurolépticos em conjunto com morfina intratecal ou epidural pode aumentar o risco de depressão respiratória.

Carcinogenicidade

Não foram conduzidos estudos em animais que demonstrem a potencial carcinogenicidade da morfina.

Mutagenicidade

Fls 8566
Proc. Nº 023/2023
Ass

Não há estudos formais para avaliar o potencial mutagênico da morfina. Na literatura publicada, a morfina foi mutagênica *in vitro*, aumentando a fragmentação do DNA em células T humanas. A morfina foi mutagênica no ensaio de micronúcleos *in vivo* de camundongos e teve resultado positivo para a indução de aberrações cromossômicas em espermátides de camundongos e linfócitos murinos.

Diminuição da Fertilidade

Não foram realizados estudos formais para avaliar o potencial de morfina na diminuição da fertilidade.

Vários estudos não clínicos da literatura demonstraram efeitos adversos sobre a fertilidade masculina no rato devido a exposição à morfina, incluindo a redução das gravidezes totais, maior incidência de pseudogravidezes, e redução nos locais de implantação. Estudos da literatura também relataram alterações nos níveis hormonais (ex: testosterona, hormônio luteinizante, corticosterona) após o tratamento com morfina.

Efeitos Teratogênicos

Não foram conduzidos estudos para avaliar os efeitos teratogênicos da morfina em animais. Também não se sabe se a morfina pode causar danos fetais quando administrada a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutiva.

O sulfato de morfina não é teratogênico em ratos com 35 mg/kg/dia (35 vezes a dose humana usual), mas resultou em um aumento na mortalidade dos filhotes e retardou o crescimento em doses maiores que 10 mg/kg/dia (10 vezes a dose humana usual).

Vários relatos da literatura indicam que a morfina administrada pela via subcutânea durante o período gestacional em camundongos e hamsters produziu anormalidades neurológicas, tissulares e esqueléticas.

O sulfato de morfina deve ser administrado em pacientes grávidas somente se a necessidade de analgesia por opioides claramente ultrapassar os riscos potenciais ao feto.

Trabalho de Parto e Parto

Opioides atravessam a placenta e podem produzir depressão respiratória e efeitos psico-fisiológicos em recém-nascidos.

A morfina intratecal e epidural passam prontamente para a circulação fetal e podem resultar em depressão respiratória do recém-nascido. Deve-se observar atentamente recém-nascidos cujas mães receberam analgésicos opiaceos durante o parto, em relação aos sinais de depressão respiratória. Para a reversão de depressão respiratória induzida por opioides no recém-nascido, é recomendável ter disponível um antagonista opioide como a naloxona. Estudos clínicos controlados mostraram que a administração epidural tem pouco ou nenhum efeito sobre o alívio da dor do parto.

No entanto, estudos sugerem que na maioria dos casos a morfina pela via intratecal proporciona adequado alívio da dor, com pouco efeito sobre a duração da primeira fase de trabalho de parto. Uma infusão intravenosa contínua de naloxona, 0,6 mg / hora, durante 24 horas após a injeção intratecal pode ser administrada para reduzir a incidência de potenciais efeitos adversos.

Amamentação

Fls 8567
Proc. Nº 023/2023
Ass

A morfina é excretada no leite humano. Devido ao potencial do sulfato de morfina causar reações adversas graves em lactentes, incluindo depressão respiratória, sedação e, possivelmente, sintomas de abstinência, deve haver muito cuidado na administração e descontinuação do fármaco a pacientes que estejam amamentando.

Síndrome de Abstinência Neonatal

Os recém-nascidos de mães que receberam morfina cronicamente podem apresentar síndrome de abstinência neonatal. Se o uso de opioides for necessário por um período prolongado em gestantes, estas devem ser alertadas sobre o risco de síndrome de abstinência neonatal e deve-se garantir que o tratamento adequado esteja disponível. Manifestações desta síndrome incluem irritabilidade, hiperatividade, padrão de sono anormal, choro estridente, tremor, vómitos, diarreia, perda de peso, e incapacidade de ganhar peso. O tempo e a quantidade de última dose ingerida pela mãe e a taxa de eliminação do fármaco do recém-nascido pode afetar o início de ação, duração, e a gravidade da desordem. Quando ocorrem sintomas graves, a intervenção farmacológica pode ser necessária.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Uso em Idosos

Os efeitos farmacodinâmicos do sulfato de morfina utilizados no neuroeixo em idosos são mais variados que na população jovem. Os pacientes terão ampla variedade na dose inicial efetiva, no desenvolvimento de tolerância e na frequência e magnitude dos efeitos adversos associados conforme o aumento da dose. As doses iniciais devem estar baseadas na cuidadosa determinação clínica da dose eficaz, após se proceder à avaliação sobre a idade do paciente, enfermidade e habilidade em eliminar o fármaco, particularmente em pacientes recebendo sulfato de morfina epidural.

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia em crianças com menos de 18 anos de idade ainda não foram definitivamente estabelecidas.

Gênero

Embora haja evidência na literatura de maior consumo de sulfato de morfina pós-operatória nos homens em comparação com as mulheres, diferenças clinicamente significativas nos resultados analgésicos e parâmetros farmacocinéticos não foram consistentemente demonstradas.

Alguns estudos mostraram um aumento da sensibilidade aos efeitos adversos de sulfato de morfina, incluindo depressão respiratória, em mulheres em comparação com homens.

Pacientes com Risco Especial

A morfina deve ser administrada com precaução e a dose inicial deve ser reduzida em pacientes idosos ou debilitados e naqueles com graves danos na função hepática ou renal, hipotireoidismo, doença de Addison, hipertrofia prostática ou estreitamento uretral. Administrar sulfato de morfina com cautela em pacientes com incapacidade de deglutição, depressão do SNC, psicose tóxica, alcoolismo agudo e delirium tremens.

Fls 8568
Proc. Nº 023/2023
Ass.

O sulfato de morfina pode agravar convulsões em pacientes com distúrbios convulsivos, e pode induzir ou agravar as crises em alguns aspectos clínicos. Monitorar os pacientes com histórico de distúrbios convulsivos para o controle das crises durante tratamento com sulfato de morfina.
Mantenha a solução injetável de sulfato de morfina fora do alcance das crianças. Em caso de ingestão acidental, procurar ajuda médica emergencial imediatamente.

Pressão Intracraniana Elevada ou Trauma Craniano
O sulfato de morfina deve ser usado com extrema cautela em pacientes com enxaqueca ou pressão intracraniana elevada. Nestes pacientes, os possíveis efeitos depressores respiratórios de sulfato de morfina e seu potencial para elevar a pressão do líquido cefalorraquidiano (resultante da vasodilatação seguida de retenção de CO_2) podem ser acentuadamente exagerados. Também podem ocorrer variações pupilares (miose). Alterações da pupila causadas pela morfina podem mascarar a existência, extensão e curso de uma patologia intracraniana. Os médicos devem ter em mente a possibilidade das reações adversas causadas pelos opioides quando se verificar o estado mental alterado ou movimentos anormais em pacientes recebendo este tipo de tratamento.

Insuficiência Renal ou Hepática
A meia-vida de eliminação do sulfato de morfina pode ser prolongada nos pacientes com taxas metabólicas reduzidas e/ou com insuficiência hepática ou renal. Portanto, extremo cuidado deve ser dado quando se administra morfina via intratecal ou epidural à pacientes nessas condições, visto que os altos níveis de sulfato de morfina sanguínea, devido à redução do clearance, podem levar alguns dias para diminuir.

Cirurgia ou Doença do Trato Biliar/Pancreático
Como uma quantidade significante de sulfato de morfina é liberada na circulação sistêmica pela administração neuroaxial, a hipertonicidade da musculatura lisa pode resultar em cólica biliar, dificuldade para urinar e possível retenção urinária, deve-se considerar os riscos inerentes ao cateterismo uretral, (ex: sepse), quando a administração intratecal é considerada, especialmente no período perioperatório.

Desordens do sistema urinário
O início da analgesia opioide neuroaxial está frequentemente associado com distúrbios de micção, especialmente em homens com hipertrofia prostática. São fundamentais o reconhecimento precoce da dificuldade de micção e a intervenção imediata nos casos de retenção urinária.

Depressão Respiratória
A depressão respiratória é a reação adversa de principal risco do uso de sulfato de morfina. Deve ser usado com extrema precaução em idosos ou pacientes debilitados e em pessoas que sofrem de doenças acompanhadas de hipoxia, hipercapnia, ou obstrução das vias aéreas superiores, doença pulmonar obstrutiva crônica, crise aguda de asma ou cor pulmonale e em doentes que tem uma reserva respiratória substancialmente diminuída (por exemplo, cifoescoliose grave), ou depressão respiratória pré-existente. Nestes pacientes, até doses terapêuticas moderadas podem diminuir significativamente a ventilação pulmonar.

Fls 8569
Proc. Nº 023/2023
Ass

A depressão respiratória, se não imediatamente reconhecida e tratada, pode levar à parada respiratória e morte. O tratamento pode incluir observação atenta, medidas de suporte e uso de antagonistas opiáceos, dependendo do estado clínico do paciente.

Nos pacientes de risco, deve-se considerar o uso de analgésicos não-opióides como alternativa, e utilizar sulfato de morfina somente sob supervisão médica e na menor dose eficaz. Para reduzir o risco de depressão respiratória, é essencial que seja administrado a dose adequada e haja titulação do sulfato de morfina.

A ingestão acidental de até mesmo uma dose de sulfato de morfina, especialmente por crianças, pode resultar em depressão respiratória e morte devido a uma superdose.

Efeito Hipotensivo

A administração de morfina pode resultar em hipotensão grave incluindo hipotensão ortostática e síncope em pacientes ambulatoriais e em pacientes que tenham alteração da pressão arterial, pela depleção do volume sanguíneo ou administração conjunta de fármacos como fenotiazinas ou certos anestésicos. Evitar o uso de sulfato de morfina em pacientes com choque circulatório.

Insuficiência Adrenal

Casos de insuficiência adrenal foram relatados com o uso de opioides, mais frequentemente com mais de um 1 mês de uso. A presença de insuficiência adrenal pode incluir sintomas não específicos e sinais, incluindo náuseas, vómitos, anorexia, fadiga, fraqueza, tonturas e pressão arterial baixa. Se a insuficiência adrenal é suspeita, confirmar o diagnóstico com os testes de diagnóstico o mais rapidamente possível. Se a insuficiência adrenal é diagnosticada, tratar com corticosteroides. Descontinuar o opioide para permitir que a função adrenal se recupere e continuar o tratamento com corticosteroides até que a função adrenal esteja recuperada. Não há nenhum opioide específico que é mais provável de ser associado com insuficiência adrenal.

Efeitos Gastrointestinais

Sulfato de morfina é contraindicado em pacientes com íleo paralítico ou com outra obstrução gastrointestinal. Monitorar pacientes com doença do trato biliar, incluindo pancreatite aguda, por agravamento dos sintomas. A administração de morfina ou outros opioides podem mascarar o diagnóstico ou curso clínico em pacientes com condições agudas abdominais.

Efeito ao dirigir veículos e operar máquinas

O sulfato de morfina pode prejudicar as habilidades mentais e/ou físicas necessárias para realizar atividades potencialmente perigosas, como dirigir veículos ou operar máquinas.

Feocromocitoma

A morfina e outros opioides podem induzir a liberação de histamina endógena e, desse modo, estimular a liberação de catecolamina tornando-os inadequados para pacientes com feocromocitoma.

Fls 8570
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Depressores do SNC: a morfina deve ser administrada com cautela em pacientes que recebem concomitantemente medicamentos inibidores do SNC (sedativos, hipnóticos, anestésicos em geral, antieméticos, fenotiazídicos, outros tranquilizantes e álcool) devido ao risco de depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda ou coma.

Relaxantes Musculares: a morfina pode potencializar a ação do bloqueio neuromuscular dos relaxantes e levar a um certo grau de depressão respiratória.

Analgésicos Opioides Agonistas / Antagonistas: analgésicos agonistas/antagonistas (por exemplo, nalbufina) devem ser administrados com cautela em pacientes que estão em tratamento com analgésicos opioides agonistas como a morfina.
Nesta situação a associação de analgésicos agonistas/antagonistas pode reduzir o efeito analgésico da morfina e desencadear sintomas de abstinência nestes pacientes.

Inibidores da Monoamino-oxidase (IMAO): a morfina não deve ser administrada em pacientes que fazem uso de inibidores da MAO. Nestes casos recomenda-se suspender o tratamento por pelo menos 14 dias devido à possibilidade de potencialização de efeitos do opioide como ansiedade, confusão mental, depressão respiratória e coma.

Cimetidina: em relato isolado, a administração concomitante de sulfato de morfina e cimetidina causou apneia, confusão, e espasmo muscular. Os pacientes devem ser monitorados em relação ao aumento da depressão respiratória e depressão do SNC.

Diuréticos: a morfina pode reduzir a eficácia dos diuréticos pela indução da liberação de hormônios antidiuréticos. Morfina pode levar à retenção urinária por espasmo do esfíncter da bexiga em homens com prostatismo.

Antibióticos: há algumas evidências de que a capacidade indutora enzimática da rifampicina pode reduzir as concentrações séricas de morfina e diminuir seu efeito analgésico; indução das enzimas responsáveis pela conversão de morfina para o metabólito ativo glicuronato não pareceu ocorrer.

Benzodiazepínicos: efeito sedativo aditivo pode ser esperado entre os analgésicos opioides e benzodiazepínicos. Este efeito aditivo tem sido relatado quando há associação de morfina e midazolam.

Fls 8571
Proc. Nº 023/2023
Ass

Cisaprida: tem sido relatado aumento da concentração de morfina no plasma quando há administração concomitante de cisaprida por via oral.

Metoclopramida: a metoclopramida potencializa a depressão do SNC causada pela morfina. O efeito da metoclopramida sobre a motilidade gástrica é reduzido pela morfina.

Antidepressivos tricíclicos: quando administrados a pacientes com câncer, em uso de solução oral de morfina, a clomipramida e a amitriptilina aumentaram significativamente a disponibilidade de morfina no plasma. Nota-se, entretanto, que a potencialização dos efeitos analgésicos da morfina por esses fármacos pode ser atribuída apenas pelo aumento da biodisponibilidade da morfina. A dose de tricíclicos a ser utilizada concomitantemente com morfina, em tratamento da dor de câncer, é melhor estipulada pela avaliação clínica do que por dados farmacocinéticos.

Fármacos serotoninérgicos: o uso concomitante de opioides com outros fármacos que afetam o sistema neurotransmissor serotoninérgico, como os inibidores da recaptação da serotonina (ISRS), inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs), antidepressivos tricíclicos (ADTs), triptanos, antagonistas dos receptores 5-HT3, fármacos que afetam o sistema neurotransmissor de serotonina (por exemplo, mirtazapina, trazodona, tramadol), e inibidores da monoamina oxidase, resultou na síndrome serotoninérgica.

Anticolinérgicos: anticolinérgicos ou outros medicamentos com atividade anticolinérgica, quando usados concomitantemente com analgésicos opiáceos podem resultar num risco aumentado de retenção urinária e / ou constipação grave, o que pode levar a íleo paralítico.

Inibidores da Glicoproteína P: inibidores da glicoproteína P (por exemplo, quinidina) podem aumentar a absorção / exposição de sulfato de morfina em cerca de duas vezes. Portanto, tenha cuidado quando o sulfato de morfina for co-administrado com inibidores da glicoproteína P.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Deve ser mantido em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C, protegido da luz.

Não deve ser congelado e nem autoclavado.

O medicamento tem validade de 24 meses após a data de fabricação.

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

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

Características físicas e organolépticas:

DIMORF® é uma solução límpida, essencialmente livre de partículas visíveis, incolor a levemente amarelada.

Fls 8572
Proc. Nº 023/2023
Ass

consistentes com isquemia dentro das 24 horas. Os pacientes deveriam apresentar alterações eletrocardiográficas compatíveis com nova isquemia (sem elevação do segmento ST) ou enzimas cardíacas elevadas ou troponina I ou T pelo menos duas vezes acima do limite normal.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fls 8573
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

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

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

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

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

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

Este estudo aberto, randomizado e patrocinado pelo investigador incluiu pacientes com SCA que necessitaram de Intervenção Coronária Percutânea (ICP). Pacientes utilizando aspirina e um bloqueador $P2Y_{12}$ mais potente e sem eventos adversos em um mês foram designados a trocar a dose fixa de aspirina por clopidogrel (descalonamento de agentes inibidores P2Y12 na Síndrome Coronária Aguda) ou a continuação de seu esquema medicamentoso (descalonamento de agentes inibidores P2Y12 na Síndrome Coronária Aguda inalterado).

No total, 645 dos 646 pacientes com STEMI (infarto do miocárdio com elevação do segmento ST) ou NSTEMI (infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST) ou angina instável foram analisados (descalonamento de agentes inibidores P2Y12 na Síndrome Coronária Aguda (n = 322); descalonamento de agentes inibidores P2Y12 na Síndrome Coronária Aguda inalterado (n = 323)). Foi realizado acompanhamento por 1 ano com 316 pacientes (98,1%) no grupo descalonamento de agentes inibidores P2Y12 na Síndrome Coronária Aguda, e 318 pacientes (98,5%) no grupo descalonamento de agentes inibidores P2Y12 na Síndrome Coronária Aguda inalterado. A mediana de acompanhamento para ambos os grupos foi de 359 dias. As características da coorte estudada foram semelhantes nos dois grupos.

O desfecho primário, um composto de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral, revascularização urgente e BARC (Bleeding Academic Research Consortium) sangramento ≥ 2 em 1 ano pós SCA, ocorreu em 43 pacientes (13,4%) no grupo descalonamento de agentes inibidores P2Y12 na Síndrome Coronária Aguda e em 85 pacientes (26,3%) no grupo descalonamento de agentes inibidores P2Y12 na Síndrome Coronária Aguda inalterado ($p < 0,01$). Esta diferença estatisticamente significativa foi principalmente causada por menos eventos de sangramento, sem diferença relatada em desfechos isquêmicos ($p = 0,36$), enquanto BARC sangramento ≥ 2 ocorreu com menos frequência no grupo com descalonamento de agentes inibidores P2Y12 na Síndrome Coronária Aguda (4,0%) versus 14,9% no grupo descalonamento de agentes inibidores P2Y12 na Síndrome Coronária Aguda inalterado ($p < 0,01$). Os eventos de

Fls 8574
Proc. Nº 023/2023
Ass

sangramento definidos como todos os BARC ocorreram em 30 pacientes (9,3%) no grupo descalonamento de agentes inibidores P2Y12 na Síndrome Coronária Aguda e em 76 pacientes (23,5%) no grupo descalonamento de agentes inibidores P2Y12 na Síndrome Coronária Aguda inalterado (p <0,01).

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

O estudo aberto, randomizado e patrocinado pelo investigador incluiu 2.610 pacientes com SCA positivos para biomarcadores após Intervenção Coronária Percutânea (ICP) bem-sucedida. Os pacientes foram randomizados para receber prasugrel 5 ou 10 mg/dia (Dias 0-14) (n = 1309), ou prasugrel 5 ou 10 mg/dia (Dias 0-7), em seguida, de-escalated para clopidogrel 75 mg/dia (Dias 8-14) (n = 1309), em combinação com AAS (< 100mg/dia). No dia 14, foi realizado o teste da função plaquetária. Os pacientes apenas com prasugrel continuaram com prasugrel durante 11,5 meses.

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

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

Fibrilação atrial

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

O estudo ACTIVE-W demonstrou que o tratamento com AVK foi mais efetivo que com clopidogrel e AAS.

O estudo ACTIVE-A (N=7.554) foi multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo e comparou clopidogrel 75mg/dia + AAS (N=3.772) a placebo + AAS (N=3.782).

A dose recomendada para o AAS foi 75 a 100mg/dia. Os pacientes foram tratados por até 5 anos.

Os pacientes randomizados no programa ACTIVE foram aqueles que apresentavam fibrilação atrial (FA) documentada, (FA permanente ou pelo menos dois episódios de FA intermitente nos últimos 6 meses), e tinham pelo menos um dos seguintes fatores de risco: idade maior ou igual a 75 anos ou idade de 55 a 74 anos e diabetes *mellitus* necessitando de medicamento, ou IM previamente documentado ou doença arterial coronária documentada; hipertensão sistêmica tratada; acidente vascular cerebral (AVC) anterior, ataque isquêmico transitório (AIT), ou embolia sistêmica fora do sistema

Fls 8575
Proc. Nº 023/2023
Ass

nervoso central; disfunção ventricular esquerda com fração de ejeção do ventrículo esquerdo <45%; ou doença vascular periférica documentada. O escore médio CHADS2 foi 2,0 (faixa 0-6).

Setenta e três por cento (73%) dos pacientes inscritos no estudo ACTIVE-A estavam impossibilitados de usar AVK por determinação médica, incapacidade de cumprir com o monitoramento pela RNI (razão normalizada internacional), predisposição a queda ou trauma encefálico ou risco específico de hemorragia; para 26% dos pacientes, a decisão médica foi baseada na recusa dos pacientes em usar AVK.

A população estudada incluiu 41,8% de mulheres. A idade média foi 71 anos, 41,6% dos pacientes tinham ≥75 anos. Um total de 23,0% dos pacientes recebeu antiarrítmicos, 52,1% betabloqueadores, 54,6% inibidores da ECA e 25,4% estatinas.

O número de pacientes que atingiram o desfecho primário (tempo para primeira ocorrência de AVC, IM, embolismo sistêmico fora do sistema nervoso central ou morte vascular) foi de 832 (22,1%) no grupo tratado com clopidogrel + AAS e 924 (24,4%) no grupo placebo + AAS.

O benefício de clopidogrel + AAS foi notado logo de início e mantido durante todo o período do estudo que durou 5 anos; a taxa de eventos primários foi consistentemente mais baixa no grupo clopidogrel + AAS comparado com o grupo placebo + AAS.

A redução no risco de eventos vasculares importantes no grupo tratado com clopidogrel + AAS foi devida principalmente a grande redução na incidência de AVC. Os AVCs ocorreram em 296 (7,8%) pacientes recebendo clopidogrel + AAS e 408 (10,8%) pacientes recebendo placebo + AAS.

A taxa de AVC isquêmico foi significativamente mais baixa no grupo clopidogrel + AAS que no grupo placebo + AAS (6,2% *vs*.9,1%; redução do risco relativo, 32,4%; IC 95%, 20,2% a 42,7%).

O risco de AVC de qualquer gravidade foi reduzido com o uso de clopidogrel + AAS. Além disso, 46 menos AVC não-incapacitantes e 69 menos AVCs incapacitantes ou fatais foram reportados com clopidogrel + AAS em comparação com placebo + AAS.

Houve uma tendência de redução nas taxas de IM no grupo tratado com clopidogrel + AAS (redução do risco relativo), 21,9%; IC 95%, -3% a 40,7%; p=0,08). As taxas de embolismo sistêmico fora do sistema nervoso central e mortes por causas vasculares foram similares entre os dois grupos.

A eficácia do clopidogrel + AAS foi notada logo de início e mantida durante todo o período do estudo que durou 5 anos; a taxa de AVC foi consistentemente mais baixa no grupo clopidogrel + AAS comparado com o grupo placebo + AAS.

O clopidogrel + AAS reduziu o número total de dias de hospitalização por causas cardiovasculares. O número total de dias de hospitalização por causas cardiovasculares foi 30.276 para clopidogrel + AAS e 34.813 para placebo + AAS.

O efeito de clopidogrel + AAS para o desfecho primário (isto é, eventos vasculares importantes) e AVC foi consistente em todos os subgrupos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

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

Fls 8576
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O clopidogrel é um pró-fármaco, e um de seus metabólitos é inibidor da agregação plaquetária. O clopidogrel deve ser metabolizado pelas enzimas do citocromo P-450 para produzir o metabólito ativo que inibe a agregação plaquetária. O metabólito ativo de clopidogrel inibe, seletivamente, a ligação da adenosina difosfato (ADP) ao seu receptor plaquetário P2Y12e, subsequente, ativação do complexo glicoproteico GPIIb/IIIa mediado por ADP, e portanto, inibição da agregação plaquetária. Devido à ligação irreversível, as plaquetas expostas estão com suas vidas úteis afetadas (aproximadamente 7-10dias) e a recuperação da função plaquetária normal ocorre a uma taxa consistente da movimentação plaquetária. A agregação plaquetária induzida por agonistas, exceto por ADP, também é inibida pelo bloqueio da amplificação da ativação plaquetária por liberação de ADP.

Nem todos os pacientes terão inibição plaquetária adequada uma vez que o metabólito ativo é formado pelas enzimas do citocromo P-450, sendo algumas destas enzimas polimórficas ou sujeitas à inibição por outras drogas.

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

Fls 8577
Proc. Nº 023/2023
Ass

Farmacocinética

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

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

Metabolismo: o clopidogrel é extensivamente metabolizado pelo fígado. O clopidogrel é metabolizado por duas vias metabólicas principais: uma mediada pelas esterases conduzindo à hidrólise em seus derivados de ácido carboxílico inativos (85% do metabólito circulante), e outra mediada pelos múltiplos citocromos P-450.O clopidogrel é primeiramente metabolizado a um metabólito intermediário: 2-oxo-clopidogrel. O metabolismo subsequente do metabólito intermediário 2-oxo-clopidogrel resulta na formação de metabólito ativo, um tiol derivado de clopidogrel. O metabólito ativo é formado principalmente pelo CYP2C19 com contribuições de várias outras enzimas CYP, incluindo CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4. O metabólito ativo tiol liga-se rápida e irreversivelmente ao receptor plaquetário, consequentemente inibindo a agregação plaquetária.

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

Eliminação: após administração oral de clopidogrel marcado com ^{14}C, em seres humanos, aproximadamente 50% são excretados na urina e aproximadamente 46% nas fezes no intervalo de 120 horas após a dose. Após dose oral única de 75mg, o clopidogrel apresenta meia-vida de aproximadamente 6 horas. A meia-vida de eliminação do principal metabólito circulante (inativo) foi de 8 horas, após administração única e em dose repetida.

Farmacogenética: a CYP2C19 está envolvida na formação dos metabólitos ativo e intermediário (2-oxoclopidogrel). Os efeitos antiplaquetários e farmacocinéticos do metabólito ativo de clopidogrel, medido pelo ensaio *ex vivo* da agregação plaquetária, difere segundo o genótipo da enzima CYP2C19. O alelo CYP2C19*1 corresponde ao funcionamento total do metabolismo enquanto que os alelos CYP2C19*2 e CYP2C19*3 não são funcionais. Os alelos CYP2C19*2 e CYP2C19*3 são responsáveis pela maioria dos alelos para função reduzida em metabolizadores lentos brancos (85%) e asiáticos (99%). Os outros alelos associados à ausência ou redução do metabolismo são menos frequentes e incluem, mas não são limitados, CYP2C19*4, *5, *6, *7 e *8. Um paciente em condição de metabolizador lento irá possuir dois alelos sem função, conforme descrito acima. As frequências divulgadas para os genótipos dos metabolizadores lentos de CYP2C19 são aproximadamente 2% para brancos, 4% para negros e 14% para chineses.

Um estudo cruzado em 40 indivíduos sadios, 10 em cada grupo de metabolizadores da CYP2C19 (ultrarrápido, extensivo, intermediário e lento), avaliou a farmacocinética e a reposta antiplaquetária usando 300mg seguido de 75mg/dia e 600mg seguido de 150mg/dia, em um total de 5 dias (estado de equilíbrio). Não foram observadas diferenças fundamentais na exposição do metabólito ativo e inibição média de agregação plaquetária (IAP) entre metabolizadores ultrarrápidos, extensivos e intermediários. Em metabolizadores lentos, a exposição do metabólito ativo foi reduzida em 63-71% comparada aos metabolizadores extensivos. Após a posologia de 300mg/75mg, as respostas antiplaquetárias foram reduzidas nos metabolizadores lentos com IAP médio (ADP 5 µM) de 24% (24 horas) e 37% (dia 5) quando comparado a IAP de 39% (24 horas) e 58% (dia 5) nos metabolizadores extensivos e 37% (24 horas) e 60% (dia 5) nos metabolizadores

Fls 8578
Proc. Nº 023/2023
Ass

intermediários. Quando os metabolizadores lentos receberam a dose de 600mg/150mg, a exposição do metabólito ativo foi maior que com a dose de 300mg/75mg. Adicionalmente, a IAP foi 32% (24 horas) e 61% (Dia 5), os quais foram maiores que em metabolizadores lentos recebendo dose de 300mg/75mg, e foram similares ao outro grupo de metabolizadores da CYP2C19 recebendo a dose de 300mg/75mg. Uma posologia apropriada para esta população de pacientes não foi estabelecida nos resultados de estudos clínicos.

Em uma metanálise incluindo 6 estudos com 335 indivíduos tratados com clopidogrel no estado de equilíbrio, foi demonstrado que a exposição ao metabólito ativo diminuiu em 28% para metabolizadores intermediários, e 72% para metabolizadores lentos enquanto a inibição da agregação plaquetária (ADP 5 µM) foi reduzida com diferenças na IAP de 5,9% e 21,4%, respectivamente, quando comparada aos metabolizadores extensivos.

A influência do genótipo CYP2C19 nos resultados clínicos em pacientes tratados com clopidogrel não foi avaliada em testes controlados, prospectivos, randomizados. Houve um número de análise retrospectiva, no entanto, para avaliar este efeito em pacientes tratados com clopidogrel para os quais há resultados de genotipagem: CURE (n=2.721), CHARISMA (n=2.428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1.477), E ACTIVE-A (n=601), bem como um número de estudos de coorte divulgados.

Em 3 dos estudos de coorte (Collet, Sibbing, Giusti) e TRITON-TIMI 38 o grupo combinado de pacientes com estado metabolizador intermediário ou lento tiveram uma taxa maior de eventos cardiovasculares (morte, IM e AVC) ou trombose de *stent* comparada aos metabolizadores extensivos.

Em um estudo de coorte (Simon) e CHARISMA, uma taxa de evento aumentada foi observada somente em metabolizadores lentos quando comparado aos metabolizadores extensivos.

Em um estudo de coorte (Trenk), CURE, CLARITY e ACTIVE-A, não foi observado taxa de evento aumentado nos estados dos metabolizadores.

Nenhuma destas análises foi adequadamente classificada para detectar diferenças nos resultados nos metabolizadores lentos.

Populações especiais

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

- Sexo

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

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

Pacientes pediátricos

Não há dados disponíveis.

- Pacientes com insuficiência hepática: Após doses repetidas de 75 mg diários de **bissulfato de clopidogrel** por 10 dias em pacientes com insuficiência hepática severa, a inibição da agregação plaquetária induzida por ADP foi semelhante à

Fls 8579
Proc. Nº 023/2023
Ass

observada em indivíduos saudáveis. A média de prolongamento do tempo de sangramento também foi semelhante nos dois grupos.

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

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

Dados de Segurança Pré-Clínicos

- **Farmacologia animal:** Estudos de farmacologia de segurança não revelaram nenhum efeito relevante no sistema nervoso central sistemas cardiovascular, respiratório, gastrointestinal e renal.

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

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

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

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

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

Fls 8580
Proc. Nº 023/2023
Ass

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos componentes do produto.
- Sangramento patológico ativo, como úlcera péptica ou hemorragia intracraniana.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Distúrbios hematológicos e sangramento

Devido ao risco de sangramento e efeitos hematológicos indesejáveis, a contagem de células sanguíneas e/ou outros testes apropriados devem ser considerados sempre que surgirem sintomas clínicos suspeitos durante o tratamento (vide "Reações Adversas"). Devido ao risco aumentado de sangramento, a administração concomitante de varfarina e clopidogrel deve ser realizada com cautela.

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

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

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

Acidente vascular cerebral recente

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

Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT)

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

Hemofilia adquirida

Fls 8581
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

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

Espera-se que o uso de drogas que induzam a atividade do CYP2C19 resulte no aumento dos níveis do metabólito ativo do clopidogrel e podem potencializar o risco de sangramento. Como precaução, o uso concomitante de fortes indutores do CYP2C19 deve ser desencorajado (vide "Interações Medicamentosas".)

Testes para identificar o genótipo CYP2C19 estão disponíveis; estes testes podem ser usados como uma ajuda na determinação da estratégia terapêutica. Considerar o uso de doses maiores de clopidogrel em pacientes que são conhecidamente metabolizadores lentos da CYP2C19 (vide "Características Farmacológicas – Farmacogenética" e "Posologia e Modo de Usar").

Sensibilidade cruzada entre tienopiridinas

Pacientes devem ser avaliados quanto ao histórico de hipersensibilidade às tienopiridinas (como clopidogrel, ticlopidina, prasugrel), já que reatividade cruzada entre tienopiridinas tem sido reportada (vide "Reações Adversas"). As tienopiridinas podem causar reações alérgicas moderadas a severas, tais como: rash, angioedema, ou reações cruzadas hematológicas como trombocitopenia e neutropenia.

Pacientes que desenvolveram reações alérgicas e/ou hematológicas anteriormente a alguma tienopiridina pode ter um maior risco de desenvolvimento da mesma ou nova reação a outra tienopiridina. Aconselha-se monitoramento dos sinais de sensibilidade cruzada em pacientes com alergia conhecida às tienopiridinas.

Populações especiais

Insuficiência renal: a experiência com clopidogrel é limitada em pacientes com insuficiência renal severa.

Portanto, clopidogrel deve ser usado com cautela nesta população.

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

Pacientes com intolerância à galactose: em virtude da presença de lactose nos excipientes, os pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, como deficiência de Lapp lactase ou a má absorção glicose-galactose, não devem utilizar este medicamento.

Efeitos na capacidade de conduzir/operar máquinas

Não foi observada qualquer alteração na capacidade de condução ou desempenho psicométrico dos pacientes após administração de clopidogrel.

Gravidez e lactação

8582
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Bissulfato de clopidogrel não deve ser usado durante a gravidez a menos que na opinião do médico seja evidente a sua necessidade.

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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

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

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

Outras terapias concomitantes:

Indutores do CYP2C19

Fls 8583
Proc. Nº 023/2023
Ass

Como o clopidogrel é parcialmente metabolizado em seu metabólito ativo pelo CYP2C19, com o uso de drogas que induzem a atividade dessa enzima espera-se que resulte em níveis aumentados do metabólito ativo do clopidogrel.

A rifampicina induz fortemente o CYP2C19, resultando em um nível aumentado do metabólito ativo do clopidogrel e na inibição plaquetária, que em particular podem potencializar o risco de sangramento. Como precaução, o uso concomitante de fortes indutores do CYP2C19 deve ser desencorajado (vide Advertências e Precauções).

Inibidores do CYP2C19

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

Em dois estudos realizados, clopidogrel (dose padrão) foi usado em associação com omeprazol 80mg. Em um destes estudos os dois fármacos foram administrados no mesmo horário e no segundo estudo, com diferença de 12 horas. Estes estudos demonstraram resultados similares onde houve a diminuição tanto no nível do metabólito ativo do clopidogrel quanto na inibição da agregação plaquetária.

Em outro estudo que analisou o uso concomitante de clopidogrel (dose padrão) e pantoprazol 80mg, observou-se também a diminuição tanto no nível do metabólito ativo do clopidogrel quanto na inibição da agregação plaquetária, porém, com índices menores que os observados com o omeprazol.

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

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

Embora a administração de 75 mg/dia de clopidogrel não tenha modificado a farmacocinética da S-varfarina (um substrato da CYP2C9) ou Coeficiente Internacional Normatizado (CIN) em pacientes recebendo terapia com varfarina a longo prazo, a coadministração de clopidogrel e varfarina aumenta o risco de sangramento devido aos efeitos independentes na homeostase. No entanto, em altas concentrações "in vitro", clopidogrel inibe a CYP2C9.

É improvável que clopidogrel possa interferir no metabolismo de fármacos como a fenitoína, tolbutamida e AINEs que são metabolizados pelo citocromo P-450 2C9. Dados do estudo CAPRIE indicam que a fenitoína e a tolbutamida pode ser coadministradas com clopidogrel de forma segura.

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

Fls 8584
Proc. Nº 023/2023
Ass.

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

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

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

Interação em exames laboratoriais e não laboratoriais

Foram detectadas alterações nos testes de função hepática e aumento da creatinina sanguínea.

Interação com alimentos

Bissulfato de clopidogrel pode ser administrado com ou sem alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O **bissulfato de clopidogrel** deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C a 30°C).

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

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

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

Características físicas e organolépticas:

O **bissulfato de clopidogrel** apresenta-se na forma de comprimido revestido circular semiabaulado liso e de coloração rosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O **bissulfato de clopidogrel** deve ser administrado com líquido, por via oral. O **bissulfato de clopidogrel** pode ser administrado antes, durante ou após as refeições.

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

Síndrome Coronária Aguda

Para pacientes com SCA sem elevação do segmento ST (angina instável ou IM sem presença de onda Q), **bissulfato de clopidogrel** deve ser iniciado com dose de ataque de 300mg e mantido com uma dose única diária de 75mg. O ácido

Fls 8585
Proc. Nº 023/2023
Ass

acetilsalicílico (AAS) (75 a 325mg em dose única diária) deve ser iniciado e continuado em combinação com o **bissulfato de clopidogrel**. No estudo CURE, a maioria dos pacientes com SCA, também receberam heparina.

Para pacientes com IM com elevação do segmento ST, a dose recomendada de **bissulfato de clopidogrel** é de 75mg em dose única diária, administrada em associação com AAS, com ou sem trombolítico. O **bissulfato de clopidogrel** deve ser iniciado com ou sem dose de ataque (300mg foi utilizado no estudo CLARITY).

Fibrilação atrial

O **bissulfato de clopidogrel** deve ser administrado em dose única diária de 75mg. O AAS (75-100mg ao dia) deve ter seu uso iniciado e continuado em combinação com o clopidogrel (vide "Resultados de Eficácia").

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

Populações especiais

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

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

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

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

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos adversos clinicamente relevantes observados nos estudos CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT e ACTIVE-A são discutidos abaixo.

Distúrbios hemorrágicos:

No estudo CAPRIE a incidência global de hemorragia nos pacientes tratados tanto com clopidogrel e AAS foi a mesma (9,3%). A incidência de casos severos foi de 1,4% para o clopidogrel e 1,6% para o AAS. Em pacientes que receberam clopidogrel, as hemorragias gastrintestinais ocorreram a uma taxa de 2,0% e requereram hospitalização em 0,7%. Nos pacientes que receberam AAS, as taxas correspondentes foram 2,7% e 1,1%, respectivamente. A incidência global de outros tipos de hemorragia foi superior no grupo que recebeu clopidogrel em comparação aquele que recebeu AAS (7,3% *vs* 6,5%). No entanto, a incidência de reações adversas severas foi similar para ambos os grupos de tratamento (0,6% *vs* 0,4%). As reações adversas mais frequentemente relatadas foram: púrpura/equimoses e epistaxe. Outras reações adversas menos frequentemente relatadas foram hematoma, hematúria e hemorragia ocular (principalmente conjuntival).

A incidência de hemorragia intracraniana foi de 0,4% com clopidogrel comparada a 0,5% com o AAS.

No estudo CURE houve um aumento de sangramentos de maior e menor gravidade entre o grupo que tomou clopidogrel + AAS comparado ao que fez uso de AAS + placebo (3,7% de registros de eventos *vs* 2,7%, respectivamente para sangramentos mais graves e 5,1% *vs* 2,4% para sangramentos de menor gravidade). Os principais locais de sangramentos

Fls 8586
Proc. Nº 023/2023
Ass

de maior gravidade incluíram o trato gastrintestinal e sítios de punção-arterial. O aumento do risco de morte por sangramento no grupo de clopidogrel e AAS comparado com o placebo e AAS não foi estatisticamente significante (2,2% *vs* 1,8%). Não houve diferença entre os dois grupos nos registros de sangramentos fatais (0,2% em ambos os grupos). A relação de sangramentos de maior gravidade sem risco de morte foi significativamente maior no grupo de clopidogrel e AAS quando comparado com o grupo de placebo e AAS (1,6% *vs* 1%), e a incidência de sangramento intracraniano foi de 0,1% em ambos os grupos.

A taxa de sangramentos de maior gravidade no grupo tratado com clopidogrel e AAS foi dose dependente de AAS (< 100mg: 2,6%, 100-200mg: 3,5%, > 200mg: 4,9%). O mesmo ocorreu para os sangramentos de maior gravidade no grupo tratado com placebo e AAS (< 100mg: 2,0%, 100-200mg: 2,3%, > 200mg: 4,0%).

Não houve um aumento de sangramento dentro dos sete dias após a realização de cirurgias de revascularização em pacientes que interromperam a terapia mais de cinco dias antes da cirurgia (4,4% no grupo tratado com clopidogrel + AAS *vs* 5,3% no grupo tratado com placebo + AAS). Nos pacientes que permaneceram em uso da terapia dentro de cinco dias para a cirurgia de revascularização, os registros de eventos foram 9,6% para clopidogrel e AAS e 6,3% para placebo e AAS.

No estudo CLARITY, a incidência de sangramentos importantes (definidos como sangramento intracraniano ou sangramento associado com uma queda na hemoglobina > 5g/dL) foi similar entre os grupos (1,3% *vs* 1,1%no grupo clopidogrel + AAS e no grupo placebo + AAS, respectivamente). Isto foi consistente através de subgrupos de pacientes definidos pelas características do estado basal e o tipo de fibrinolítico ou terapia com heparina. A incidência de sangramento fatal (0,8% *vs* 0,6% no grupo tratado com clopidogrel + AAS e no grupo com placebo + AAS, respectivamente) e hemorragia intracraniana (0,5% *vs* 0,7%, respectivamente) foram pequenas e similares em ambos os grupos.

A relação global de sangramento maior não-cerebral ou sangramento cerebral no estudo COMMIT foi pequena e similar em ambos os grupos.

No estudo ACTIVE-A, a taxa de hemorragia importante foi mais significativa no grupo de pacientes tratados com clopidogrel + AAS que no grupo que usou placebo+ AAS (6,7% *versus* 4,3%). Hemorragia importante foi principalmente de origem extracraniana em ambos os grupos (5,3% no grupo clopidogrel + AAS; 3,5% no grupo placebo + AAS) e no trato gastrintestinal (3,5% *vs* 1,8%). Houve um excedente de hemorragia intracraniana no grupo tratado com clopidogrel + AAS comparado com o grupo placebo + AAS (1,4% *versus* 0,8%, respectivamente). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nas taxas de hemorragia fatal e acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico (0,8% e 0,6%, respectivamente).

Distúrbios hematológicos:

No estudo CAPRIE, foi observado, neutropenia severa (< 0,450g/L) em quatro pacientes tratados com clopidogrel (0,04%) e em dois pacientes tratados com o AAS (0,02%). Dois dos 9.599 pacientes que receberam clopidogrel e nenhum dos 9.586 pacientes que receberam AAS tiveram contagem de neutrófilos igual a zero.

Embora seja mínimo o risco de mielotoxicidade com clopidogrel, esta possibilidade deve ser considerada quando um paciente em uso de clopidogrel apresentar febre ou outros sinais de infecção.

Durante o tratamento com clopidogrel ocorreu um caso de anemia aplástica.

Fls 8587
Proc. Nº 023/2023
Ass

A incidência de trombocitopenia severa (< 80g/L) foi de 0,2% para o grupo tratado com clopidogrel e 0,1% para o grupo com AAS. Foram muito raros os relatos de casos com contagem plaquetária < 30g/L.

A seguinte taxa de frequência CIOMS é utilizada, quando aplicável:

Reação muito comum (>1/10); reação comum (>1/100 e <1/10); reação incomum (>1/1.000 e <1/100); reação rara (>1/10.000 e <1/1.000); reação muito rara (<1/10.000); desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

Sistema nervoso central e periférico:

• Incomum: dor de cabeça, tontura, parestesia;

• Rara: vertigens.

Gastrintestinais:

• Comum: dispepsia, dor abdominal e diarreia;

• Incomum: náusea, gastrite, flatulência, constipação, vômito, úlcera gástrica, úlcera duodenal.

Plaquetas, sangramento e distúrbios da coagulação:

• Incomum: aumento do tempo de sangramento, decréscimo do número de plaquetas.

Pele e anexos:

• Incomum: *rash* e prurido.

Glóbulos brancos e sistema retículo endotelial

• Incomum: leucopenia, diminuição de neutrófilos e eosinofilia.

Reações adversas após o início da comercialização:

As frequências para as seguintes reações adversas são desconhecidas (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

Sangue e sistema linfático:

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

Distúrbios cardíacos:

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

Sistema imunológico:

• Reação anafilática, doença do soro.

• Reação cruzada de hipersensibilidade à droga entre tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel) (vide "Advertências e Precauções").

•Síndrome auto-imune da insulina, que pode levar a hipoglicemia grave, particularmente em pacientes com subtipo HLA DRA4 (mais freqüente na população japonesa).

Alterações psiquiátricas:

• Confusão, alucinação.

Sistema nervoso:

• Alteração no paladar, ageusia.

Sistema vascular:

Fls 8588
Proc. Nº 023/2023
Ass

• Vasculite, hipotensão.

Distúrbios respiratórios, torácicos e no mediastino:

• Broncoespasmo, pneumonia intersticial, pneumonia eosinofílica.

Distúrbios gastrintestinais:

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

Distúrbios hepatobiliares:

• Hepatite (não infecciosa), insuficiência hepática aguda.

Pele e tecido subcutâneo:

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

Aparelho músculo-esquelético, tecido conectivo e medula óssea:

• Artralgia, artrite, mialgia.

Distúrbios urinários e renais:

• Glomerulopatia.

Sistema Reprodutivo e distúrbios da mama:

• Ginecomastia.

Alterações gerais e condições no local da administração:

• Febre.

Investigações:

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

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

10. SUPERDOSE

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

DIZERES LEGAIS

Registro M.S. nº 1.5423.0226

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

Fls 8589
Proc. Nº 023/2023
Ass

www.geolab.com.br
Indústria Brasileira
SAC: 0800 701 6080

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

MATERIAL RECICLÁVEL

V.06_07/2022

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número expediente	Assunto	Data do expediente	Número expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/12/2016	2654500/16-4	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/12/2016	2654500/16-4	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/12/2016	Versão Inicial	VPS	75 MG COM REV CT BL AL AL X 28
23/02/2017	0303318/17-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/02/2017	0303318/17-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/02/2017	1. Indicação 5. Advertências e Precauções	VPS	75 MG COM REV CT BL AL AL X 28
15/11/2017	2206483/17-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/11/2017	2206483/17-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/11/2017	3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VPS	75 MG COM REV CT BL AL AL X 28
28/06/2018	0517299/18-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/06/2018	0517299/18-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/06/2018	Dizeres Legais	VPS	75 MG COM REV CT BL AL AL X 28

Fls 8590
Proc. Nº 023/2023
V.06/07/23

27/08/2019	2056197/19-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/08/2019	2056197/19-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/08/2019	Composição 2. Resultados de eficácia 3. Características Farmacológicas 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VPS	75 MG COM REV CT BL AL AL X 28
14/07/2020	2275379/20-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/07/2020	2275379/20-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/07/2020	5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas	VPS	75 MG COM REV CT BL AL AL X 28
19/07/2022	---	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/07/2022	---	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/07/2022	5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas	VPS	75 MG COM REV CT BL AL AL X 28

Fls 8591
Proc. Nº 02[illegible]23
Ass
V.06 07/2022

Fls 8592
Proc. Nº 023/2023
Ass

TEUTO

dexametasona

Comprimido 4mg

Fls 8593
Proc. Nº 023/2023
Ass

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

TEUTO

dexametasona

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Comprimido 4mg
Embalagens contendo 10 e 200 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:
dexametasona 4mg
Excipiente q.s.p. .....1 comprimido
Excipientes: álcool etílico, amido, manitol, estearato de magnésio e povidona.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de condições nas quais os efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores dos corticosteroides são desejados, especialmente para tratamento intensivo durante períodos mais curtos.

Indicações específicas:

Alergopatias: controle de afecções alérgicas graves ou incapacitantes, não suscetíveis às tentativas adequadas de tratamento convencional em: rinite alérgica sazonal ou perene, asma, dermatite de contato, dermatite atópica, doença do soro, reações hipersensibilidade a medicamentos.

Doenças reumáticas: como terapia auxiliar na administração a curto prazo durante episódio agudo ou exacerbação de: artropatia psoriásica, artrite reumatoide, incluindo artrite reumatoide juvenil (casos selecionados podem requerer terapia de manutenção de baixa dose), espondilite anquilosante, bursopatia aguda e subaguda, tenossinovite aguda não especificada, artrite gotosa aguda, artrose pós-traumática, sinovite ou artrose, epicondilite.

Dermatopatias: pênfigo, dermatite herpetiforme bolhosa, eritema polimorfo (eritema multiforme) grave (síndrome de Stevens-Johnson), dermatite esfoliativa, micose fungoide, psoríase grave, dermatite seborreica grave.

Oftalmopatias: processos alérgicos e inflamatórios graves, agudos e crônicos, envolvendo o olho e seus anexos tais como: conjuntivite aguda atópica, ceratite, úlceras marginais corneanas alérgicas, herpes zoster oftálmico, irite e iridociclite, inflamação coriorretiniana, inflamação do segmento anterior do olho, uveíte e coroidite posteriores difusas, neurite óptica, oftalmia simpática.

Fls 8594
Proc. Nº 023/2023
Ass

Endocrinopatias: insuficiência adrenocortical primária ou secundária (hidrocortisona ou cortisona como primeira escolha; análogos sintéticos devem ser usados em conjunção com mineralocorticoides onde aplicável; na infância, a suplementação mineralocorticoide é de particular importância), hiperplasia adrenal congênita (transtornos adrenogenitais congênitos associados à deficiência enzimática), tireoidite não-supurativa (tireoidite subaguda), distúrbio do metabolismo do cálcio associado ao câncer.
Pneumopatias: sarcoidose sintomática, pneumonia de Loeffler não-controlável por outros meios, beriliose, tuberculose pulmonar fulminante ou disseminada, quando simultaneamente acompanhada de quimioterapia antituberculosa adequada, pneumonia aspirativa (pneumonite devido a alimento ou vômito).
Hemopatias: púrpura trombocitopênica idiopática em adulto, trombocitopenia secundária em adultos, anemia hemolítica adquirida (autoimune), eritroblastopenia, anemia hipoplástica congênita (eritroide).
Doenças Neoplásicas: no tratamento paliativo de leucemias e linfomas do adulto e leucemia aguda da infância.
Estados Edematosos: para induzir diurese ou remissão da proteinúria na síndrome nefrótica sem uremia, do tipo idiopático ou devido ao lúpus eritematoso.
Edema Cerebral: este medicamento pode ser usado para tratar pacientes com edema cerebral de várias causas. Os pacientes com edema cerebral associado a tumores cerebrais primários ou metastáticos podem beneficiar-se da administração oral deste medicamento. A dexametasona também pode ser utilizada no pré-operatório de pacientes com aumento da pressão intracraniana secundário a tumores cerebrais ou como medida paliativa em pacientes com neoplasias cerebrais inoperáveis ou recidivantes e no controle do edema cerebral associado com cirurgia neurológica. Alguns pacientes com edema cerebral causado por lesão cefálica ou pseudotumores do cérebro podem também se beneficiar da terapia com este medicamento por via oral. O uso deste medicamento no edema cerebral não constitui substituto de cuidadosa avaliação neurológica e controle definitivo, tal como neurocirurgia ou outros tratamentos específicos.
Doenças Gastrintestinais: para auxílio durante o período crítico de colite ulcerativa e doença de Crohn (enterite regional).
Outras Patologias: meningite tuberculosa ou com bloqueio subaracnoide ou bloqueio de drenagem, quando simultaneamente acompanhado por adequada quimioterapia antituberculosa. Triquinose com comprometimento neurológico ou miocárdico. Durante a exacerbação ou como tratamento de manutenção em determinados casos de lúpus eritematoso e cardite aguda reumatoide.
Prova Diagnóstica da Hiperfunção Adrenocortical.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Com o objetivo de avaliar a eficácia da dexametasona oral, crianças de 5 a 18 anos com faringite moderada a grave (odinofagia ou disfagia, eritema faringeal moderado a grave ou inchaço), foram randomizadas em um estudo clínico prospectivo, duplo-cego, placebo controlado, para determinar a eficácia de uma dose única oral de dexametasona na redução da dor associada à faringite. Concluiu-se que crianças com faringite moderada a grave tiveram início mais precoce do alívio da dor e menor tempo de dor de garganta quando administrada dexametasona oral.
Em um estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado envolvendo 70 crianças com menos de 24 meses, cada paciente recebeu ou 1 dose de 1mg/kg de dexametasona por via oral ou placebo e foi avaliado a cada hora por um período de 4 horas para analisar a eficácia da dexametasona oral na bronquiolite aguda.

Fls 8595
Proc. Nº 023/2023
Ass

Os pacientes ambulatoriais com bronquiolite aguda moderada a grave em tratamento com dexametasona oral, obtiveram benefício em relação à significância clínica e a hospitalização.
Em um estudo clínico prospectivo, randomizado, com crianças (2 a 18 anos) com asma aguda, foi investigado se dois dias de tratamento com dexametasona oral seria mais eficaz que cinco dias de prednisona/prednisolona na melhora dos sintomas e prevenção de recaída. Concluiu-se que 2 doses de dexametasona proporcionam eficácia semelhante a 5 doses de prednisona/prednisolona.
-Olympia RP, Khine H, Avner JR. Effectiveness of oral dexamethasone in the treatment of moderate to severe pharyngitis in children. Arch Pediatr Adolesc Med. 2005 Mar;159(3):278-82.
-Schuh S, Coates AL, Binnie R, Allin T, Goia C, Corey M, Dick PT. Efficacy of oral dexamethasone in outpatients with acute bronchiolitis. J Pediatr. 2002 Jan;140(1):27-32.
-Qureshi F, Zaritsky A, Poirier MP.Comparative efficacy of oral dexamethasone versus oral prednisone in acute pediatric asthma.J Pediatr. 2001 Jul;139(1):20-6.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A dexametasona é um glicocorticoide sintético usado principalmente por seus potentes efeitos anti-inflamatórios. Embora sua atividade anti-inflamatória seja acentuada, mesmo com doses baixas, seu efeito no metabolismo eletrolítico é leve. Em doses anti-inflamatórias equipotentes, a dexametasona é quase completamente isenta da propriedade retentora de sódio da hidrocortisona e dos derivados intimamente relacionados a ela. Os glicocorticoides provocam profundos e variados efeitos metabólicos. Eles também modificam a resposta imunológica do organismo a diversos estímulos.
A dexametasona possui as mesmas ações e efeitos de outros glicocorticoides básicos, e encontra-se entre os mais ativos de sua classe. Os glicocorticoides são esteroides adrenocorticais, tanto de ocorrência natural como sintética, e são rapidamente absorvidos pelo trato gastrintestinal. Essas substâncias causam profundos e variados efeitos metabólicos e, além disso, alteram as respostas imunológicas do organismo a diversos estímulos.
Os glicocorticoides naturais (hidrocortisona e cortisona), que também possuem propriedades de retenção de sal, são utilizados como terapia de reposição nos estados de deficiência adrenocortical. Seus análogos sintéticos, incluindo a dexametasona, são usados principalmente por seus efeitos anti-inflamatórios potentes em distúrbios de muitos órgãos.
A dexametasona possui atividade glicocorticoide predominante com pouca propensão a promover retenção renal de sódio e água. Portanto, não proporciona terapia de reposição completa, e deve ser suplementada com sal e/ou desoxicorticosterona. A cortisona e a hidrocortisona também agem predominantemente como glicocorticoides, embora a ação mineralocorticoide seja maior do que a da dexametasona. Seu uso em pacientes com insuficiência adrenocortical total também pode requerer suplementação de sal, desoxicortisona ou ambos. A fludrocortisona, por outro lado, possui tendência a reter mais sal; entretanto, em doses que proporcionam atividade glicocorticoide adequada, pode induzir ao edema.

Propriedades farmacocinéticas

O tempo para atingir o pico da concentração plasmática após administração de comprimidos de dexametasona por via oral é de 1 a 2 horas.
O volume de distribuição da dexametasona é de 2L/Kg. O metabolismo da dexametasona ocorre no fígado.
A excreção ocorre em larga escala nos rins, mas também ocorre na bile em menor extensão. A meia-vida de eliminação da dexametasona é de 1,88 a 2,23 horas.

8596
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

4. CONTRAINDICAÇÕES

Infecções fúngicas sistêmicas, hipersensibilidade a sulfitos ou a qualquer outro componente do medicamento e administração de vacinas de vírus vivo (vide item "Advertências e Precauções").

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Deve-se utilizar a menor dose possível de corticosteroides para controlar afecção em tratamento e, quando possível a redução posológica, esta deve ser gradual.

Os corticosteroides podem exacerbar infecções fúngicas sistêmicas e, portanto, não devem ser usados na presença de tais infecções a menos que sejam necessários para controlar reações da anfotericina B. Além disso, existem casos relatados em que o uso concomitante de anfotericina B e hidrocortisona foi seguido de aumento do coração e insuficiência congestiva.

Relatos da literatura sugerem uma aparente associação entre o uso de corticosteroides e ruptura da parede livre do ventrículo esquerdo após infarto recente do miocárdio; portanto, terapêutica com corticosteroides deve ser utilizada com muita cautela nestes pacientes.

Doses médias e grandes de hidrocortisona ou cortisona podem causar elevação da pressão arterial, retenção de sal e água e maior excreção de potássio. Tais efeitos são menos prováveis de ocorrer com os derivados sintéticos, salvo quando se utilizam grandes doses. Pode ser necessária a restrição dietética de sal e suplementação de potássio. Todos os corticosteroides aumentam a excreção de cálcio. A insuficiência adrenocortical secundária induzida por drogas pode resultar da retirada muito rápida de corticosteroide e pode ser minimizada pela redução posológica gradual. Este tipo de insuficiência relativa pode persistir por meses após a cessação do tratamento. Por isso, em qualquer situação de estresse que ocorra durante esse período, deve-se reinstituir a terapia corticosteroide ou pode haver a necessidade de aumentar a posologia em uso.

Dada a possibilidade de prejuízo da secreção mineralocorticoide, deve-se administrar conjuntamente sal e/ou mineralocorticoide. Após terapia prolongada, a retirada dos corticosteroides pode resultar em síndrome da retirada de corticosteroides, compreendendo febre, mialgia, artralgia e mal-estar. Isso pode ocorrer mesmo em pacientes sem sinais de insuficiência das suprarrenais.

A administração das vacinas com vírus vivos é contraindicada em indivíduos recebendo doses imunossupressoras de corticosteroides. Se forem administradas vacinas com vírus ou bactérias inativadas em indivíduos recebendo doses imunossupressoras de corticosteroides, a resposta esperada de anticorpos séricos pode não ser obtida. Entretanto, podem ser realizados processos de imunização em pacientes que estejam recebendo corticosteroides como terapia de substituição como, por exemplo, na doença de Addison.

O uso de dexametasona comprimido na tuberculose ativa deve se restringir aos casos de doença fulminante ou disseminada, em que se usa o corticosteroide para o controle da doença, em conjunto com o adequado tratamento antituberculoso. Se houver indicação de corticosteroides em pacientes com tuberculose latente ou reação à tuberculina, torna-se necessária estreita observação, dada a possibilidade de ocorrer reativação da doença. Durante tratamento corticosteroide prolongado, esses pacientes devem receber quimioprofilaxia.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Os esteroides devem ser utilizados com cautela em colite ulcerativa inespecífica, se houver probabilidade de iminente perfuração, abscessos ou outras infecções piogênicas, diverticulite,

Fls 8597
Proc. Nº 023/2023
Ass

anastomose intestinal recente, úlcera péptica ativa ou latente, insuficiência renal, hipertensão, osteoporose e miastenia gravis.
Sinais de irritação do peritônio, após perfuração gastrintestinal, em pacientes recebendo grandes doses de corticosteroides, podem ser mínimos ou ausentes. Tem sido relatada embolia gordurosa como possível complicação do hipercortisonismo.
Nos pacientes com hipotireoidismo e nos cirróticos há maior efeito dos corticosteroides. Em alguns pacientes os esteroides podem aumentar ou diminuir a motilidade e o número de espermatozoides.
Os corticosteroides podem mascarar alguns sinais de infecção e novas infecções podem aparecer durante o seu uso. Na malária cerebral, o uso de corticosteroides está associado ao prolongamento do coma e a uma maior incidência de pneumonia e sangramento gastrintestinal.
Os corticosteroides podem ativar a amebíase latente. Portanto, é recomendado que as amebíases latente ou ativa sejam excluídas antes de ser iniciada a terapia corticosteroide em qualquer paciente que tenha diarreia não explicada.
O uso prolongado dos corticosteroides pode produzir catarata subcapsular posterior, glaucoma com possível lesão dos nervos ópticos e estimular o estabelecimento de infecções oculares secundárias devidas a fungos ou vírus.
Os corticosteroides devem ser usados com cuidado em pacientes com herpes simples oftálmica devido à possibilidade de perfuração corneana.
Gravidez e lactação
Não há estudos controlados suficientes com a dexametasona em mulheres grávidas para assegurar a segurança do uso deste medicamento durante a gestação. Desta forma, o seu uso durante a gravidez ou na mulher em idade fértil requer que os benefícios previstos sejam confrontados com os possíveis riscos para a mãe e o embrião ou feto. Crianças nascidas de mães que durante a gravidez tenham recebido doses substanciais de corticosteroides devem ser cuidadosamente observadas quanto a sinais de hipoadrenalismo.
Categoria de risco de gravidez C:
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Os corticosteroides aparecem no leite materno e podem inibir o crescimento, interferir na produção endógena de corticosteroides ou causar outros efeitos indesejáveis. Mães que utilizam doses farmacológicas de corticosteroides devem ser advertidas no sentido de não amamentarem.
A dexametasona não deve ser usada durante a amamentação, exceto sob orientação médica.
Populações especiais
As mesmas orientações dadas aos adultos devem ser seguidas para os pacientes idosos, crianças e outros grupos específicos observando-se as recomendações específicas para grupos de pacientes descritos no item "Advertências e Precauções".
As crianças de qualquer idade, em tratamento prolongado de corticosteroides, devem ser cuidadosamente observadas quanto ao seu crescimento e desenvolvimento.
Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Medicamento-medicamento
Gravidade: Moderada
Efeito da interação: aumento do risco de ulceração gastrintestinal e concentrações séricas subterapêuticas de aspirina.
Medicamento: ácido acetilsalicílico.

Fls 8598
Proc. Nº 023/2023
Ass

Efeito da interação: diminuição da eficácia da dexametasona devido a aumento do seu metabolismo hepático.
Medicamentos: fenitoína, fenobarbital, efedrina, rifampicina.
Essas interações podem interferir nos testes de inibição da dexametasona, que deverão ser interpretados com cautela durante a administração destas drogas. Foram relatados resultados falso-negativos no teste de supressão da dexametasona em pacientes tratados com indometacina.
Efeito da interação: aumento do risco de sangramento ou diminuição do efeito do anticoagulante.
Medicamentos: varfarina e outros anticoagulantes cumarínicos.
O tempo de protrombina deve ser verificado frequentemente nos pacientes que estejam recebendo simultaneamente corticosteroides e anticoagulantes cumarínicos, dadas as referências de que os corticosteroides têm alterado a resposta a estes anticoagulantes. Estudos têm mostrado que o efeito usual da adição dos corticosteroides é inibir a resposta aos cumarínicos, embora tenha havido algumas referências conflitantes de potenciação, não-corroborada por estudos.
Medicamento-exame laboratorial e não laboratorial
A difenil-hidantoína (fenitoína), o fenobarbital, a efedrina e a rifampicina podem acentuar a depuração metabólica dos corticosteroides, suscitando redução dos níveis sanguíneos e diminuição de sua atividade fisiológica, o que exigirá ajuste na posologia do corticosteroide. Essas interações podem interferir nos testes de inibição da dexametasona, que deverão ser interpretados com cautela durante a administração destas drogas.
Foram relatados resultados falso-negativos no teste de supressão da dexametasona em pacientes tratados com indometacina.
Além disso, os corticosteroides podem afetar os testes de nitroazultetrazol (NBT) para infecção bacteriana, produzindo falsos resultados negativos.
O tempo de protrombina deve ser verificado frequentemente nos pacientes que estejam recebendo simultaneamente corticosteroides e anticoagulantes cumarínicos, dadas as referências de que os corticosteroides têm alterado a resposta a estes anticoagulantes. Estudos têm mostrado que o efeito usual da adição dos corticosteroides é inibir a resposta aos cumarínicos, embora tenha havido algumas referências conflitantes de potenciação, não-corroborada por estudos.

Quando os corticosteroides são administrados simultaneamente com diuréticos espoliadores de potássio, os pacientes devem ser observados estritamente quanto ao seu desenvolvimento de hipocalemia.
Além disso, os corticosteroides podem afetar os testes de nitroazultetrazol (NBT) para infecção bacteriana, produzindo falsos resultados negativos.

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 biconvexo sem vinco de cor branca.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Fls 8599
Proc. Nº 023/2023
Ass

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos devem ser tomados com meio copo de água, por via oral.

A segurança e eficácia de dexametasona somente é garantida na administração por via oral.

O tratamento é regido pelos seguintes princípios gerais: as necessidades posológicas são variáveis e individualizadas segundo a gravidade da moléstia e a resposta do paciente. A dose inicial usual varia de 0,75 a 15mg por dia, dependendo da doença que está sendo tratada (para os lactentes e demais crianças as doses recomendadas terão, usualmente, de ser reduzidas, mas a posologia deve ser ditada mais pela gravidade da afecção que pela idade ou peso corpóreo).

A terapia corticosteroide é adjuvante, e não substitui terapia convencional adequada, que deve ser instituída segundo a indicação.

Deve-se reduzir a posologia ou cessar gradualmente o tratamento, quando a administração for mantida por mais do que alguns dias.

Em afecções agudas em que é urgente o alívio imediato, são permitidas grandes doses e podem ser imperativas por um curto período. Quando os sintomas tiverem sido suprimidos adequadamente, a posologia deve ser mantida na mínima quantidade capaz de proporcionar alívio sem excessivos efeitos hormonais.

Afecções crônicas são sujeitas a períodos de remissão espontânea. Quando ocorrerem estes períodos, deve-se suspender gradualmente o uso dos corticosteroides.

Durante tratamento prolongado deve-se realizar, em intervalos regulares, a exames clínicos de rotina tais como o exame de urina, a glicemia duas horas após refeição, a determinação da pressão arterial e do peso corpóreo, e a radiografia do tórax.

Quando se utilizam grandes doses são aconselháveis determinações periódicas do potássio sérico.

Com adequado ajuste posológico, os pacientes podem mudar de qualquer outro glicocorticoide para dexametasona comprimidos/elixir.

Os seguintes equivalentes em miligramas facilitam mudar de outros glicocorticoides para dexametasona comprimidos:

dexametasona elixir 0,75mg
metilprednisolona e triancinolona.....4mg
prednisona e prednisolona..... 5mg
hidrocortisona.....20mg
cortisona.....25mg

Em relação à dosagem, miligrama por miligrama, a dexametasona é aproximadamente equivalente à betametasona, 4 a 6 vezes mais potente que a metilprednisolona e a triancinolona, 6 a 8 vezes mais potente que a prednisolona e a prednisona, 25 a 30 vezes mais potente que a hidrocortisona, e cerca de 35 vezes mais potente que a cortisona. Em doses anti-inflamatórias equipotentes, a dexametasona é quase completamente destituída da propriedade retentora de sódio da hidrocortisona e derivados da hidrocortisona intimamente ligados a ela.

Populações especiais

Nas doenças crônicas, usualmente não fatais, incluindo distúrbios endócrinos e afecções reumáticas crônicas, estados edematosos, doenças respiratórias e gastrintestinais, algumas doenças dermatológicas e hematológicas, inicie com dose baixa (0,5 a 1mg por dia) e aumente gradualmente a posologia até a menor dose capaz de promover o desejado grau de alívio sintomático.

As doses podem ser administradas duas, três ou quatro vezes por dia. Na hiperplasia suprarrenal congênita, a dose usual diária é 0,5 a 1,5mg.

Fls 8600
Proc. Nº 023/2023
Ass

Nas doenças agudas não-fatais, incluindo estados alérgicos, doenças oftálmicas e afecções reumáticas agudas e subagudas, a posologia varia entre 2 e 3mg por dia; em alguns pacientes, contudo, são necessárias doses mais altas. Uma vez que o decurso destas afecções é autolimitado, usualmente não é necessária terapia de manutenção prolongada.

Terapia Combinada:

Nos distúrbios alérgicos agudos e autolimitados ou nas exacerbações agudas dos distúrbios alérgicos crônicos (por exemplo, rinite aguda alérgica, ataques agudos de asma brônquica alérgica sazonal, urticária medicamentosa e dermatoses de contato) sugere-se o seguinte esquema posológico, combinando as terapias parenteral e oral: 1° dia: uma injeção intramuscular de 4 a 8mg de dexametasona fosfato injetável (fosfato dissódico de dexametasona). 2° e 3° dias: dois comprimidos de dexametasona (0,5mg) duas vezes por dia. 4° e 5° dias: um comprimido de dexametasona (0,5mg) duas vezes por dia. 6° e 7° dias: um comprimido de dexametasona (0,5mg) por dia. 8° dia: exame clínico de controle.

Nas doenças crônicas, potencialmente fatais como o lúpus eritematoso sistêmico, o pênfigo e a sarcoidose sintomática, a posologia inicial recomendada é de 2 a 4,5mg por dia; em alguns pacientes podem ser necessárias doses mais altas.

Quando se trata de doença aguda, envolvendo risco de vida (por exemplo, cardite reumatoide aguda, crise de lúpus eritematoso sistêmico, reações alérgicas graves, pênfigo, neoplasias), a posologia inicial varia de 4 a 10mg por dia, administrados em, pelo menos, quatro doses fracionadas.

A epinefrina é o medicamento de imediata escolha nas reações alérgicas graves. A dexametasona é útil como terapêutica simultânea ou suplementar.

No edema cerebral, quando é requerida terapia de manutenção para controle paliativo de pacientes com tumores cerebrais recidivantes ou inoperáveis, a posologia de 2mg, 2 ou 3 vezes ao dia, pode ser eficaz. Deve ser utilizada a menor dose necessária para controlar o edema cerebral.

Na síndrome adrenogenital, posologias diárias de 0,5mg a 1,5mg podem manter a criança em remissão e prevenir a recidiva da excreção anormal dos 17-cetosteroides.

Como terapêutica maciça em certas afecções tais como a leucemia aguda, a síndrome nefrótica e o pênfigo, a posologia recomendada é de 10 a 15mg por dia. Os pacientes que recebem tão alta posologia devem ser observados muito atentamente, dado o possível aparecimento de reações graves.

Testes de supressão da dexametasona:

1- Teste para síndrome de Cushing - dar 1,0mg de dexametasona por via oral, às 23 horas. Às 8 horas da manhã seguinte, coletar sangue para a determinação do cortisol plasmático. Para maior exatidão dar 0,5mg de dexametasona por via oral a cada 6 horas, durante 48 horas. A coleta de urina durante 24 horas é realizada para determinar-se a excreção dos 17-hidroxicorticosteroides.

2- Teste para distinguir a síndrome de Cushing causada por excesso de ACTH hipofisário da síndrome de Cushing por outras causas. Dar 2,0mg de dexametasona por via oral a cada 6 horas, durante 48 horas. A coleta de urina durante 24 horas é realizada para determinar a excreção dos 17- hidroxicorticosteroides.

Se o paciente parar de tomar dexametasona após terapia prolongada, ele poderá experimentar sintomas de dependência incluindo febre, dor muscular, dor nas articulações e desconforto geral.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A literatura cita as seguintes reações adversas, sem frequência conhecida:

Distúrbios líquidos e eletrolíticos: retenção de sódio, retenção de líquido, insuficiência cardíaca congestiva em pacientes suscetíveis, perda de potássio, alcalose hipocalêmica e hipertensão.

Fls 8601
Proc. Nº 023/2023
Ass

Musculoesqueléticas: fraqueza muscular, miopatia esteroide, perda de massa muscular, osteoporose, fraturas por compressão vertebral, necrose asséptica das cabeças femorais e umerais, fratura patológica dos ossos longos e ruptura de tendão.
Gastrintestinais: úlcera péptica com eventual perfuração e hemorragia subsequentes, perfuração de intestino grosso e delgado, particularmente em pacientes com doença intestinal inflamatória, pancreatite, distensão abdominal e esofagite ulcerativa.
Dermatológicos: retardo na cicatrização de feridas, adelgaçamento e fragilidade da pele, acne, petéquias e equimoses, eritema, hipersudorese, possível supressão das reações aos testes cutâneos, reações cutâneas outras, tais como: dermatite alérgica, urticária e edema angioneurótico.
Neurológicos: convulsões, aumento da pressão intracraniana com papiledema (pseudotumor cerebral, geralmente após tratamento), vertigem e cefaleia.
Psiquiátricos: depressão, euforia e distúrbios psicóticos.
Endócrinos: irregularidades menstruais, desenvolvimento de estado cushingoide, supressão do crescimento da criança, ausência secundária da resposta adrenocortical e hipofisária, mormente por ocasião de "stress", como nos traumas na cirurgia ou nas enfermidades, porfiria, hiperglicemia, diminuição da tolerância aos carboidratos, manifestação do diabete melito latente, aumento das necessidades de insulina ou de agentes hipoglicemiantes orais em diabéticos e hirsutismo.
Oftálmicos: catarata sub-capsular posterior, aumento da pressão intraocular, glaucoma e exoftalmia.
Metabólicos: balanço nitrogenado negativo devido a catabolismo proteico.
Imunológicos: imunosupressão, reação anafilactoide e candidíase orofaríngea.
Hematológico: diminuição da contagem de linfócitos e contagem anormal de monócitos.
Cardiovasculares: hipertensão, arritmias, cardiomiopatia, ruptura do miocárdio após infarto recente do miocárdio.
Outros: hipersensibilidade, tromboembolia, aumento de peso, aumento de apetite, náusea, mal-estar e soluços.
Durante a experiência pós-comercialização com a dexametasona comprimidos, foram observadas as seguintes reações adversas com incidência rara: agitação, alteração da visão, alucinação, bradicardia, boca seca, câibra muscular, constipação, diarreia, dor abdominal, disgeusia, dispepsia, disúria, dor na perna, edema facial, edema periférico, erupção medicamentosa, fadiga, hipoglicemia, insônia, lactação diminuída, mialgia, palpitações, parestesia, palidez, prurido generalizado, refluxo gastroesofágico, saturação de oxigênio diminuída, sede, sonolência, tremor e vômitos.
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

São raros os relatos de toxicidade aguda e/ou morte por superdosagem de glicocorticoides. Para a eventualidade de ocorrer superdosagem não há antídoto específico; o tratamento é de suporte e sintomático. A DL 50 de dexametasona em camundongos fêmeas foi de 6,5g/Kg.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Fls 8602
Proc. Nº 023/2023
Ass

DIZERES LEGAIS
M.S. nº 1.0370.0552
Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva
CRF-GO nº 2.659

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

PAPEL RECICLÁVEL

SAC 0800 62 18 001
teuto.com.br

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**
13/09/2018	0895197/18-7	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC – 60/12	13/09/2018	0895197/18-7	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC – 60/12	13/09/2018	Versão inicial	VPS	- 4mg com ct bl al plas amb x 10. - 4mg com ct bl al plas amb x 200.
18/12/2021	8063960/21-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	18/12/2021	8063960/21-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	18/12/2021	7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações Adversas	VPS	- 4mg com ct bl al plas amb x 10. - 4mg com ct bl al plas amb x 200.
15/06/2023	-	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	15/06/2023	-	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	15/06/2023	Dizeres legais (SAC)	VPS	- 4mg com ct bl al plas amb x 10. - 4mg com ct bl al plas amb x 200.

Fls 8603
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 3604
hipolabor
Ass

espironolactona

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Comprimido

50 mg e 100 mg

Fls 8605
hipolabor
Proc. Nº 023/2023
Ass

espironolactona
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

NOME GENÉRICO:
espironolactona

FORMA FARMACÊUTICA:
Comprimido

APRESENTAÇÕES:
50 mg– Cartucho contendo 30 comprimidos
50 mg - Caixa contendo 500 comprimidos
100 mg – Cartucho contendo 16 comprimidos
100 mg – Caixa contendo 500 comprimidos

USO ADULTO E PEDIÁTRICO • USO ORAL

COMPOSIÇÃO:
Cada comprimido contém:

espironolactona	50 mg 100 mg
Excipientes q.s.p	1 comprimido

(sulfato de cálcio diidratado, amido, álcool etílico, povidona, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio).

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A espironolactona é indicada para:
• hipertensão essencial;
• distúrbios edematosos, tais como: edema e ascite da insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática e síndrome nefrótica;
• edema idiopático;
• terapia auxiliar na hipertensão maligna;
• hipopotassemia quando outras medidas forem consideradas impróprias ou inadequadas;
• profilaxia da hipopotassemia e hipomagnesemia em pacientes tomando diuréticos, ou quando outras medidas forem inadequadas ou impróprias.
• diagnóstico e tratamento do hiperaldosteronismo primário e tratamento pré-operatório de pacientes com hiperaldosteronismo primário.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

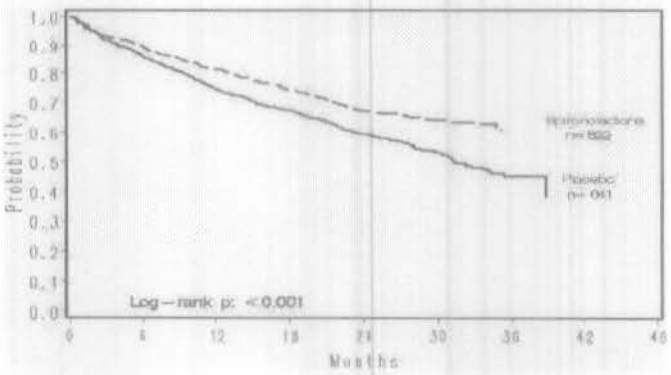
Insuficiência cardíaca grave: O Estudo Randomizado de Avaliação de espironolactona (RALES[1]) foi um estudo multinacional, duplo-cego em pacientes com fração de ejeção ≤ 35%, história de insuficiência cardíaca Classe IV da *New York Heart Association (*NYHA) de 6 meses e insuficiência cardíaca de Classe III-IV na época da randomização. Todos os pacientes deveriam estar tomando um diurético de alça e, se tolerado, um inibidor da ECA. Pacientes com creatinina > 2,5 mg/dL na linha de base ou um aumento recente de 25% ou com potássio sérico > 5,0 mEq/L na linha de base foram excluídos.

Os pacientes foram randomizados 1:1 para 25 mg de espironolactona por via oral uma vez ao dia ou ao placebo correspondente. Consultas de seguimento e avaliações laboratoriais (incluindo potássio sérico e creatinina) foram realizadas a cada quatro semanas durante as primeiras 12 semanas, a seguir a cada 3 meses durante o primeiro ano e depois a cada 6 meses. A dosagem poderia ser retida para hipercalemia grave ou se a cretinina no soro aumentar para > 4,0 mg/dL. Os pacientes que eram intolerantes ao regime de dosagem inicial tiveram a sua dose reduzida para um comprimido a cada dia de uma a quatro semanas. Os pacientes tolerantes a um comprimido diário em 8 semanas poderiam ter sua dose aumentada para dois comprimidos diários a critério do investigador.

O RALES envolveu 1663 pacientes em 195 centros em 15 países entre 24 de março de 1995 e 31 de dezembro de 1996. A população do estudo foi principalmente de brancos (87%, com 7% de negros, 2% de asiáticos e 4% de outros), do sexo masculino (73%) e idosos (idade média de 67 anos). A fração de ejeção média foi de 0,26. Setenta por cento eram de classe NYHA III e 29% da classe IV. A etiologia presumida de insuficiência cardíaca foi isquêmica em 55% e não-isquêmica em 45%. Havia histórico de infarto do miocárdio em 28%, de hipertensão em 24% e diabetes em 22%. A creatinina sérica basal mediana foi de 1,2 mg/dL e o clearance médio de creatina de base era de 57 mL/min. A dose diária média no final do estudo para os pacientes randomizados foi de 26 mg de espirolactona.

Medicações concomitantes incluíram um diurético de alça em 100% dos pacientes e uma ACE de inibidor em 97%. Outros medicamentos usados em qualquer momento durante o estudo inclui digoxina (78%), anticoagulantes (58%), ácido acetilsalicílico (43%) e beta-bloqueadores (15%).O desfecho primário do estudo RALES foi o tempo até o evento fatal de todas as causas. O RALES foi concluído antecipadamente, após um acompanhamento médio de 24 meses, por causa do benefício sobre a mortalidade detectado em uma análise intermediária planejada. As curvas de sobrevida por grupo de tratamento são mostradas na Figura 1.

Figura 1. Sobrevida por grupo de tratamento no estudo RALES



8606
hipolabor
Proc. Nº 02.2023
Ass.

A espironolactona reduziu o risco de morte em 30% comparado ao placebo (p<0,001; intervalo de confiança de 95% entre 18% a 40%). A espironolactona reduziu o risco de morte cardíaca, a morte primariamente súbita e a morte por insuficiência cardíaca progressiva em 31% comparado ao placebo (p<0,001; intervalo de confiança de 95%, entre 18% a 42%).

A espironolactona também reduziu o risco de hospitalização por causas cardíacas (definidas como piora da insuficiência cardíaca, angina, arritmias ventriculares ou infarto do miocárdio) em 30% (p<0,001, intervalo de confiança 95%, entre 18% a 41%). Alterações na classe NYHA foram mais favoráveis com a espironolactona: no grupo de espironolactona, a classe NYHA no final do estudo melhorou em 41% dos pacientes e piorou em 38% comparado com melhora em 33% e piora em 48% no grupo placebo (p<0,001).

Os índices de risco de mortalidade para alguns subgrupos são mostrados na Figura 2. O efeito favorável da espironolactona na mortalidade se mostrou semelhante em ambos os sexos e em todos os grupos etários, exceto em pacientes abaixo de 55 anos; não havia não brancos em número suficiente no estudo RALES para obter qualquer conclusão sobre efeitos diferenciais por raça. O benefício da espironolactona se mostrou maior em pacientes com níveis de potássio sérico baixos na linha de base e menor em pacientes com frações de ejeção < 0,2.
Estas análises de subgrupo devem ser interpretadas com cautela.

Figura 2. Índices de risco de mortalidade por todas as causas por subgrupos no RALES

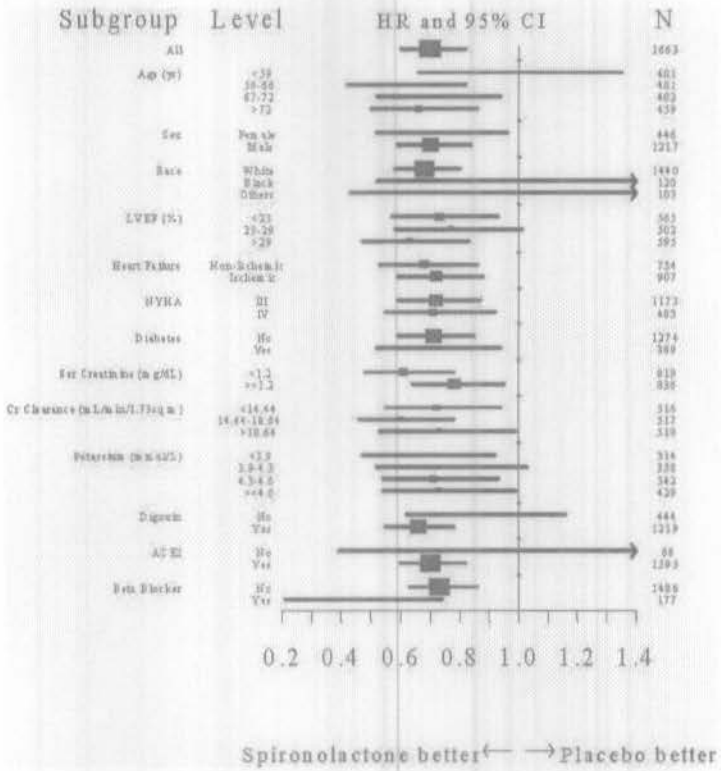


Figura 2: o tamanho de cada caixa é proporcional ao tamanho da amostra e à frequência do evento. LVEF significa fração de ejeção ventricular esquerda, *Cr Clearance* significa *clearance* de creatina e *ser Creatinine* significa creatinina sérica e ACEI significa inibidor da enzima conversora de angiotensina.

A eficácia e tolerância de longo prazo de espironolactona na hipertensão essencial foram avaliadas entre 20.812 pacientes em um estudo prospectivo conduzido por *Jeunemaitre e cols*[2] Em pacientes tratados com espironolactona sozinha durante um período de acompanhamento médio de 23 meses, uma dose média de 96,5 mg reduziu a pressão sistólica e a pressão diastólica em respectivamente, 18 e 10 mmHg abaixo dos níveis pré-tratamento. A redução da pressão arterial foi maior com doses de 75 a 100 mg (12,4% e 12,2%) do que com doses de 25 a 50 mg (5,3 e 6,5%, p<0,001). O nível de creatinina plasmática aumentou modestamente (8,3 µmol/litro), assim como o nível de potássio plasmático (0,6 mmol/litro) (ambos p<0,001), o nível de ácido úrico aumentou, mas não significativamente (10,5 µmol/litro). Os níveis de glicose em jejum e de colesterol total não mudaram, os níveis de triglicérides aumentaram ligeiramente (0,1 mmol/litro, p<0,05). Estas alterações foram semelhantes em ambos os sexos e não foram influenciadas pela duração do acompanhamento. Os autores concluíram que a espironolactona administrada na prática diária reduziu a pressão arterial sem induzir efeitos adversos metabólicos.

Nishizaka e cols[3]avaliaram o benefício anti-hipertensivo de adição de baixas doses de espironolactona a regimes de múltiplos fármacos, que incluíram um diurético e um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou um bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) em pacientes com hipertensão resistente com e sem aldosteronismo primário. A espironolactona em baixas doses foi associada com uma redução média adicional da pressão arterial de 21 ± 21/10 ± 14 mmHg após 6 semanas e 25 ± 20/12 ± 12 mmHg no acompanhamento de 6 meses. A redução da pressão arterial foi semelhante em pacientes com e sem aldosteronismo primário e foi aditiva ao uso de inibidores da ECA, BRAs e diuréticos. Os autores concluíram que baixas doses de espironolactona proporcionam uma redução aditiva significativa da pressão arterial em pacientes afro-americanos e brancos com hipertensão resistente, com e sem aldosteronismo primário.

Saruta e cols[4] avaliaram 40 pacientes pré-operatoriamente com aldosteronismo primário devido a adenoma examinando a gravidade da hipertensão, história familiar de hipertensão, idade dos pacientes, duração da hipertensão, atividade da renina plasmática, concentração da aldosterona plasmática e eficácia de espironolactona (100 mg por dia por 10 dias) na pressão arterial. Em 30 dos 40 pacientes a pressão arterial foi reduzida para menos de 160/95 mmHg dentro de um ano após adrenalectomia (respondedores). Em outros 10 pacientes, a pressão arterial não foi reduzida marcadamente e permaneceu acima de 160/95 mmHg (não-respondedores).

Fls 8607
hipolabor

Foi observada uma redução da pressão arterial média de mais de 15 mmHg após administração de espironolactona em 29 dos 30 respondedores. O outro único paciente apresentou uma redução de 11 mmHg da pressão arterial média. Por outro lado, nenhum dos não-respondedores mostrou uma redução da pressão arterial média de mais de 15 mmHg após a administração de espironolactona. A partir destes resultados os autores concluíram que a resposta pré-operatória da pressão arterial à administração de 100 mg por dia de espironolactona por 10 dias representa um indicador útil para o prognóstico pós-operatório de hipertensão em pacientes com aldosteronismo primário devido a adenoma.

Referências

1. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure RALES study. N Engl J Med 1999;341:709-17.
2. Jeunemaitre X(1), Chatellier G, Kreft-Jais C, Charru A. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. Am J Cardiol. 1987 Oct 1;60(10):820-5.
3. Nishizaka M K, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. AJH 2003;16:925-930.
4. Saruta T, Suzuki H, Saito I, Murai M, Tazaki H. Pre-operative evaluation of the prognosis of hypertension in primary aldosteronism owing to adenoma. Acta Endocrinol (Copenh) 1987;116:229-234.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de Ação

A espironolactona é um antagonista farmacológico específico da aldosterona, atuando principalmente no local de troca de íons sódio-potássio dependente de aldosterona, localizado no túbulo contornado distal do rim. A espironolactona causa aumento das quantidades de sódio e água a serem excretados, enquanto o potássio é retido.

A espironolactona atua como diurético e como anti-hipertensivo por este mecanismo. Ela pode ser administrada sozinha ou com outros agentes diuréticos que atuam mais proximamente no túbulo renal.

Atividade antagonista da aldosterona

Níveis aumentados do mineralocorticoide, aldosterona, estão presentes no hiperaldosteronismo primário e secundário. Estados edematosos em que o aldosteronismo secundário é usualmente envolvido incluem a insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática e síndrome nefrótica. Pela competição com a aldosterona pelos receptores, a espironolactona promove uma terapia eficaz no tratamento de edema e ascites nestas condições. A espironolactona atua contra o aldosteronismo secundário induzido pelo volume de depleção e associado com a perda de sódio causado pela terapia diurética.

A espironolactona é efetiva na diminuição da pressão sanguínea sistólica e diastólica em pacientes com hiperaldosteronismo primário. É também efetiva na maioria dos casos de hipertensão essencial apesar do fato da secreção de aldosterona estar dentro dos limites normais no início da hipertensão essencial.

A espironolactona não demonstrou elevar as concentrações séricas de ácido úrico, precipitar crises de gota, ou alterar o metabolismo dos carboidratos.

Propriedades Farmacocinéticas

A espironolactona é rápida e extensamente metabolizada. Produtos contendo enxofre constituem os principais metabólitos e acredita-se serem os principais responsáveis, junto à espironolactona, pelos efeitos terapêuticos do medicamento. Os dados farmacocinéticos foram obtidos de 12 voluntários saudáveis que receberam 100 mg de espironolactona diariamente por 15 dias. No 15° dia, a espironolactona apresentou resultados imediatamente na coleta de sangue após um café da manhã de baixa caloria.

	Fator de Acumulação: AUC (0-24 horas, Dia 15) AUC (0-24 horas, Dia 1)	Pico Médio na Concentração Sérica	Média (SD) Meia-vida Pós-Estado de Repouso
7-α-(tiometil) espironolactona	1,25	391 ng/mL às 3,2 horas	13,8 horas (6,4)(terminal)
6-β-hidroxi-7-α-(tiometil) espironolactona	1,50	125 ng/mL às 5,1 horas	15,0 horas (4,0)(terminal)
Canrenona	1,41	181 ng/mL às 4,3 horas	16,5 horas (6,3)(terminal)
espironolactona	1,30	80 ng/mL às 2,6 horas	Aproximadamente 1,4horas (0,5) (β meia-vida)

A atividade farmacológica dos metabólitos da espironolactona no homem não é conhecida. Contudo, em ratos adrenalectomizados, as atividades antimineralocorticoides dos metabólitos canrenona (C), 7-α-(tiometil) espirolactona (TMS) e 6-β-hidroxi-7-α-(tiometil) espirolactona (HTMS), relativos à espironolactona, foram 1,10, 1,28 e 0,32 respectivamente. Relativo à espironolactona, sua afinidade de ligação ao receptor de aldosterona em lâmina de rim de rato foi 0,19, 0,86 e 0,06 respectivamente.

Em humanos, a potência do TMS e do 7-α-tioespirolactona na reversão dos efeitos do mineralocorticoide sintético, fludrocortisona, na composição eletrolítica urinária foram 0,33 e 0,26 respectivamente, relativo à espironolactona. Contudo, visto que as concentrações séricas deste esteroide não foram determinadas, sua incompleta absorção e/ou metabolismo de primeira passagem não poderia ser excluído como uma razão para sua reduzida atividade *in vivo*.

A espironolactona e seus metabólitos são mais de 90% ligados a proteínas plasmáticas. Os metabólitos são excretados primariamente na urina e secundariamente na bile.

O efeito de alimentos na absorção da espironolactona foi avaliado em estudo de dose única em nove voluntários saudáveis que não fazem uso de medicação. O alimento aumentou a biodisponibilidade da espironolactona não metabolizado por aproximadamente 100%. A importância clínica deste achado não é conhecida.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Carcinogênese, mutagênese e diminuição da fertilidade

Fls 8608
Proc. Nº 023/2023
hipolabor
Ass

A espironolactona administrada oralmente demonstrou ser um tumorígeno em estudos de administração na dieta realizados com ratos, com seus efeitos proliferativos manifestados nos órgãos endócrinos e no fígado. Em estudo de 18 meses utilizando doses de espironolactona de 50, 150 e 500 mg/kg/dia, houve um aumento estatisticamente significativo em adenomas benignos de tireoide e testículos e, em ratos machos, um aumento relacionado à dose nas alterações proliferativas no fígado (incluindo hepatomegalia e nódulos hiperplásicos). Em estudos de 24 meses nos quais ratos receberam doses de 10, 30, 100 e 150 mg/kg/dia de espironolactona, a faixa de efeitos proliferativos incluíram um aumento significativo de adenomas hepatocelulares e células de tumor intersticial testicular em machos, e um aumento significativo de células de adenoma folicular na tireoide e carcinomas em ambos os sexos.
Há aumento estatisticamente significativo também em pólipos estroma endometrial uterino em fêmeas.

Foi observada incidência de leucemia mielocística relacionada à dose (acima de 30 mg/kg/dia), em ratos alimentados diariamente com doses de canrenoato de potássio (um componente quimicamente similar a espironolactona e cujo principal metabólito, canrenona, é também um principal produto da espironolactona no homem), por um período de 1 ano. Em estudos de 2 anos em ratos, a administração oral de canrenoato de potássio foi associada com leucemia mielocística e hepática, tireoide e tumores testiculares e mamários.

Nem espironolactona ou canrenoato de potássio produziram efeitos mutagênicos em testes utilizando bactérias ou leveduras. Na ausência de ativação metabólica, nem espironolactona ou canrenoato de potássio se mostraram mutagênicos em testes mamários *in vitro*. Na presença de ativação metabólica, foi relatado que a espironolactona apresenta resultados negativos em alguns testes mutagênicos mamários *in vitro* e inconclusivos (mas ligeiramente positivo) para mutagenicidade em outros testes mamários *in vitro*. Na presença de ativação metabólica, canrenoato de potássio tem sido reportado resultados positivos para mutagenicidade em alguns testes mamários *in vitro*, inconclusivo em alguns e negativo em outros.

Em um estudo de reprodução de três ninhadas no qual ratas fêmeas receberam doses diárias de 15 e 50 mg/kg/dia de espironolactona, não houve efeitos no acasalamento e fertilidade, mas houve um pequeno aumento na incidência de filhotes natimortos com doses de 50 mg/kg/dia. Quando injetado em ratas fêmeas (100 mg/kg/dia por 7 dias via intraperitoneal (i.p.)) de espironolactona, parece aumentar o comprimento do ciclo estral pelo prolongamento diestro durante o tratamento e induzindo constante diestro durante o período de observação pós-tratamento de 2 semanas. Estes efeitos foram associados ao retardo do desenvolvimento do folículo ovariano e uma redução dos níveis de estrógeno circulante, que poderia ser esperado prejudicar o acasalamento, fertilidade e fecundidade. A espironolactona (100 mg/kg/dia), administrado via i.p. em camundongos fêmeas durante um período de 2 semanas de coabitação com machos não tratados, diminuiu o número de concebimentos do acasalamento (este efeito mostrou ser causado pela inibição da ovulação) e diminuição do número de embriões implantados e daqueles que se tornaram uma gravidez (este efeito mostrou ser causado por uma inibição da implantação), e dose de 200 mg/kg, também aumentou o período de latência para o acasalamento.

4. CONTRAINDICAÇÕES
A espironolactona é contraindicada a pacientes com:
- insuficiência renal aguda, diminuição significativa da função renal, anúria;
- doença de Addison;
- hipercalemia;
- hipersensibilidade conhecida à espironolactona
- uso concomitante de eplerenona.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
O uso concomitante de espironolactona e outros diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA (enzima conversora de angiotensina), medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides, antagonistas da angiotensina II, bloqueadores da aldosterona, heparina, heparina de baixo peso molecular, ou outras drogas ou condições conhecidas que possam causar hiperpotassemia, suplementos de potássio, uma dieta rica em potássio ou substitutos do sal contendo potássio podem levar à hiperpotassemia grave.
É aconselhável realizar uma avaliação periódica dos eletrólitos séricos, tendo em vista a possibilidade de hiperpotassemia, hiponatremia e uma possível elevação transitória da ureia sérica especialmente em pacientes idosos e/ou com distúrbios preexistentes da função renal ou hepática.

Acidose metabólica hiperclorêmica reversível, usualmente em associação com hiperpotassemia, foi relatada em alguns pacientes com cirrose hepática descompensada, mesmo quando a função renal é normal.

Hiperpotassemia em pacientes com Insuficiência Cardíaca Grave
Hiperpotassemia pode ser fatal. É crítico monitorar e controlar os níveis séricos de potássio em pacientes com insuficiência cardíaca grave recebendo espironolactona. Evitar o uso de outros diuréticos poupadores de potássio.
Evitar uso de suplementos orais de potássio em pacientes com o potássio sérico > 3.5 mEq/L. A recomendação de monitoramento de potássio e creatinina é uma semana após início ou aumento da dose de espironolactona, mensalmente após os três primeiros meses e a cada quatro meses, por um ano e após, a cada 6 meses. Descontinuar ou interromper o tratamento se potássio sérico > 5 mEq/L ou se a creatinina sérica > 4 mg/dL.

Fertilidade, Gravidez e Lactação
A espironolactona não apresentou efeitos teratogênicos em camundongos. Coelhos que receberam espironolactona apresentaram taxa de concepção reduzida, aumento da taxa de reabsorção e número menor de nascimentos vivos. Nenhum efeito embriotóxico foi observado em ratos aos quais houve administração de altas doses de espironolactona, no entanto, houve relato de hipoprolactinemia limitada e relacionada à dose, assim como diminuição dos pesos da próstata ventral e da vesícula seminal em machos e aumento da secreção de hormônio luteinizante e dos pesos ovariano e uterino em fêmeas. Feminização da genitália externa em fetos masculinos foi relatada em outro estudo em ratos.
Não há estudos em mulheres grávidas. A espironolactona deve ser usada durante a gravidez somente se o potencial benéfico justificar o risco potencial para o feto.
A canrenona, um metabólito ativo e principal da espironolactona, aparece no leite materno. Devido a muitos fármacos serem excretados no leite materno e devido ao desconhecido potencial para eventos adversos sobre o lactante, uma decisão deve ser tomada em relação à descontinuação do tratamento levando-se em conta a importância do fármaco para a mãe.

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

Efeitos na Capacidade de Dirigir e Operar Máquinas
Sonolência e tontura ocorrem em alguns pacientes. É recomendada precaução ao dirigir ou operar máquinas até que a resposta inicial ao tratamento seja determinada.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
O uso concomitante de medicamentos conhecidos por causar hiperpotassemia com espironolactona pode resultar em hiperpotassemia grave.

Fls 8609
Proc. Nº 023/2023
hipolabor
ASS

A espironolactona pode ter um efeito aditivo quando administrada concomitantemente com outros diuréticos e anti-hipertensivos. A dose desses fármacos deverá ser reduzida quando espironolactona for incluída ao tratamento.

A espironolactona reduz a resposta vascular à norepinefrina. Devem ser tomados cuidados com a administração em pacientes submetidos à anestesia enquanto esses estiverem sendo tratados com espironolactona.

Foi demonstrado que espironolactona aumenta a meia-vida da digoxina.

Medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides tais como ácido acetilsalicílico, indometacina e ácido mefenâmico podem atenuar a eficácia natriurética dos diuréticos devido à inibição da síntese intrarrenal de prostaglandinas e foi demonstrado que atenuam o efeito diurético da espironolactona.

A espironolactona aumenta o metabolismo da antipirina.

A espironolactona pode interferir na análise dos exames de concentração plasmática de digoxina.

Acidose metabólica hipercalêmica foi relatada em pacientes que receberam espironolactona concomitantemente a cloreto de amônio ou colestiramina.

Coadministração de espironolactona e carbenoxolona pode resultar em eficácia reduzida de qualquer uma dessas medicações.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
A espironolactona de 50 mg e 100 mg deve ser conservada em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz e umidade.
Aspectos físicos: blíster de alumínio plástico âmbar contendo 08 ou 10 comprimidos.
Características organolépticas: comprimido branco a levemente amarelado, circular, biconvexo, liso e sem vinco.
Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido.
Guarde-o em sua embalagem original.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Para adultos, a dose diária pode ser administrada em doses fracionadas ou em dose única.

Hipertensão Essencial
Dose usual de 50 mg/dia a 100 mg/dia, que nos casos resistentes ou graves pode ser gradualmente aumentada, em intervalos de 2 semanas, até 200 mg/dia. O tratamento deve ser mantido por no mínimo 2 semanas para garantir uma resposta adequada do tratamento. A dose deverá ser ajustada conforme necessário.

Doenças Acompanhadas por Edema
A dose diária pode ser administrada tanto em doses fracionadas como em dose única.

Insuficiência Cardíaca Congestiva
É recomendado administrar uma dose inicial diária de 100 mg de espironolactona, administrada em dose única ou dividida, podendo variar entre 25 mg e 200 mg diariamente. A dose habitual de manutenção deve ser determinada para cada paciente.

Cirrose Hepática
Se a relação sódio urinário/potássio urinário (Na^+ / K^+) for maior que 1,0 (um), a dose usual é de 100 mg/dia. Se essa relação for menor do que 1,0 (um), a dose recomendada é de 200 mg/dia a 400 mg/dia. A dose de manutenção deve ser determinada para cada paciente.

Síndrome Nefrótica
A dose usual em adultos é de 100 mg/dia a 200 mg/dia. A espironolactona não demonstrou afetar o processo patológico básico, e seu uso é aconselhado somente se outra terapia for ineficaz.

Edema Idiopático
A dose habitual é de 100 mg por dia.

Edema em Crianças
A dose diária inicial é de aproximadamente 3,3 mg/kg de peso administrada em dose fracionada. A dosagem deverá ser ajustada com base na resposta e tolerabilidade do paciente. Se necessário pode ser preparada uma suspensão triturando os comprimidos de espironolactona com algumas gotas de glicerina e acrescentando líquido com sabor. Tal suspensão é estável por 1 mês quando mantida em local refrigerado.

Hipopotassemia / hipomagnesemia
25 mg/dia a 100 mg/dia é útil no tratamento da hipopotassemia e/ou hipomagnesemia induzida por diuréticos, quando suplementos orais de potássio e/ou magnésio forem considerados inadequados.

Diagnóstico e Tratamento do Hiperaldosteronismo Primário
A espironolactona pode ser empregada como uma medida diagnóstica inicial para fornecer evidência presuntiva de hiperaldosteronismo primário enquanto o paciente estiver em dieta normal.
Teste a longo prazo: dose diária de 400 mg por 3 ou 4 semanas. A correção da hipopotassemia e hipertensão revelam a evidência presuntiva para o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário.
Teste a curto prazo: dose diária de 400 mg por 4 dias. Se o potássio sérico se eleva durante a administração de espironolactona, porém diminui quando é descontinuado, o diagnóstico presuntivo de hiperaldosteronismo primário deve ser considerado.

Tratamento Pré-operatório de Curto Prazo de Hiperaldosteronismo Primário
Quando o diagnóstico de hiperaldosteronismo for bem estabelecido por testes mais definitivos, espironolactona pode ser administrada em doses diárias de 100 mg a 400 mg como preparação para a cirurgia. Para pacientes considerados inaptos para cirurgia, espironolactona pode ser empregada como terapia de manutenção em longo prazo, com o uso da menor dose efetiva individualizada para cada paciente.

Hipertensão Maligna

Fls 8610
Proc. Nº 023/2023
hipolabor

Somente como terapia auxiliar e quando houver excesso de secreção de aldosterona, hipopotassemia e alcalose metabólica. A dose inicial é de 100 mg/dia, aumentada quando necessário a intervalos de duas semanas para até 400 mg/dia. A terapia inicial pode incluir também a combinação de outros fármacos anti-hipertensivos à espironolactona. Não reduzir automaticamente a dose dos outros medicamentos como recomendado na hipertensão essencial.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.
Dose omitida: Caso o paciente esqueça-se de tomar espironolactona no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve tomar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram relatadas em associação com o tratamento com espironolactona:
Reações adversas por categoria de frequência de Sistema de Classe de Órgãos e CIOMS listadas em ordem decrescente de gravidade médica ou importância clínica e dentro de cada Sistema de Classe de Órgãos e categoria de frequência.

Sistema de Classe de Órgãos	Muito Comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a <1/10	Incomum ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raro ≥1/10.000 a < 1/1.000	Muito Raro < 1/10.000	Frequência Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Neoplasmas benignos, malignos e não específicos (incluindo cistos e pólipos)	--	--	Neoplasma benigno de mama (masculino)	--	--	--
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	--	--	--	--	--	Agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Hiperpotassemia	--	Distúrbios eletrolíticos	--	--	--
Distúrbios psiquiátricos	--	Estado de confusão mental	--	--	--	Alteração na libido
Distúrbios do sistema nervoso	--	Tontura	--	--	--	--
Distúrbios gastrointestinais	--	Náusea	--	--	--	Distúrbio gastrointestinal
Distúrbios hepatobiliares	--	--	Função hepática anormal	--	--	--
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	--	Prurido, rash	Urticária	--	--	Necrólise epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), erupção ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), alopecia, hipertricose
Distúrbios musculoesquelético e tecidos conjuntivos	--	Espasmos musculares	--	--	--	--
Distúrbios renal e urinário	--	Insuficiência renal aguda	--	--	--	--
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamário		Ginecomastia, dor nas mamas (masculino)[a]	Distúrbios menstruais, dor nas mamas (feminino)[b]	--	--	--
Distúrbios gerais e condição no local de administração	--	Mal-estar	--	--	--	--

Abreviações: CDS = Core Data Sheet; CIOMS = Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas; F = feminino; LLT = termo do nível mais baixo; M = masculino; TP = termo preferido; WHO-ART = Terminologia de Reações Adversas a Medicamentos da Organização Mundial da Saúde.
[a] O termo dor mamária é mapeado a partir do CDS e a frequência é derivada do termo dor mamária (M) da WHO-ART, no entanto, a dor mamária no homem é o LLT.
[b] A dor mamária é o TP do CDS, e a frequência é derivada do termo dor mamária (F) da WHO-ART.

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

10. SUPERDOSE

Superdose aguda poderá ser manifestada por náusea, vômitos, sonolência, confusão mental, erupção cutânea maculopapular ou eritematosa, ou diarreia. Podem ocorrer desequilíbrios eletrolíticos e desidratação. Não existe nenhum antídoto específico. O uso de espironolactona deve ser descontinuado e a ingestão de potássio (incluindo fontes alimentares) restringida.

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

Fls 8611
Proc. Nº 023/2023
hipolabor
Ass

DIZERES LEGAIS

MS: 1.1343.0155

Farm. Resp.: Dr. Renato Silva
CRF-MG: 10.042

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 22/10/2021.

Rev.04

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**
08/10/2012	0818354/12-6	PETIÇÃO MANUAL - 1418 – GENÉRICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	- Harmonização de texto de bula conforme texto de Bula Padrão.	VPS	50 mg - Cartucho contendo 30 comprimidos - Caixa contendo 500 comprimidos 100 mg - Cartucho contendo 16 comprimidos - Caixa contendo 500 comprimidos
28/03/2016	1419098/16-2	10459 - GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização de texto de bula conforme texto de Bula Padrão.	VPS	50 mg - Cartucho contendo 30 comprimidos - Caixa contendo 500 comprimidos 100 mg - Cartucho contendo 16 comprimidos - Caixa contendo 500 comprimidos
08/02/2021	0513904/21-0	10452 – GENERICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização de texto de bula conforme texto de Bula Padrão. - Reações adversas.	VPS	50 mg - Cartucho contendo 30 comprimidos - Caixa contendo 500 comprimidos 100 mg - Cartucho contendo 16 comprimidos - Caixa contendo 500 comprimidos

Fls 8612
Proc. Nº 023/2023
Assinatura

16/02/2022	NA – objeto de pleito desta notificação eletronica	10452 – GENERICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização de texto de bula conforme texto de Bula Padrão. - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO (Características organolépticas)	VPS	50 mg - Cartucho contendo 30 comprimidos - Caixa contendo 500 comprimidos 100 mg - Cartucho contendo 16 comprimidos - Caixa contendo 500 comprimidos

Fls 8613
Proc. Nº 023/2023
Ass

8614
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

ISORDIL®
dinitrato de isossorbida

EMS SIGMA PHARMA LTDA

Comprimido de 10 mg

Comprimido sublingual de 5 mg

Fls 8615
Proc. Nº 023/2023
Ass

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
ISORDIL®
dinitrato de isossorbida

APRESENTAÇÕES
Comprimido de 10 mg. Embalagem contendo 30, 100* ou 120* unidades.
*Embalagem fracionável

Comprimido sublingual de 5 mg. Embalagem contendo 30, 90*, 120*, 450** ou 500** unidades.
*Embalagem fracionável
**Embalagem hospitalar

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de 10 mg contém:
dinitrato de isossorbida .....10,0 mg
excipiente* q.s.p. .....1 com
*dióxido de silício, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, lactose monoidratada, estearato de magnésio e lactose.

Cada comprimido sublingual de 5 mg contém:
dinitrato de isossorbida .....5,0 mg
excipiente* q.s.p. .....1 com
*lactose monoidratada, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, amido, celulose microcristalina, vermelho allura 129 laca de alumínio e lactose.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Angina Pectoris:
ISORDIL® oral comprimidos: Na profilaxia da dor isquêmica cardíaca associada à insuficiência coronariana. **ISORDIL®** pode reduzir a frequência, duração e intensidade das crises de angina. A tolerância ao exercício pode ser restabelecida e a necessidade de nitroglicerina pode ser reduzida. Os comprimidos orais não são indicados para o tratamento da crise.

ISORDIL® sublingual comprimidos: No tratamento de angina pectoris e na profilaxia em situações que podem desencadear uma crise de angina como, por exemplo, estresse físico ou emocional.

Insuficiência Cardíaca Congestiva:
Na insuficiência cardíaca congestiva aguda e crônica, ambas as formas, oral e sublingual, podem ser usadas. Insuficiência cardíaca congestiva aguda e crônica (incluindo aquela associada ao infarto do miocárdio). De acordo com a conduta atual **ISORDIL®** deve ser considerado somente como auxiliar aos métodos convencionais de tratamento (glicosídeos cardíacos, inibidores da enzima conversora de angiotensina e diuréticos); porém, em casos refratários, pode ser usado isoladamente ou simultaneamente com outros vasodilatadores. **ISORDIL®** é particularmente eficaz em pacientes com pressão diastólica final do ventrículo esquerdo aumentada (PDFVE) e débito cardíaco normal ou aproximadamente normal, nos quais a congestão pulmonar ou edema é o problema principal. **ISORDIL®** é especialmente recomendado quando a doença arterial coronariana é causa da insuficiência cardíaca congestiva, sendo neste caso, seu efeito antianginoso de grande importância.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Em ensaios clínicos, o dinitrato de isossorbida oral de liberação imediata foi administrado em vários regimes de dose, com um total de dose diária variando de 30 mg a 480 mg. Ensaios controlados de uma única dose oral de dinitrato de isossorbida tem demonstrado reduções efetivas na angina relacionada ao exercício por até 8 horas. A atividade antiangina está presente em aproximadamente 1 hora após a tomada da dose.

Fls 8616
Proc. Nº 023/2023
ASS

A maioria dos ensaios controlados com múltiplas doses de dinitrato de isossorbida oral tomadas a cada 12 horas (ou mais frequentemente) durante várias semanas têm demonstrado eficácia estatisticamente significante contra a angina durante até 2 horas após a tomada da dose.
Esquemas de dose de uma vez diariamente, e esquemas com uma dose diariamente em um intervalo livre de pelo menos 14 horas tem demonstrado eficácia após a primeira dose de cada dia que foi similar àquela mostrada em estudos de dose única citados acima. Os efeitos da segunda e da última dose foram menores e mais curtos que os efeitos da primeira.

Referência bibliográfica
FDA DailyMed. Bula do Dinitrato de isossorbida atualizada em 10/2009. Disponível em: < http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/druglnfo.cfm?id=11687>. Acesso em 02 de março de 2010.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O dinitrato de isossorbida, quimicamente designado de 2,5-dinitrato de 1,4:3,6-dianidro-D-glucitol, é um vasodilatador de ação direta, que relaxa a musculatura vascular lisa. Além da musculatura vascular lisa, dinitrato de isossorbida relaxa a musculatura lisa brônquica, biliar, gastrintestinal, uretral e uterina. Os nitratos são antagonistas fisiológicos da norepinefrina, acetilcolina e histamina.

Após a administração de doses terapêuticas da droga, a pressão arterial sistêmica é geralmente diminuída; a frequência cardíaca mantém-se inalterada ou sofre um leve aumento compensatório. Na ausência de insuficiência cardíaca, o débito cardíaco aumenta brevemente e depois diminui. A resistência vascular e pressão pulmonares são diminuídas. Os efeitos antianginosos de dinitrato de isossorbida sublingual iniciam-se geralmente de 2 a 5 minutos após a administração e mantêm-se por 1 a 2 horas. Os efeitos hemodinâmicos dos comprimidos orais são observados dentro de 20 a 60 minutos, mantendo-se adequados por 4 a 6 horas.

Farmacocinética:
A absorção gastrintestinal de dinitrato de isossorbida comprimidos é rápida e completa. A droga sofre um intenso efeito metabólico de primeiro passo, com pequenas variações entre os pacientes. O dinitrato de isossorbida é metabolizado em dois mononitratos que, subsequentemente, sofrem glicuronização.

Menos de 1% do dinitrato de isossorbida liga-se às proteínas plasmáticas. As concentrações plasmáticas de dinitrato de isossorbida e mononitratos foram comparadas após a administração de comprimidos sublinguais (2x5mg) e comprimidos orais (2x10mg) em voluntários. A dose sob a forma sublingual foi mais rapidamente absorvida que a formulação oral, como evidenciado pelos picos de concentração mais precoces de dinitrato de isossorbida e de mononitratos. A meia-vida do dinitrato de isossorbida foi de 12 e 30 minutos, para comprimidos sublinguais e comprimidos orais, respectivamente. Para o mononitrato de isossorbida, a meia-vida foi de 2 horas para ambas as formas de apresentação. Para o mononitrato de isossorbida, a meia-vida de comprimidos sublinguais foi 5 horas e 48 minutos, enquanto para os comprimidos orais foi 4 horas e 30 minutos.

A fase de eliminação após administração aguda e crônica de dinitrato de isossorbida parece ser ao menos bi-exponencial. Basicamente, toda a droga é eliminada pelos rins, principalmente sob a forma de glicuronídeo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao dinitrato de isossorbida ou compostos a ele relacionados e também a qualquer outro componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Como com qualquer nitrato, recomenda-se cautela quando **ISORDIL®** for administrado a pacientes com glaucoma, hipertireoidismo, anemia severa, traumatismo craniano recente e hemorragia severa. Devido a uma possível resposta hipotensora, **ISORDIL®** deve ser utilizado com precaução em associação a bloqueadores dos canais de cálcio, em pacientes que apresentem redução do volume sanguíneo devido ao tratamento com diuréticos, ou naqueles pacientes em uso de sildenafila.

A interrupção de **ISORDIL®** deve ser feita de maneira lenta e gradual, com a finalidade de evitar rebote nos efeitos hemodinâmicos e crises agudas de angina. O tratamento com **ISORDIL®** pode agravar a angina causada por cardiomiopatia hipertrófica. É possível a ocorrência de tolerância ao **ISORDIL®** e tolerância cruzada com outros nitratos e nitritos.

Fls 8617
Proc. Nº 023/2023
Ass.

A pressão arterial deve ser monitorizada frequentemente em pacientes com infarto recente, devidos aos efeitos deletérios da hipotensão nestes pacientes. Medidas de suporte apropriadas não foram estudadas, porém o tratamento como uma superdosagem por nitratos parece ser adequado, com elevação das extremidades e com expansão do volume sanguíneo.

Carcinogênese, mutagênese e prejuízo da fertilidade:
Não foram realizados estudos prolongados em animais, para avaliar o potencial carcinogênico desta droga.
Um estudo modificado de reprodução, com duas ninhadas, em ratos alimentados com dinitrato de isossorbida a 25 ou 100 mg/kg/dia, não revelou efeitos sobre a fertilidade ou gestação ou alguma patologia anormal nem nos pais, nem nos filhotes alimentados com dinitrato de isossorbida, quando comparados a ratos alimentados com uma dieta basal controlada.

Uso durante a gravidez:
Foi demonstrado que o dinitrato de isossorbida causa um aumento na embriotoxicidade em coelhos, relacionada à dose (aumento de filhotes mumificados), em doses orais de 35 a 150 vezes a dose humana máxima recomendada diariamente. Não há estudos bem controlados em mulheres grávidas. **ISORDIL®** não deve ser usado durante a gravidez, a menos que os benefícios esperados para a paciente superem os riscos potenciais para o feto, segundo critério médico.

Uso durante a lactação - Não se estudou a excreção do dinitrato de isossorbida no leite materno. Como muitas drogas são excretadas por essa via, a decisão entre interromper a amamentação ou o tratamento deve ser feita levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe e o risco potencial para a criança.

Uso em pediatria:
A eficácia e segurança de **ISORDIL®** em crianças não foram estabelecidas.

Uso em idosos:
Até o momento não há restrições do uso do medicamento em pacientes idosos.

Este medicamento contém LACTOSE.
Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose (deficiência Lapp de lactase ou má absorção de glicose-galactose), não devem tomar **ISORDIL®**, pois ele possui lactose em sua formulação.

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

Categoria de risco C: Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Interações Medicamento-Medicamento
rosiglitazona e alcaloides ergot – o dinitrato de isossorbida aumenta os efeitos adversos destes medicamentos.

Inibidores da fosfodiasterase tipo 5 – o dinitrato de isossorbida, utilizado juntamente com os medicamentos dessa classe (por exemplo: sildenafila, tadalafila e vardenafila), aumenta o risco de queda brusca da pressão sanguínea, devendo evitar o uso concomitante desses medicamentos.
Os pacientes que estiverem recebendo drogas anti-hipertensivas, bloqueadores beta-adrenérgico ou fenotiazinas, concomitantemente ao uso de **ISORDIL®**, devem ser observados devido aos possíveis efeitos hipotensores acumulativos.

Interações Medicamento-Substância Química
Álcool – os pacientes que estiverem recebendo **ISORDIL®** não devem ingerir bebidas alcoólicas, pois o álcool pode intensificar os efeitos dessa droga.

Fls 8618
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

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

Características físicas e organolépticas:
Comprimido de 10 mg, branco, circular, biconvexo e monossectado.
Comprimido sublingual de 5 mg, na cor rosa, plano em ambas as 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
A dose inicial não deve ser maior que 5 mg, uma vez que ocasionalmente ocorre uma resposta hipotensora intensa.

Angina Pectoris:
Terapia de ataque:
Comprimidos sublinguais - os comprimidos sublinguais de **ISORDIL®** devem ser colocados e mantidos sob a língua até completa dissolução (aproximadamente 20 segundos), na dose de 5 a 10 mg a cada 2 ou 3 horas.

Profilaxia das crises (angina estável crônica)
Comprimidos sublinguais – podem ser utilizados na dose de 5 a 10 mg antes de situações estressantes, passíveis de provocar uma crise de angina;
Comprimidos orais - os comprimidos orais de **ISORDIL®** devem ser ingeridos, sem mastigar, com ajuda de um pouco de líquido, na dose de 5 a 30 mg, via oral, quatro vezes ao dia, a cada 6 horas, preferivelmente com o estômago vazio.

Insuficiência Cardíaca Congestiva:
Na insuficiência cardíaca congestiva aguda e crônica, ambas as formas, oral e sublingual, podem ser usadas. A escolha da forma sublingual ou oral deve ser feita baseada principalmente na duração da ação e não na intensidade da resposta, uma vez que esta é a maior diferença observada nestas formas de apresentação. A fim de obter máximo efeito terapêutico, é importante que as doses, sublingual e oral, sejam individualizadas de acordo com as necessidades de cada paciente, resposta clínica e alterações hemodinâmicas.

Deve-se iniciar o tratamento com **ISORDIL®** com a menor dose eficaz. A dose deve ser ajustada quando necessário, baseando-se no desempenho do ventrículo esquerdo. A dose inicial depende da avaliação da intensidade da insuficiência cardíaca. No tratamento da insuficiência cardíaca congestiva aguda, **ISORDIL®** sublingual é preferido por sua ação imediata e deve-se administrá-lo primeiramente para estabilizar os sintomas do paciente, ou determinar a extensão da resposta hemodinâmica; seguindo-se posteriormente o tratamento de manutenção com **ISORDIL®** oral.

As doses médias recomendadas para a Insuficiência Cardíaca Congestiva Aguda e Crônica são as seguintes:

Insuficiência Cardíaca Congestiva Aguda:
Comprimidos sublinguais: 5 a 10 mg, a cada 2 horas, ou segundo critério médico;
Comprimidos orais: 10 a 40 mg, quatro vezes ao dia, a cada 6 horas, ou segundo critério médico.

Insuficiência Cardíaca Congestiva Crônica:
Dose inicial recomendada em comprimidos sublinguais: 5 a 10 mg, a cada 2 horas, ou segundo critério médico;
Manutenção da dose com comprimidos orais: 20 a 40 mg, quatro vezes ao dia, a cada 6 horas, ou segundo critério médico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Fls 8619
Proc. Nº 023/2023
Ass

É comum ocorrer cefaleia vascular, que pode tornar-se intensa e persistente. A cefaleia é geralmente aliviada pelo uso de analgésicos adequados, ou pela redução temporária da dose do medicamento, e tende a desaparecer após as primeiras duas semanas de uso do medicamento.

Pode ocorrer vasodilatação cutânea com eritema.

Episódios passageiros de vertigem e fraqueza, além de outros sinais de isquemia cerebral, associados à hipotensão postural, podem ocorrer ocasionalmente. Alguns indivíduos podem apresentar sensibilidade acentuada aos efeitos hipotensores dos nitratos, mesmo com a dose terapêutica usual. Reações intensas como náusea, vômito, fraqueza, insônia, palidez, sudorese e choque podem ocorrer. Em tais pessoas, o álcool pode intensificar estes efeitos. Medidas que facilitem o retorno venoso (por exemplo, cabeça baixa ou posição de Trendelenburg, respiração profunda, movimento das extremidades) geralmente revertem estes sintomas. Pode ocorrer ocasionalmente erupção cutânea e/ou dermatite esfoliativa.

As reações adversas podem ser observadas nas seguintes frequências:
Reações muito comuns (>1/10): vermelhidão na pele, cefaleias, enjoos, nervosismo, hipotensão ortostática, taquiarritmia e vômito.
Reações incomuns (> 1/1.000 e <1/100): síncopes, aumento de angina e hipertensão.
Reação muito rara (< 1/10.000): metemoglobinemia.

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

10. SUPERDOSE
Os sintomas de superdosagem com nitratos incluem: queda imediata da pressão arterial; cefaleia persistente e latejante; vertigem; palpitação; distúrbios visuais; eritema e sudorese (em seguida, a pele torna-se fria e cianótica); náusea e vômito (possivelmente com cólica e mesmo diarreia sanguinolenta); síncope (especialmente na posição ereta); metemoglobinemia com cianose e anóxia; hiperpneia inicial, dispneia e respiração lenta; pulsação lenta (dicrótica e intermitente); parada cardíaca; aumento da pressão intracranial com sintomas de confusão e febre moderada; paralisia e coma seguidos por convulsões clônicas e possivelmente morte devido a colapso circulatório.

A dose da droga que está associada aos sintomas da superdosagem ou que é ameaçadora para a vida não é conhecida. A DL_{50} oral aguda de dinitrato de isossorbida em ratos foi determinada ser aproximadamente 1.100 mg/kg de peso corporal. Estes estudos em animais indicam que seria necessária 500 vezes a dose terapêutica usual, para produzir tais sintomas tóxicos no homem. Não se sabe se a droga é dialisável.

Sugere-se o seguinte tratamento na superdosagem:
Remover rapidamente o material ingerido, através de lavagem gástrica, caso a ingestão seja recente e o paciente esteja consciente.

Manter o paciente deitado na posição de choque e confortavelmente aquecido.

Movimentos passivos das extremidades podem ajudar o retorno venoso. Caso necessário, deve-se administrar oxigênio e proceder a respiração artificial. Caso ocorra metemoglobinemia, administrar intravenosamente solução de azul de metileno a 1% de 1 a 2 mg/kg de peso corporal.

A epinefrina é ineficaz na reversão de casos de hipotensão severa associada à superdosagem. Portanto, a epinefrina e os compostos a ela relacionados são contraindicados nesta situação.

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

III - DIZERES LEGAIS
MS-1.3569.0015
Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho
CRF-SP nº 22.883

Registrado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay

Fls 8620
Proc. Nº 023/2023
Ass

Hortolândia/SP – CEP: 13186-901
CNPJ: 00.923.140/0001-31
INDÚSTRIA BRASILEIRA

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

Ou

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC 0800-019 12 22
www.ems.com.br

bula-prof-009409-SIG-v0

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
20/08/2013	0691534/13-5	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Embalagens contendo 15, 30, 90 (EMB FRAC), 100 (EMB FRAC) ou 120 (EMB FRAC) comprimidos.
27/06/2014	0505181/14-9	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula	26/03/2014	0222610/14-3	(10251) – SIMILAR – Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise	26/05/2014	Dizeres legais	VP/VPS	Embalagens contendo 15, 30, 90 (EMB FRAC), 100 (EMB FRAC) ou 120 (EMB FRAC) comprimidos.
01/09/2016	2243721/16-5	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula	13/06/2016	1916553/16-6	(10250) – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise	15/08/2016	- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO - DIZERES LEGAIS	VP	Comprimidos sublinguais de 5 mg em embalagens contendo 30, 90, 120, 450 e 500 unidades. Comprimidos sublinguais de 10 mg em embalagens contendo 30, 100 ou 120 unidades.
							- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - POSOLOGIA E MODO DE USAR - DIZERES LEGAIS	VPS	

Fls 8621
PROC. Nº 023/2023
ABS

16/12/2016	2609690/16-1	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula	29/08/2016	2234297/16-4	(10250) – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise	28/11/2016	Dizeres legais	VP/VPS	Comprimidos sublinguais de 5 mg em embalagens contendo 30, 90, 120, 450 e 500 unidades. Comprimidos sublinguais de 10 mg em embalagens contendo 30, 100 ou 120 unidades.
17/04/2021	1469153/21-1	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimido de 10 mg. Embalagem contendo 30, 100* ou 120* unidades. *Embalagem fracionável Comprimido sublingual de 5 mg. Embalagem contendo 30, 90*, 120*, 450 ** ou 500** unidades. *Embalagem fracionável ** Embalagem hospitalar
-	-	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido de 10 mg. Embalagem contendo 30, 100* ou 120* unidades. *Embalagem fracionável Comprimido sublingual de 5 mg. Embalagem contendo

Fls 8622
Proc Nº 023/2023

									30, 90*, 120*, 450** ou 500** unidades. *Embalagem fracionável ** Embalagem hospitalar

Fls 8623
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 8624
1
Proc. Nº 023/2023
Ass

Anexo A

Folha de rosto para a bula

ivermectina

Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda.

Comprimido

6mg

Fls 8625
Proc. Nº 023/2023
Ass

ivermectina

Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO
Comprimidos (6 mg): Embalagens contendo 2, 4 ou 500 comprimidos.

VIA ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS OU COM MAIS DE 15 KG

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido contém:
ivermectina.....6 mg
excipiente q.s.p.....1 comprimido
(Excipientes: amido, celulose microcristalina, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, dióxido de silício, butil-hidroxianisol e ácido cítrico)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES
A ivermectina é um medicamento é destinado ao tratamento de:

Estrongiloidíase intestinal: infecção causada por parasita nematoide *Strongyloides stercoralis*.

Oncocercose: infecção causada por parasita nematoide *Onchocerca volvulus*.
NOTA: a ivermectina não possui atividade contra parasitas *Onchocerca volvulus* adultos. Os parasitas adultos residem em nódulos subcutâneos, frequentemente não palpáveis. A retirada cirúrgica desses nódulos (nodulotomia) pode ser considerada no tratamento de pacientes com oncocercose, já que esse procedimento elimina os parasitas adultos que produzem microfilárias.

Filariose: infecção causada por parasita *Wuchereria bancrofti*.

Ascaridíase: infecção causada por parasita *Ascaris lumbricoides*.

Escabiose: infestação da pele causada pelo parasita *Sarcoptes scabiei*.

Pediculose: dermatose causada pelo parasita *Pediculus humanus capitis*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Estrongiloidíase
A estrongiloidíase é uma infecção parasitária que pode desenvolver quadros clínicos graves e que, além do comprometimento intestinal, pode causar lesões cutâneas, broncopulmonares, hepáticas, biliares, miocárdicas e mesentéricas.
A eficácia da ivermectina no tratamento da estrongiloidíase tem sido demonstrada em vários estudos[1-3].
Marty et al[4] demonstraram eficácia superior da ivermectina em comparação com o albendazol no tratamento da estrongiloidíase e Torres et al[5] demonstraram a eficácia da ivermectina no tratamento da estrongiloidíase em pacientes imunodeprimidos.

Oncocercose
A oncocercose é uma filariose que compromete a pele e o aparelho visual, causada por *Onchocerca volvulus*. É transmitida através de um vetor, o díptero simulídeo, conhecido popularmente como "pium" ou "borrachudo".
A eficácia da ivermectina no tratamento da oncocercose tem sido demonstrada em vários estudos[6-11], já tendo sido demonstrado que a ivermectina tem maior eficácia que a dietilcarbamazina no tratamento da oncocercose[12].

Filariose
A filariose linfática humana, conhecida também como elefantíase no Brasil, é causada pelo helminto *Wuchereria bancrofti* é transmitida por mosquitos do gênero *Culex*, nos quais as microfilárias se desenvolvem e atingem o estágio infectante. Os vermes adultos vivem nos linfonodos e vasos linfáticos, e as microfilárias são encontradas no sangue

Fls 8626
Proc. Nº 023/2023
Ass

periférico. No tratamento e controle da disseminação da filariose, a dietilcarbamazina apresenta resultados relativamente fracos, associados ao elevado índice de reações adversas em relação à ivermectina.
A eficácia da ivermectina no tratamento da filariose tem sido demonstrada por vários estudos[13-18].

Ascaridíase
A ascaridíase é causada por um parasita helmíntico denominado *Ascaris lumbricoides*. A prevalência desta doença dá-se em regiões de ambiente quente com condições sanitárias precárias em que os parasitas se encontrem presentes e, em casos de contaminação de alimentos e fontes de água.
A eficácia da ivermectina no tratamento da ascaridíase tem sido demonstrada por diversos estudos [1,3,4,19,20,39,40].

Escabiose
A escabiose ou sarna humana é uma dermatose de alta incidência no Brasil, produzida pelo ácaro *Sarcoptes scabiei*. A sarna crostosa ou norueguesa tem tido um aumento de incidência, principalmente em pacientes imunodeprimidos.
A eficácia da ivermectina via oral no tratamento da escabiose foi demonstrada em vários estudos[23-26]. Atualmente existe consenso na literatura científica sobre a importância da ivermectina no tratamento da escabiose[26-28]. Além disso, também foi demonstrada a eficácia da ivermectina via oral no tratamento da escabiose em imunodeprimidos[29] e durante a ocorrência de surtos em instituições[27].
A eficácia da ivermectina no tratamento da sarna norueguesa ou crostosa também foi demonstrada por diversos estudos[30-34].

Pediculose
A pediculose é uma dermatose de alta incidência no Brasil, produzida pelo *Pediculus humanus capitis*, que pode ser tratada com dose única de ivermectina, cuja administração por via oral apresenta vantagens em relação aos tratamentos tópicos alternativos.
A eficácia da ivermectina via oral no tratamento da pediculose, incluindo os casos resistentes, foi demonstrada em vários estudos [35-40].

Referências bibliográficas
1- NAQUIRA, C.; JIMENEZ, G.; GUERRA. J. G.; et al. Ivermectin for human strongyloidiasis and other intestinal helminthes. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 40, n. 3, p..304-309, 1989.
2- DATRY, A.; HILMARSDOTTIR, I.; MAYORGA-SAGASTUME, R.; et al. Treatment of *Strogyloides srtercoralis* infection with ivermectin compared with albendazole: results of an open study of 60 cases. *Transactions of the Royal Society of Tropical medicine and Hygiene*, v. 88, p. 344-345, 1994.
3- HUGGINS, D.; MEDEIROS, L.B.; TAVARES, E.; et al. Tratamento da estrongiloidíase humana e outras parasitoses intestinais com dose única de ivermectina. *Pediatr Mod,* v. 58, p. 168-170, 2001.
4- MARTY, H.; HAJI, H. J.; SAVIOLI, L.; et al. A comparative trial of a single-dose ivermectin versus three days of albendazole for treatment of *Strogyloides stercolaris* and other soil-transmitted helminth infections in children. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 55, n. 5, p. 447-481, 1996.
5- TORRES, J.R.; ISTURIZ, R.; MURILLO, J.; et al. Efficacy of ivermectin in the treatment of strongyloidiasis complicating AIDS. *Clin Infect Dis* , v. 17, p. 900-902, 1993.
6- AZIZ, M.A.; DIALLO, S..; DEOP, I.M.; et al. Efficacy and tolerance of ivermectine in human onchocerciasis. *Lancet,* v. 2, n. 8291, p. 171-173, 1982.
7- COULAUD, J.P.; LARIVIERI, M.; GERVAIS, M.C.; et al. Treatment of human onchocerciasis with ivermectin. *Bull Soc Pathol Exot Filiales,* v. 76, n. 5, p. 681-8, 1983.
8- AWADZI, K.; DADZIE, K. Y.; SHULZ-KEY, H.; et al. The chemotherapy of onchocerciasis X. *Annuals of Tropical Medicine and Parisitology*, v. 79, p. 63-78, 1985.
9- DE SOLE, G. et al. Adverse reactions after large-scale treatment of onchocerciasis with ivermectin: combined results from eight community trials. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 67, n. 6, p. 707-719, 1989.
10- PACQUE, M.C. et al. Community-based treatment of onchocerciasis with ivermectin: acceptability and early adverse reactions. *Bulletin of the World Health Organization,* v. 67, n. 6, p. 721-730, 1989.
11- NEWLAND, H.S.; WHITE, A. T.; GREENE, B. M.; et al. Effect of single-dose invermectin therapy of human *Onchocerca volvulus* infection with onchocercal ocular involvement. *British Journal of Ophthalmology*, v. 72, p. 561-569, 1988.
12- GREENE, B. M.; TAYLOR, H. R.; CUPP, E. W.; et al. Comparison of ivermectin and diethylcarbamazine in the treatment of onchocerciasis. *The New England Journal of Medicine*, v. 313, n. 3, p. 133-138, 1985
13- DREYER. G.; ADDISS, D.; NOROES. J.; et al. Ultrasonographic assessment of the adulticidal efficacy of repeat high-dose ivermectin in bancroftian filariasis. *Tropical Medicine and International Health*, v. 1, n. 4, p. 427-432, 1996.

Fls 8627
Proc. Nº 023/2023
Ass

14- DREYER, G.; COUTINHO, A.; MIRANDA, D.; et al. Treatment of bancroftian filariasis in Recife, Brazil: a two-year comparative study of the efficacy of single treatments with ivermectin or diethylcarbamazine. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 89, p. 98-102, 1995.
15- DREYER, G.; ADDISS, D.; SANTOS, A.; et al. Direct assessment in vivo of the efficacy of combined single-dose ivermectin and diethylcarbamazine against adult *Wuchereria bancrofti*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 92, p. 219-222, 1998.
16- DREYER, G.; NOROES, J.; AMARAL, F.; et al. Direct assessment of the adulticidal efficacy of a single dose of ivermectin in bancroftian filariasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 89, p. 441-443, 1995.
17- DIALLO, S.; AZIZ, M.A.; NDIR, O.; et al. Dose ranging study of ivermectin in treatment of filariasis due to *Wuchereria bancrofti*. *Lancet*, v. 1, n. 8540, p. 1030, 1987.
18- ROUX, J; PEROLAT P; CARTEL SL; et al. A study of ivermectin in the treatment of lymphatic filariasis due to *Wuchereria bancrofti* var. pacifica in French Polynesia. *Bull Soc Pathol Exot Filiales*, v. 82, n. 1, p. 72-81, 1989.
19- WHITWORTH, J.A.G.; MORGAN, D.; MAUDE, G.H.; et al. A field study of the effect of ivermectin on intestinal helminthes in man. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg*, v. 85, p. 232-234, 1991.
20- BELIZÁRIO, V.Y.; AMARILLO, M.E.; LEON, W.U.; et al. A comparation of the efficacy of single doses of albendazole, ivermectin and diethylcarmazine alone or in combinations against *Ascaris* and *Trichuris spp*. *Bull W Health Org*, v. 81, p. 35-42, 2003.
21- OTTESEN, E.A.; CAMPBELL, W.C. Ivermectin in human medicine. *J Antimicrob Chemoter*, v. 34, n. 2, p. 195-203, 1994.
22- HEUKELBACH J; WINTER, B.; WILCKE, T.; et al. Selective mass treatment with ivermectin to control intestinal helminthiases and parasitic skin diseases in a severely affected population. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 82, n. 8, p. 563-571, 2004.
23- MACOTELA-RUIZ, E.; PEÑA-GONZALEZ, G. Tratamiento de la escabiasis com ivermectina por via oral. *Gaceta Medica de México*, v. 129, n. 3, p. 301-205, 1993.
24- MARTY, P.; GARI-TOUSSAINT, M.; LE FICHOUX, Y.; et al. Efficacy of ivermectin treatment of an epidemic of sarcoptic scabies. *Annuals of tropical Medicine and Parasitology*, v. 88, n. 4, p. 453, 1994.
25- DOURMISHEV, A.L.; DOURMISHEV, L.A.; SCHWARTZ, R.A. Ivermectin: pharmacology and application in dermatology. *Int J Dermatol*, v. 44, p. 981-988, 2005.
26- CONTI DIAZ, J.A. et al. Treatment of human scabies with oral ivermectin. Sao Paulo: *Rev Inst Trp*, v. 41, p. 259-261, 1999.
27- LEPPARD, B.; et al. The use of ivermectin in controlling an outbreak on scabies in a prison. *Br J Dermatol*, v. 143, p. 520-523, 2000.
28- VAIDHYANATHAM, U. Review of ivermectin in scabies. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, v. 5, p. 496-504, 2001.
29- MEINKING, T. L.; TAPLIN, D.; HERMIDA, J. L.; et al. The treatment of scabies with ivermectin. *The New England Journal of Medicine*, v. 333, p. 26-30, 1995
30- AUBIN, F.; HUMBERT, P. Ivermectin for crusted (Norwegian) scabies. *The New England Journal of Medicine*, p. 812, 1995.
31- DEL GIUDICE, P.; CARLES, M.; COUPPIE, P.; et al. Successful treatment of crusted (Norwegian) scabies with ivermectin in two patients with human immunodeficiency virus infection. *British Journal of Dermatology*, v. 135, p. 489-504, 1996.
32- CORDOLIANI, F.; VASSEUR, E.; BACCARD, M.; et al. Ivermectin-responsive crusted scabies in HTLV1 carrier. *Dermatology*, v. 132, n. 4, p. 351-352, 1996.
33- DOURMISHEV, A. L.; SERAFIMOVA, D. K.; DOURMISHEV, L. A.; et al. Crusted scabies of the scalp in dermatomyositis patients: three cases treated with oral ivermectin. *International Journal of Dermatology*, v. 37, p. 231-234, 1998.
34- LARRALDE, M.; MIJELSHON, L. M.; GONZALEZ, A.; et al. Ivermectin-responsive crusted scabies in four patients. *Pediatric Dermatology*, v. 16, n. 1, p. 69-70, 1999.
35- DUNNE, C. L.; MALONE, C. J.; WHITWORTH, J. A. G. A field of the effects of ivermectin on ectoparasites of man. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 85, p. 550- 551, 1991.
36- BELL, T. A. Treatment of *Pediculus humanus* var. *capitis* infestation in Cowlitz County, Washington, with ivermectin and the LiceMeister® comb. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 17, n. 10, p. 923- 924, 1998.
37- BURKHART, C. G.; BURKHART, C. N.; BURKHART, K. M. An assessment of topical and oral prescription and over-the-counter treatments for head lice. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 38 (6 Part 1), p. 979-982, 1998.
38- BARBARA, L. et al. Head Lice. *Pediatrics*, v. 110, n. 3, p. 638-643, 2002.
39- FOUCAULT, C.; RANQUE, S.; BADIAGE, S.; et al. Oral ivermectin in the treatment of body lice. *J Infect Dis*, v. 193, p. 474-476, 2006.

Fls 8628
Proc. Nº 5023/2023
Ass

40- GLAZIOU, P.; NYGUYEN, L.N.; MOULIA-PELAT, J.P.; et al. Efficacy of ivermectin for the treatment of head lice (pediculosis capitis). *Trop. Med Parasitol*, v. 45, p. 253-254, 1994.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A ivermectina é um antiparasitário de amplo espectro, derivado das avermectinas, uma classe isolada de produtos de fermentação do *Streptomyces avermitilis*.

A ivermectina é uma mistura que contém no mínimo 90% de 5-O-dimetil-22,23-diidroavermectina A1a e menos de 10% de 5-O-dimetil-25-di(1-metilpropil)-22,23-diidro-25-(1-metiletil) avermectina A1a, geralmente conhecidos como 22,23 diidroavermectina B1a e B1b ou H2B1a e H2B1b, respectivamente.

Farmacodinâmica

A ivermectina imobiliza os vermes induzindo uma paralisia tônica da musculatura.

A paralisia é mediada pela potencialização e/ou ativação direta dos canais de Cl^- sensíveis às avermectinas, controlados pelo glutamato. Esses canais estão presentes somente nos nervos e células musculares dos invertebrados e uma vez potencializados, acarretam um aumento da permeabilidade da membrana celular aos íons cloreto, com hiperpolarização dos nervos ou células musculares, resultando em paralisia e morte do parasita. Os compostos desta classe podem também interagir com canais de Cl^- mediados por outros neurotransmissores como o ácido gama-aminobutírico (GABA).

Os canais de Cl^- controlados pelo glutamato provavelmente servem como um dos locais de ação da ivermectina também nos insetos e crustáceos. A falta de receptores com alta afinidade para as avermectinas em cestodos e trematodos pode explicar porque estes helmintos não são sensíveis à ivermectina. Nos casos de infestações por *Onchocerca*, a ivermectina afeta as larvas em desenvolvimento e bloqueia a saída das microfilárias do útero dos vermes fêmeas adultos. Sua atividade contra *Strongyloides stercoralis* é limitada aos estágios intestinais. A atividade seletiva dos compostos desta classe pode ser atribuída ao fato de que nos mamíferos, os canais iônicos mediados pelo GABA só estão presentes no cérebro e a ivermectina não atravessa a barreira hematoencefálica em situações normais; além disso, os nervos e as células musculares dos mamíferos não apresentam canais de Cl^- controlados por glutamato.

Farmacocinética

Após a administração oral da ivermectina, as concentrações plasmáticas são aproximadamente proporcionais à dose. A concentração plasmática máxima é atingida em aproximadamente quatro horas após a ingestão. A meia-vida plasmática é de 22 a 28 horas nos adultos, e o volume aparente de distribuição é de aproximadamente 47 litros. A metabolização é hepática e a maior concentração tissular é encontrada no fígado e no tecido adiposo. Níveis extremamente baixos são encontrados no cérebro, apesar da lipossolubilidade da droga. Isto se deve ao fato de a ivermectina não atravessar a barreira hematoencefálica dos mamíferos em situações normais.

A ivermectina e/ou os seus metabólitos são excretados quase exclusivamente nas fezes em um período estimado de 12 dias, sendo que menos de 1% da dose administrada é excretada na urina na forma conjugada ou inalterada. Os efeitos da alimentação na disponibilidade sistêmica da ivermectina não foram estudados.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade à ivermectina ou aos demais componentes deste medicamento.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com meningite ou outras afecções do Sistema Nervoso Central que possam afetar a barreira hematoencefálica, devido aos seus efeitos nos receptores GABA-érgicos do cérebro.

O uso concomitante deste medicamento com fármacos potencializadores da atividade GABA tais como barbituratos, benzodiazepínicos, ácido valpróico e oxibato de sódio não é recomendado, uma vez que a ivermectina pode interagir com os receptores GABA no Sistema Nervoso Central.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças com menos de 15 kg ou menores de 5 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Após o tratamento com drogas microfilaricidas, os pacientes com oncodermatite hiperreativa (*sowda*) podem apresentar maior probabilidade que outros de sofrer reações adversas severas, especialmente edemas e agravamento da oncodermatite.

Estrongiloidíase: o paciente deve ser lembrado da necessidade de submeter-se a exames de fezes repetidos para comprovar a ausência do parasita *Strongyloides stercoralis*.

Oncocercose: o paciente deve ser lembrado de que o tratamento com ivermectina não elimina os parasitas *Onchocerca* adultos e, portanto, normalmente é necessário repetir o acompanhamento, podendo ser requisitado um novo tratamento.

Fls 8629
Proc. Nº 023[illegible]2023
Ass

Filariose: o paciente deve ser advertido de que a medicação elimina apenas as microfilárias e, portanto, não haverá reversão das alterações clínicas já existentes decorrentes dos parasitas adultos.

Ascaridíase: o paciente deve ser lembrado da necessidade de submeter-se a exames de fezes para acompanhamento e certificação de cura.

Pediculose e Escabiose: o paciente deverá ser reavaliado no intervalo de 1 a 2 semanas para certificar-se da cura. Nesses casos também devem ser tratados os contactantes infestados.

Dados históricos demonstram que as drogas microfilaricidas como citrato de dietilcarbamazina (DEC), podem causar reações cutâneas e/ou sistêmicas de variada gravidade (reações de Mazzotti) e reações oftálmicas em pacientes com oncocercose. Essas reações provavelmente se devem a respostas alérgicas e inflamatórias à morte das microfilárias. Pacientes com oncocercose tratados com a ivermectina podem sofrer essas reações, além de possíveis reações adversas relacionadas com a própria droga (veja **Reações Adversas, Oncocercose**).
O tratamento de severas reações de Mazzotti não foi submetido a estudos clínicos controlados. Hidratação oral, repouso, soluções salinas intravenosas e/ou corticosteroides parenterais foram usados no tratamento da hipotensão postural. Anti-histamínicos e/ou ácido acetilsalicílico foram usados na maioria dos casos leves a moderados.

Estrongiloidíase em hospedeiros imunocomprometidos: em pacientes imunocomprometidos (incluindo os portadores de HIV) em tratamento de estrongiloidíase intestinal, pode ser necessário repetir a terapia. Estudos clínicos adequados e bem controlados não foram conduzidos nesses pacientes para a determinação da dosagem ótima. Vários tratamentos, com intervalos de duas semanas, podem ser necessários e a cura pode não ser conseguida. O controle de estrongiloidíase não intestinal nesses pacientes é difícil e pode ser útil a terapia supressiva, isto é, uma vez por mês.

Sarna crostosa em hospedeiros imunocomprometidos: em pacientes imunocomprometidos (incluindo os portadores de HIV) em tratamento de sarna crostosa, pode ser necessário repetir a terapia.

Uso em idosos: as recomendações para pacientes idosos são semelhantes às destinadas aos pacientes adultos.

Uso em crianças: como ainda não se dispõe de dados clínicos suficientes referentes ao tratamento de crianças menores de 5 anos ou com menos de 15 kg, o uso deste medicamento por pacientes desta faixa etária não deve ser realizado. Não foram estabelecidas a segurança e eficácia em crianças com menos de 15 kg ou menores de 5 anos.

Gravidez: não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
A ivermectina está enquadrada na categoria de risco C.

Amamentação: a ivermectina é excretada no leite materno em baixas concentrações. O tratamento de mães que planejam amamentar somente deve ser feito quando o risco de retardar o tratamento da mãe superar o possível risco para o lactente.

Carcinogenicidade, mutagenicidade e teratogenicidade: não foram realizados estudos em longo prazo com animais para avaliar o potencial carcinogênico da ivermectina. A ivermectina não evidenciou sinais de genotoxicidade no ensaio de Ames para verificação de mutagenicidade microbiana *in vitro* com *Salmonella typhimurium*, variedades TA1535, TA1537, TA98 e TA100, com e sem ativação de sistema enzimático de fígado de rato, bem como em ensaios de citotoxicidade e mutagenicidade empregando linfoma de camundongo linhagem L5178Y e em ensaio de síntese de DNA com fibroblastos humanos.
A ivermectina demonstrou ser teratogênica em camundongos, ratos e coelhos quando administrada em doses repetidas de 0,2; 8,1 e 4,5 vezes a dose máxima recomendada para humanos, respectivamente (baseada em mg/m^2/dia). A teratogenicidade foi caracterizada nas três espécies testadas por fissuras palatinas. Observou-se também deformação das patas dianteiras em coelhos. Esses efeitos foram obtidos somente com doses iguais ou próximas aos níveis tóxicos para as fêmeas prenhes. Portanto, a ivermectina não parece ser seletivamente tóxica para o feto em desenvolvimento. A ivermectina não teve efeitos adversos sobre a fertilidade de ratos em estudos com doses repetidas de até três vezes a dose máxima recomendada para humanos, de 200 mcg/kg (baseada em mg/m^2/dia).
O uso em pacientes geriátricos deve ser feito com cautela levando-se em consideração uma maior frequência de comprometimento da função hepática, renal, e/ou cardíaca, outras comorbidades, bem como medicações concomitantes de uso comum nesta população.
O uso concomitante com a varfarina requer monitoramento dos níveis de INR uma vez que estes podem se elevar.

Para evitar futuras infestações por parasitas, orientar o paciente a adotar as seguintes medidas:

Fls 8630
Proc. Nº 023/2023
Ass

1) Manter limpas as instalações sanitárias e lavar as mãos após utilizá-las.
2) Evitar andar descalço.
3) Cortar e manter limpas as unhas.
4) Beber água filtrada ou fervida.
5) Lavar e cozinhar bem os alimentos.
6) Manter os alimentos e depósitos de água cobertos.
7) Combater os insetos.
8) Lavar as mãos antes das refeições.
9) Lavar os utensílios domésticos.
10) De forma cuidadosa para se evitar queimaduras, ferver roupas íntimas, de cama e banho (lençóis, fronhas e toalhas) do paciente e trocá-las diariamente. Utensílios e acessórios (escovas de cabelo, pentes, presilhas de cabelo e bonés) devem ser higienizados da mesma forma. Estas medidas se estendem a todos os membros da família.
11) Não compartilhar objetos de uso pessoal, tais como pentes e bonés.
12) Evitar contato direto com outras pessoas durante o tratamento (infectadas ou não).
13) Todas as pessoas da família devem verificar se estão infestadas. Em caso positivo, procurar orientação médica para o correto tratamento simultâneo de todos os infestados para evitar-se a re-infestação cruzada entre os membros da família.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A ivermectina deve ser administrada com cautela a pacientes em uso de drogas que deprimem o Sistema Nervoso Central. Há uma potencial interação da ivermectina com os receptores GABA no Sistema Nervoso Central.
Relatórios pós-comercialização demonstraram que aumento o da INR (*International Normalized Ratio*) foi raramente relatado quando a ivermectina foi coadministrada com varfarina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (15 - 30°C). Proteger da luz e umidade.
Prazo de validade: se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo 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.

Características físicas e organolépticas:
ivermectina 6mg: comprimido circular branco a levemente amarelado, 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

Os comprimidos de ivermectina devem ser ingeridos com água.
Estudos mostraram doses entre 150 mcg/kg a 200 mcg/kg por dia, dose única, oral, dependendo do agente etiológico.

Estrongiloidíase - Filariose – Ascaridíase – Escabiose – Pediculose
A dosagem recomendada de ivermectina para o tratamento destas afecções numa única dose oral visa fornecer aproximadamente 200 mcg de ivermectina por kg de peso corporal. Consulte a **Tabela 1** para orientar-se em relação à dosagem. Em geral, não são necessárias outras doses. Contudo, devem ser feitos exames de fezes para acompanhamento (estrongiloidíase) e avaliações clínicas (demais afecções), para verificar a eliminação da infecção (veja **Advertências e Precauções**).

Tabela 1
Orientação de dosagem de ivermectina para estrongiloidíase, filariose, ascaridíase, escabiose e Pediculose

PESO CORPORAL (kg)	DOSE ORAL ÚNICA
15 a 24	½ comprimido
25 a 35	1 comprimido

Fls 8631
8
Proc. Nº 023/2023
Ass

36 a 50	1 ½ comprimidos
51 a 65	2 comprimidos
66 a 79	2 ½ comprimidos
≥ 80	200 mcg/kg

Oncocercose
A dosagem recomendada de ivermectina para o tratamento da oncocercose é uma dose oral única que visa fornecer aproximadamente 150 mcg de ivermectina por quilo de peso corporal. Consulte a Tabela 2 para orientar-se em relação à dosagem. Em campanhas de distribuição em massa, inseridas em programas de tratamento internacional, o intervalo entre doses usado de forma mais comum foi de doze meses. No tratamento individual de pacientes, pode-se reconsiderar uma nova dosagem em intervalos de três meses.

Tabela 2
Orientação de dosagem de ivermectina para a oncocercose

PESO CORPORAL (kg)	DOSE ORAL ÚNICA
15 a 25	½ comprimido
26 a 44	1 comprimido
45 a 64	1 ½ comprimidos
65 a 84	2 comprimidos
≥ 85	150 mcg/kg

9. REAÇÕES ADVERSAS
As reações adversas são, em geral, de natureza leve e transitória. Durante o tratamento com ivermectina podem ocorrer raramente as seguintes reações: diarreia e náusea, astenia, dor abdominal, anorexia, constipação e vômitos.
Relacionadas ao sistema Nervoso Central podem ocorrer: tontura, sonolência, vertigem e tremor.
As reações epidérmicas incluem: prurido, erupções e urticária.
As reações do tipo Mazzotti e oftálmicas, associadas ao tratamento da oncocercose ou à própria doença, não devem ser esperadas em pacientes com estrongiloidíase tratados com ivermectina (veja **Reações Adversas, Oncocercose**).
Estas reações são de frequência desconhecida.

Oncocercose
As reações de hipersensibilidade resultantes da morte das microfilárias após o tratamento com ivermectina provocam sintomas de reação do tipo Mazzotti: artralgia/sinovite, dor abdominal, aumento e sensibilidade dos nódulos linfáticos, principalmente os nódulos axilares, cervical e inguinal; prurido, edema, erupções, urticária e febre.
Reações oftálmicas durante o tratamento da oncocercose são raras e podem estar ligadas à doença. Estes efeitos secundários após o tratamento com ivermectina, podem ser: sensação de anormalidades nos olhos, edema de pálpebra, uveíte anterior, conjuntivite, limbite, queratite e coriorretinite ou coroidite. Raramente elas podem tornar-se graves ou são associadas com perda de visão e, de forma geral, são resolvidas sem a necessidade de tratamento com corticosteroides.

Estrongiloidíase
Em quatro estudos clínicos envolvendo um total de 109 pacientes que receberam uma ou duas doses de 170 a 200 mcg/kg de ivermectina, as seguintes reações adversas foram relatadas como possivelmente, provavelmente ou definitivamente relacionadas a ivermectina: Reações relacionadas ao corpo como um todo: astenia/ fadiga (0,9%), dor abdominal (0,9%). Reações gastrintestinais: anorexia (0,9%), constipação (0,9%), diarreia (1,8%), náusea (1,8%), vômito (0,9%). Reações relacionadas ao Sistema Nervoso Central: tontura (2,8%), sonolência (0,9%), vertigem (0,9%), tremor (0,9%). Reações epidérmicas: prurido (2,8%), erupção cutânea (0,9%) e urticária (0,9%). Em estudos comparativos, os pacientes tratados com ivermectina apresentaram mais distensão abdominal e desconforto torácico do que os pacientes tratados com albendazol. No entanto, a ivermectina foi mais bem tolerada do que tiabendazol em estudos comparativos envolvendo 37 pacientes tratados com tiabendazol.

Gerais
As seguintes reações adversas foram relatadas com o uso da droga:
Edema facial e periférico, hipotensão ortostática e taquicardia. Cefaleia e mialgia relacionadas à droga ocorreram em menos de 1% dos pacientes.

Fls 8632
Proc. Nº 0239/2023
Ass

Dados de um estudo multicêntrico, realizado dentro do Programa de Controle da Oncocercose, o qual tratou 50.929 pacientes, com dose única de ivermectina, acompanhados por 72 horas pós-tratamento; mostrou 2,4% de reações adversas moderadas e 0,24 % de reações severas (93 casos). As reações severas mais frequentes foram hipotensão postural sintomática e dispneia severa. Não houve nenhum caso de morte pós-tratamento.
Dentro das reações adversas mais comuns, relatou-se: cefaleia, dor muscular, dispneia, dores pelo corpo, febre, reações cutâneas, náusea, anorexia, vômitos, edema de face e membros.

Podemos dizer que as reações adversas severas são classificadas nesta população como incomuns (> 1/1000 e ≤ 1/100 casos).

Ref. De Sole G, Remme J, Awadzi Ket al. Adverse reactions after large-scale treatment of onchocerciasis with ivermectin: combined results from eight community trials. Bull World Health Organ. 1989;67(6):707-19. PMID: 2633886

Experiência Pós-comercialização:
As seguintes reações adversas foram relatadas:

Oncocercose
Hemorragia conjuntival
Todas as indicações
Hipotensão (principalmente a hipotensão ortostática), exacerbação da asma brônquica, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, convulsões, hepatite, elevação das enzimas hepáticas e elevação da bilirrubina.
Neurotoxicidade incluindo alteração da consciência de gravidade variável (por exemplo, sonolência, estupor e coma), confusão, desorientação e morte.

Alterações em testes de laboratório
Foram relatadas as seguintes anormalidades em testes de laboratório durante os estudos com o medicamento: eosinofilia transitória, elevação das transaminases e aumento da hemoglobina (1%).
Leucopenia e anemia foram verificadas em um paciente.

Em casos de eventos adversos, notifique à empresa e ao Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Foi observada letalidade significativa em camundongos e ratos após doses orais únicas de 25 a 50 mg/kg e de 40 a 50 mg/kg de ivermectina, respectivamente. Não foi observada letalidade significativa em cães após doses orais únicas de até 10 mg/kg. Nessas dosagens, observaram-se os seguintes sinais relacionados ao tratamento: ataxia, bradipneia, tremores, ptose, redução de atividade, vômitos e midríase. Na intoxicação acidental ou na exposição significativa a quantidades desconhecidas de formulações veterinárias de ivermectina em humanos, seja por ingestão, inalação, injeção ou exposição de áreas do corpo, os seguintes efeitos adversos foram relatados com maior frequência: erupção cutânea, edema, dor de cabeça, tontura, astenia, náusea, vômito e diarreia. Entre outros efeitos adversos relatados estão convulsões, ataxia, dispneia, dor abdominal, parestesia, urticária e dermatite de contato. Casos de neurotoxicidade, incluindo alteração da consciência de gravidade variável (por exemplo, sonolência, estupor e coma), confusão, desorientação e morte foram relatadas com a dosagem recomendada e superdosagem de ivermectina.
Massi, D. et al. publicaram um relato de caso na literatura africana em 2017 com paciente que, após dosagem repetida 15 dias após a dosagem de 150mcg/Kg, apresentou encefalopatia, obnubilação e cegueira bilateral. Em casos de intoxicação acidental, a terapia de apoio, quando indicada, deve incluir a administração parenteral de fluidos e eletrólitos, assistência respiratória (oxigênio e ventilação mecânica, quando necessário) e agentes hipertensores nos casos de hipotensão clinicamente significativa. Pode ser indicada a indução de vômitos e/ou lavagem gástrica o mais rápido possível, seguida de laxantes e outras medidas anti-envenenamento rotineiras, quando necessário, para evitar a absorção do produto ingerido.

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

DIZERES LEGAIS

M.S: 1.0392.0167

Farm. Resp. Dra. Angelina Fernandes

Fls 8633
10
Proc. Nº 023/2023
Ass

Bula do Profissional de Saúde

CRF-GO nº 16016

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Vitamedic Ind. Farmacêutica Ltda.
Rua VPR 01 - Qd. 2 A - Mód. 01
DAIA - Anápolis - GO
CNPJ: 30.222.814/0001-31
Industria Brasileira
XXXXXX- 01/22A

PAPEL RECICLÁVEL

SAC
0800 620 2929
www.vitamedic.ind.br
VITAMEDIC

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 05/04/2023.

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	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bulas	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
25/07/2023	-	10452 - Notificação de Alteração de Texto Bula - 60/12	-	-	-	-	"8. Quais os males que este medicamento pode me causar?" "9. O que fazer se algém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?" "9. Reações adversas" "10. Superdose"	VP/VPS	6 mg com ct bl al plas trans x 2 6 mg com ct bl al plas trans x 4 6 mg com ct bl al plas trans x 500

Fls 8634
Proc. Nº 023/2023
Ass

21/01/2022	0274725/22-3	10452 - Notificação de Alteração de Texto Bula - 60/12	-	-	-	-	1. Para que este medicamento é indicado? 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? 1.Indicações Alteração de SAC	VP/VPS	6 mg com ct bl al plas trans x 2 6 mg com ct bl al plas trans x 4 6 mg com ct bl al plas trans x 500

Fls 8635
Proc. Nº 023/2023
Ass

14/03/2019	0225307/19-1	10452 - Notificação de Alteração de Texto Bula - 60/12	-	-	-	-	- Alteração do Responsável Técnico - 10. Superdose	VP/VPS	6 mg com ct bl al plas trans x 2 6 mg com ct bl al plas trans x 4 6 mg com ct bl al plas trans x 500
22/06/2017	1254259/17-8	10452 - Notificação de Alteração de Texto Bula - 60/12	-	-	-	-	- Correção no Item 1 - Identificação do Medicamento - Via de Administração	VPS	6 mg com ct bl al plas trans x 2 6 mg com ct bl al plas trans x 4 6 mg com ct bl al plas trans x 500

Fls 8636
Proc. Nº 023/2023
Ass

19/04/2016	1583107/16-8	10452 - Notificação de Alteração de Texto Bula - 60/12	-	-	-	-	- Mudança na Razão Social da Empresa	VP/VPS	6 mg com ct bl al plas trans x 2 6 mg com ct bl al plas trans x 4 6 mg com ct bl al plas trans x 500
05/07/2013	0542442/13-9	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	- Atualização de Texto de Bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA	VP/VPS	6 mg com ct bl al plas trans x 2 6 mg com ct bl al plas trans x 4 6 mg com ct bl al plas trans x 500

Fls 8637
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 8638
Proc. Nº 023/2023
Ass

LEVOFLOXACINO

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Comprimido Revestido
500mg

V.04_06/2019

Geolab

Fls 8639
Proc. Nº 023/2023
Ass

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

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

Levofloxacino

Medicamento genérico, Lei n° 9.787 de 1999.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Comprimido revestido de 500mg: Embalagem contendo 7 ou 10 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

levofloxacino hemi-hidratado* 512,5*mg

*Equivalente a 500mg de levofloxacino

Excipientes: laurilsulfato de sódio, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, povidona, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

1. INDICAÇÕES

O **levofloxacino** é indicado no tratamento de infecções bacterianas causadas por agentes sensíveis ao levofloxacino hemi-hidratado, tais como:

- Infecções do trato respiratório superior e inferior, incluindo sinusite, exacerbações agudas de bronquite crônica e pneumonia.
- Infecções da pele e tecido subcutâneo, complicadas e não complicadas, tais como impetigo, abscessos, furunculose, celulite e erisipela.
- Infecções do trato urinário, incluindo pielonefrite aguda.
- Osteomielite.

Como as fluoroquinolonas, incluindo **levofloxacino**, têm sido associadas a reações adversas graves, e pelo fato de que, para alguns pacientes, infecções do trato urinário não complicadas, exacerbações bacterianas agudas de bronquite crônica e sinusite aguda bacteriana podem ser autolimitadas, **levofloxacino** só deve ser indicado para tratamento destas infecções em pacientes para os quais não existam opções de tratamento alternativas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Fls 8640
Proc. Nº 023/2023
Ass

A maioria dos estudos de eficácia centrais foi realizada com a formulação oral de levofloxacino.

Infecções agudas no trato repiratório

A eficácia do levofloxacino no tratamento de adultos com sinusite aguda foi estabelecida em dois estudos. Para a inclusão nesses estudos, os pacientes precisavam apresentar sinais e/ou sintomas de sinusite aguda por ≤ 4 semanas e evidência radiográfica de sinusite.

Um dos estudos foi um estudo aberto, randomizado e controlado por medicamento ativo que comparou o levofloxacino 500mg administrado oralmente uma vez por dia de 10 a 14 dias com a amoxicilina/clavulanato 500/125mg administrado oralmente três vezes por dia de 10 a 14 dias em pacientes com sinusite aguda. A resposta clínica foi a principal variável da eficácia. A taxa de sucesso clínico foi de 88,4% para levofloxacino e de 87,3% para amoxicilina/clavulanato.

O outro foi um estudo aberto não comparativo de levofloxacino 500mg administrado oralmente uma vez por dia de 10 a 14 dias em pacientes com sinusite aguda. A resposta microbiológica foi a principal variável da eficácia, e a resposta clínica foi a variável secundária. O levofloxacino erradicou a infecção bacteriana aguda m 127 (92,0%) dos 138 pacientes de pesquisa microbiologicamente avaliáveis com sinusite. A taxa de sucesso clínico foi de 88,3% para levofloxacino.

A eficácia do levofloxacino no tratamento de adultos com uma exacerbação bacteriana aguda de bronquite crônica foi estabelecida em dois estudos abertos, randomizados e controlados. Os pacientes qualificados precisavam ter um histórico de doença pulmonar obstrutiva crônica (por exemplo, bronquite crônica ou enfisema) e apresentar um aumento recente de tosse, mudança ou aumento na produção de secreção e sintomas físicos condizentes com o diagnóstico de exacerbação bacteriana aguda de bronquite crônica.

Um dos estudos comparou o levofloxacino 500mg administrado oralmente uma vez por dia de 5 a 7 dias com axetil cefuroxima 250mg administrado oralmente duas vezes por dia durante 10 dias em pacientes com exacerbação bacteriana aguda de bronquite crônica. A resposta clínica foi a principal variável da eficácia, e a resposta microbiológica foi a variável secundária. A taxa de sucesso clínico foi de 94,6% para levofloxacino e de 92,6% para axetil cefuroxima. A taxa de erradicação microbiológica foi de 96,3% para levofloxacino e de 93,2% para axetil cefuroxima.

O outro estudo comparou o levofloxacino 488mg administrado oralmente uma vez por dia de 5 a 7 dias com cefaclor 250mg administrado oralmente três vezes por dia de 7 a 10 dias em pacientes com exacerbação bacteriana aguda de bronquite crônica. A resposta microbiológica foi a principal variável da eficácia, e a resposta clínica foi a variável secundária. A taxa de erradicação microbiológica foi de 94,2% para levofloxacino e de 86,5% para cefaclor. A taxa de sucesso clínico foi de 91,6% para levofloxacino e de 91,6% para cefaclor.

A eficácia do levofloxacino no tratamento de adultos com pneumonia adquirida na comunidade foi estabelecida em dois estudos. Os pacientes selecionados deviam apresentar sinais clínicos e sintomas de infecção no trato respiratório inferior (por exemplo, febre, tosse, produção de secreção, dor no peito, falta de ar, evidência de consolidação pulmonar no exame físico) e infiltração no raio X do tórax condizente com infecção aguda.

Um dos estudos foi um estudo aberto, randomizado e controlado que comparou o levofloxacino 488mg administrado oralmente uma vez por dia de 7 a 14 dias ou 500mg administrada via intravenosa uma vez por dia de 7 a 14 dias (dependendo do estado clínico do paciente, a dose de levofloxacino poderia ser aumentada para 488mg ou 500mg duas vezes por dia, segundo os critérios do investigador) com 1g de ceftriaxona sódica administrada via intravenosa duas vezes por dia, ou 2g uma vez por dia de 7 a 14 dias, ou o axetil cefuroxima 500mg administrado oralmente duas vezes por dia de 7 a 14 dias em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade. Os pacientes do braço controle poderiam receber eritromicina ao mesmo tempo (ou doxiciclina, se o paciente não tolerasse eritromicina) caso houvesse suspeita ou

Fls 8641
Proc. Nº 023/2023

comprovação de um patógeno atípico. A resposta clínica foi a principal variável da eficácia, e a resposta microbiológica foi a variável secundária. A taxa de sucesso clínico foi de 96,5% para levofloxacino e de 90,4% para ceftriaxona/cefuroxima. A taxa de erradicação microbiológica foi de 98,4% para levofloxacino e de 87,5% para ceftriaxona/cefuroxima.

O outro estudo foi um estudo aberto não comparativo de levofloxacino 500mg administrado via intravenosa ou oralmente de 7 a 14 dias em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade. A resposta microbiológica foi a principal variável da eficácia, e a resposta clínica foi a variável secundária. A taxa de erradicação microbiológica foi de 95,1% para levofloxacino, e a taxa de sucesso clínico foi de 94,9% para levofloxacino.

Infecções cutâneas e na estrutura da pele

A eficácia do levofloxacino no tratamento de adultos com infecção não complicada de pele e tecido subcutâneo foi estabelecida em dois estudos. Os pacientes qualificados apresentavam sinais e sintomas condizentes com o diagnóstico de infecção não complicada de pele e tecido subcutâneo, incluindo dor localizada, eritema, inchaço e drenagem, e não precisavam de terapia antimicrobiana intravenosa.

Um dos estudos foi um estudo aberto, randomizado e controlado que comparou o levofloxacino 488mg administrado oralmente uma vez por dia de 7 a 10 dias com a ciprofloxacina 500mg administrada oralmente duas vezes por dia durante 10 dias em pacientes com Infecção não complicada de pele e tecido subcutâneo. A resposta clínica foi a principal variável da eficácia, e a resposta microbiológica foi a variável secundária. A taxa de sucesso clínico foi de 97,8% para levofloxacino e de 94,3% para ciprofloxacina. A taxa de erradicação microbiológica foi de 97,5% para levofloxacino e de 88,8% para ciprofloxacina.

O outro estudo foi um estudo duplo-cego, randomizado e controlado que comparou o levofloxacino 500mg administrado oralmente uma vez por dia durante 7 dias com a ciprofloxacina 500mg administrada oralmente duas vezes por dia durante 10 dias em pacientes com Infecção não complicada de pele e tecido subcutâneo. A resposta clínica foi a principal variável da eficácia, e a resposta microbiológica foi a variável secundária. A taxa de sucesso clínico foi de 96,1% para levofloxacino e de 93,5% para ciprofloxacina. A taxa de erradicação microbiológica foi de 93,0% para levofloxacino e de 89,7% para ciprofloxacina.

A eficácia do levofloxacino no tratamento de adultos com infecção complicada de pele e tecido subcutâneo foi estabelecida em dois estudos abertos, randomizados e controlados. As infecções complicadas de pele e tecido subcutâneo nesses dois estudos incluíram grandes abscessos, celulite em decorrência de úlceras de pressão ou devido a uma complicação de doença subjacente, infecções que precisam de intervenção cirúrgica como terapia adjuvante ao tratamento antimicrobiano, infecções nos pés devido à diabetes, úlceras infectadas ou infecções devido a queimaduras.

Um dos estudos comparou o levofloxacino 488mg administrada oralmente duas vezes por dia com a ticarcilina/ácido clavulânico (3,1g/100mg) administrados via intravenosa a cada 4 a 6 horas por, no mínimo, 3 dias seguido por amoxicilina/ácido clavulânico (500mg/125mg) administrados oralmente três vezes por dia em pacientes com infecção complicada de pele e tecido subcutâneo. A duração total do tratamento nos dois tratamentos foi de 7 a 14 dias. A resposta clínica foi a principal variável da eficácia, e a resposta microbiológica foi a variável secundária. A taxa de sucesso clínico foi de 88,0% para levofloxacino e de 83,4% para ticarcilina/ácido clavulânico-amoxicilina/ácido clavulânico. A taxa de erradicação microbiológica foi de 86,6% para levofloxacino e de 78,7% para ticarcilina/ácido clavulânico-amoxicilina/ácido clavulânico.

O outro estudo comparou o levofloxacino 500mg administrado via intravenosa duas vezes por dia seguida por levofloxacino 500mg administrado oralmente duas vezes por dia com imipenem/cilastatina administrado via intravenosa quatro vezes por

Fls 8642
Proc. Nº 023/2023
Ass

dia seguido por ciprofloxacina 750mg administrada oralmente duas vezes por dia. A duração total do tratamento nos dois tratamentos foi de 7 a 14 dias. A resposta clínica foi a principal variável da eficácia, e a resposta microbiológica foi a variável secundária. A taxa de sucesso clínico foi de 82,1% para levofloxacino e de 88,2% para imipenem/cilastatina-ciprofloxacina. A taxa de erradicação microbiológica foi de 79,8% para levofloxacino e de 84,5% para imipenem/cilastatina-ciprofloxacina.

Infecções do trato urinário complicadas e pielonefrite aguda

A eficácia do levofloxacino no tratamento de infecções do trato urinário complicadas (ITU) e pielonefrite aguda foi estabelecida em dois estudos.

Um dos estudos foi um estudo duplo-cego, randomizado e controlado que comparou o levofloxacino 250mg administrado oralmente uma vez por dia durante 10 dias com a ciprofloxacina 500mg administrada oralmente duas vezes por dia durante 10 dias em pacientes com ITUs complicadas ou pielonefrite aguda. Os critérios de diagnóstico para ITUs complicadas incluíram > 5 de glóbulos brancos por campo de maior aumento, $\geq 10^5$UFC/mL e qualquer um dos seguintes sintomas: urgência, frequência, disúria, febre ou histórico de febre ou hematúria. Devem estar presentes fatores de complicação, como anormalidades anatômicas ou funcionais, ou cateter permanente. As infecções em homens foram consideradas complicadas. Os critérios de diagnóstico para pielonefrite aguda incluíram > 20 glóbulos brancos na urina por campo de menor aumento ou > 5 glóbulos broncos por campo de maior aumento, $\geq 10^5$UFC/mL e dois dos seguintes sinais: dor nos flancos ou sensibilidade no ângulo costovertebral, febre ou histórico de febre, contagem de leucócitos superior a 15.000/mm^3 e teste de bactérias revestidas por anticorpos ou grupos de leucócitos na urina. A resposta microbiológica nos pacientes que foram avaliados quanto à eficácia microbiológica foi a principal variável da eficácia, e a resposta clínica dos pacientes de pesquisa microbiologicamente avaliáveis foi a variável secundária.

Para os casos de ITUs complicadas, 91,3% dos pacientes tratados com levofloxacino tiveram suas infecções erradicadas, em comparação com os 92,9% dos pacientes tratados com ciprofloxacina. Para os casos de pielonefrite aguda, 96,1% dos pacientes tratados com levofloxacino tiveram suas infecções erradicadas, em comparação com os 93,1% dos pacientes tratados com ciprofloxacina. Para o grupo combinado de pacientes com ITU complicada ou pielonefrite aguda, 92,7% dos pacientes tratados com levofloxacino tiveram suas infecções erradicadas, em comparação com os 93,0% dos pacientes tratados com ciprofloxacina.

Para ITU complicada, a taxa de sucesso clínico foi de 92,1% para levofloxacino e de 88,5% para ciprofloxacina. Para pielonefrite aguda, a taxa de sucesso clínico foi de 92,2% para levofloxacino e de 94,8% para ciprofloxacina. Para o grupo combinado de pacientes com ITU complicada ou pielonefrite aguda, a taxa de sucesso clínico foi de 92,1% para levofloxacino e de 90,6% para ciprofloxacina.

O outro estudo foi um estudo aberto, randomizado e controlado por medicamento ativo que comparou o levofloxacino 250mg administrado oralmente uma vez por dia de 7 a 10 dias com a lomefloxacina 400mg administrada oralmente uma vez por dia durante 14 dias em pacientes com ITU complicada ou pielonefrite aguda. A resposta microbiológica nos pacientes que foram avaliados quanto à eficácia microbiológica foi a principal variável da eficácia, e a resposta clínica dos pacientes de pesquisa microbiologicamente avaliáveis foi a variável secundária.

Para os casos de ITU complicada, 95,3% dos pacientes tratados com levofloxacino tiveram suas infecções erradicadas, em comparação com os 92,1% dos pacientes tratados com lomefloxacina. Para os casos de pielonefrite aguda, 92,1% dos pacientes tratados com levofloxacino tiveram suas infecções erradicadas, em comparação com os 94,9% dos pacientes tratados com lomefloxacina. Para o grupo combinado de pacientes com ITU complicada ou pielonefrite aguda, 94,7% dos

Fls 8643
Proc. Nº 023/2023
Ass

pacientes tratados com levofloxacino tiveram suas infecções erradicadas, em comparação com os 92,6% dos pacientes tratados com lomefloxacina.

Para ITU complicada, a taxa de sucesso clínico foi de 93,0% para levofloxacino e de 88,5% para lomefloxacino.

Para pielonefrite aguda, a taxa de sucesso clínico foi de 94,7% para levofloxacino e de 94,9% para lomefloxacina. Para o grupo combinado de pacientes com ITU complicada ou pielonefrite aguda, a taxa de sucesso clínico foi de 93,3% para levofloxacino e de 89,7% para lomefloxacina.

Osteomielite

A eficácia do levofloxacino no tratamento de adultos com osteomielite foi demonstrada em um estudo aberto não omparativo de levofloxacino 500mg administrada via intravenosa ou oralmente uma ou duas vezes por dia, de 4 a 6 semanas, em pacientes com osteomielite crônica. A duração mínima da terapia intravenosa foi 3 dias antes da mudança para a formulação oral. Para se inscreverem nesse estudo, os pacientes deveriam ter infecção óssea há de um mês comprovada com estudos radiográficos e culturas do aspirado ou biópsia do osso envolvido. A resposta microbiológica foi a principal variável da eficácia, e a resposta clínica foi a variável secundária. O levofloxacino erradicou a infecção em 57 (82,6%) dos 69 pacientes de pesquisa microbiologicamente avaliáveis com osteomielite crônica. A taxa de sucesso clínico foi de 82,1% para levofloxacino.

Referências bibliográficas

1. Adelglass J. et al. Comparison of the effectiveness of levofloxacin and amoxicillin-clavulanate for the treatment of acute sinusitis in adults. Otolaryngol Head Neck Surg. 1999;120(3):320-7.

2. Sydnor TA. et al. Open-label assessment of levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. Ann Allergy Asthma Immunol. 1998; 80(4):357-62.

3. Petitpretz P. et al. Levofloxacin 500 mg once daily versus cefuroxime 250 mg twice daily in patients with acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis: clinical efficacy and exacerbation-free nterval. Int J Antimicrob Agents. 2007; 30(1): 52-9.

4. Habib MP. et al. Multicenter, randomized study comparing efficacy and safety of oral levofloxacin and cefaclor in treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis [abstract]. Infect Dis Clin Pract 1998; 7 (2): 101-9.

5. File TM Jr. et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. Antimicrob Agents Chemother. 1997; 41(9): 1965-72.

6. Nichols RL, et al. Multicenter, randomized study comparing levofloxacin and ciprofloxacin for uncomplicated skin and skin structure infections. South Med J. 1997; 90(12): 1193-200.

7. Nicodemo AC. et al. A multicentre, double-blind, randomised study comparing the efficacy and safety of oral levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of uncomplicated skin and skin structure infections. Int J Clin Pract. 1998; 52(2): 69-74.

8. Graham DR. et al. Once-daily, high-dose levofloxacin versus ticarcillin-clavulanate alone or followed by amoxicillin-clavulanate for complicated skin and skin-structure infections: a randomized, open-label trial. Clin Infect Dis. 2002; 35(4): 381-9.

9. Klausner HA. et al. A trial of levofloxacin 750 mg once daily for 5 days versus ciprofloxacin 400 mg and/or 500 mg twice daily for 10 days in the treatment of acute pyelonephritis. Curr Med Res Opin. 2007; 23(11): 2637-45.

Fls 8644
Proc. Nº 023/2023
Ass

10. Klimberg IW. et al. A controlled trial of levofloxacin and lomefloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection. Urology. 1998; 51(4): 610-5.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O **levofloxacino** é um agente antibacteriano sintético de amplo espectro, para administração oral. Quimicamente, o levofloxacino é o isômero levógiro (isômero-L) do racemato ofloxacino, um agente antibacteriano quinolônico. A atividade antibacteriana do ofloxacino deve-se basicamente ao isômero-L. O mecanismo de ação do levofloxacino e de outros antimicrobianos fluoroquinolônicos envolve a inibição da topoisomerase bacteriana IV e da DNA-girase (ambas são topoisomerases bacterianas tipo II), enzimas necessárias para a replicação, transcrição, restauração e recombinação do DNA. Nesse sentido, o isômero-L produz mais pontes de hidrogênio e, portanto, complexos mais estáveis, com a DNA-girase do que o isômero-D. Microbiologicamente, isso se traduz numa atividade antibacteriana 25 a 40 vezes maior para o isômero-L, o levofloxacino, do que para o isômero-D. Os derivados quinolônicos inibem rápida e especificamente a síntese do DNA bacteriano.

Microbiologia

O levofloxacino apresenta atividade *in vitro* contra um amplo espectro de bactérias aeróbicas e anaeróbicas gram-positivas e gram-negativas. A atividade bactericida do levofloxacino é rápida e frequentemente ocorre em níveis próximos da Concentração Inibitória Mínima (CIM).

O levofloxacino exibe atividade *in vitro* contra a maioria das cepas dos microorganismos citados a seguir, entretanto a segurança e eficácia do levofloxacino em tratamentos de infecções clínicas devido a esses organismos não foram estabelecidas em estudos clínicos adequados e controlados:

Aeróbios Gram-positivos

Enterococcus avium
Enterococcus faecium
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Streptococcus constellatus
Streptococcus (Grupos *C/F, D, G*)
Streptococcus milleri
Streptococcus sanguis
Streptococcus (Grupo *Viridans*)

Anaeróbios Gram-positivos

Clostridium perfringens
Clostridium spp.
Peptostreptococcus anaerobius
Peptostreptococcus magnus

Fls 8645
Proc. Nº 023/2023
Ass

Propionibacterium acnes

Aeróbios Gram-negativos

Acinetobacter baumannii

Acinetobacter lwoffii

Aeromonas hydrophila

Bordetella pertussis

Campylobacter jejuni

Citrobacter (diversus) koseri

Pantoea (Enterobacter) aerogenes

Enterobacter agglomerans

Enterobacter sakazakii

Flavobacterium meningosepticum

Legionella spp.

Morganella morganii

Neisseria gonorrhoeae

N. gonorrhoeae (produtora de penicilinase)

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Providencia spp

Providencia stuartii

Pseudomonas fluorescens

Pseudomonas putida

Salmonella enteritidis

Salmonella spp

Serratia liquefaciens

Serratia spp

Shigella spp

Stenotrophomonas maltophilia

Vibrio cholerae

Vibrio parahaemolyticus

Yersinia enterocolitica

Anaeróbios Gram-negativos

Bacteroides distasonis

Bacteroides fragilis

Bacteroides intermedius

Veillonella parvula

Outros microorganismos

Mycobacterium fortuitum

Mycobacterium kansasii

Fls 8646
Proc. Nº 023/2023
Ass

Mycobacterium marinum
Mycobacterium tuberculosis
Mycoplasma fermentans
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

O levofloxacino é ativo contra as cepas produtoras de beta-lactamase dos microorganismos listados anteriormente.

O levofloxacino não é ativo contra *Treponema pallidum*.

Resistência ao levofloxacino devida a mutação espontânea *in vitro* é um fenômeno raro (média 10^{-9} a 10^{-10}).

Embora tenha sido observada resistência cruzada entre levofloxacino e outras fluorquinolonas, alguns microorganismos resistentes a outras quinolonas, como o ofloxacino, podem ser sensíveis ao levofloxacino. Na falta de um teste de suscetibilidade ao levofloxacino, a suscetibilidade do microorganismo ao ofloxacino pode ser utilizada para predizer a suscetibilidade ao levofloxacino. Contudo, embora microorganismos sensíveis ao ofloxacino possam ser considerados sensíveis ao levofloxacino, o contrário nem sempre é verdadeiro.

O levofloxacino tem se mostrado ativo contra a maioria das cepas susceptíveis dos seguintes microorganismos, nos quais foi demonstrada eficácia clínica:

Aeróbios Gram-positivos

Enterococcus (*Streptococcus*) *faecalis*
Staphylococcus aureus (MSSA)
Staphylococcus epidermidis (MSSE)
Staphylococcus saprophyticus
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae (incluindo cepas de *S. pneumoniae* resistentes a múltiplas drogas [MDPRSP*])
Streptococcus pyogenes

* Isolados de MDRSP (*S. pneumoniae* resistente a múltiplas drogas) são cepas resistentes a dois ou mais dos seguintes antibióticos: penicilina (MIC ≥ 2mcg/mL), cefalosporinas de segunda geração, ex.: cefuroxima, macrolídeos, tetraciclinas e trimetoprima / sulfametoxazol.

Aeróbios Gram-negativos

Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Legionella pneumophila
Moraxella (*Branhamella*) *catarrhalis*
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Fls 8647
Proc. Nº 023/2023
Ass

Outros microorganismos

Chlamydia pneumoniae

Mycoplasma pneumoniae

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O levofloxacino é absorvido rapidamente e quase completamente após a administração oral.

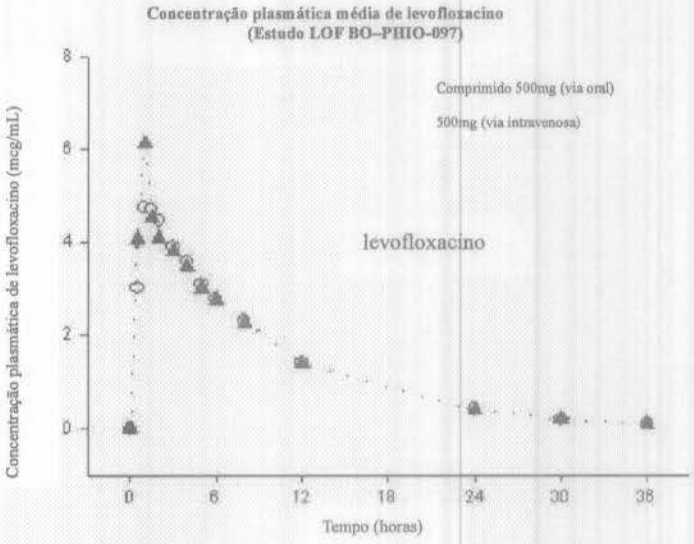
O pico de concentração plasmática (aproximadamente 5,1mcg/mL) é obtido uma a duas horas após a ingestão. A biodisponibilidade absoluta do comprimido de 500mg é de aproximadamente 99%.

A administração de 500mg de levofloxacino com alimentos prolonga ligeiramente o tempo para o pico de concentração em aproximadamente 1 hora e diminui ligeiramente o pico de concentração em aproximadamente 14%.

A ingestão de alimentos não altera de maneira clinicamente significativa a absorção do levofloxacino.

As concentrações plasmáticas do levofloxacino após a administração intravenosa são semelhantes e comparáveis, em extensão (AUC), às obtidas após a administração oral, quando se utilizam doses equivalentes (mg/mg). Portanto, a via oral e a via intravenosa podem ser consideradas intercambiáveis (vide gráfico a seguir).

Concentração plasmática média de levofloxacino - O perfil em indivíduos saudáveis após dose única de 500mg de levofloxacino em comprimidos e solução intravenosa.



A farmacocinética do levofloxacino é linear e previsível após a administração de doses únicas e doses múltiplas. As concentrações plasmáticas aumentam proporcionalmente com o aumento das doses orais, numa faixa de 250 a 1.000mg.

Dose oral (mg)	Pico de concentração plasmática (mcg/mL)	Área sob a curva ($AUC_{0-\infty}$, mcgh/mL)
250	2.8	27.2
500	5.1	47.9
750	7.1	82.2
1000	8.9	111.0

Fls 8648
Proc. Nº 023/2023
Ass

O estado de equilíbrio é atingido 48 horas após a administração de 500mg em regime de dose única e de duas doses diárias. O pico e o vale da concentração plasmática atingidos após doses múltiplas em regimes de dose única diária oral foram de aproximadamente 5,7 e 0,5mcg/mL, respectivamente; após doses múltiplas com regime de administração oral de 2 vezes ao dia, esses valores foram de aproximadamente 7,8 e 3,0mcg/mL, respectivamente. Após doses intravenosas, o pico e o vale da concentração plasmática atingidos após múltiplas doses no regime de dose única foram de aproximadamente 6,4 e 0,6mcg/mL, respectivamente. Após doses múltiplas com regime de administração intravenosa de 2 vezes ao dia, esses valores foram de aproximadamente 7,9 e 2,3mcg/mL, respectivamente.

Distribuição

O volume médio de distribuição do levofloxacino varia, em geral, de 74 a 112 litros após doses únicas ou múltiplas de 500mg ou 750mg, indicando ampla distribuição pelos tecidos. A penetração do levofloxacino na pele é rápida e completa. A razão entre biopsia do tecido cutâneo e AUC plasmática é de aproximadamente 2. A razão entre o líquido da bolha e AUC plasmática é de aproximadamente 1. O levofloxacino também penetra rapidamente na porção esponjosa e cortical dos tecidos ósseos, tanto na cabeça do fêmur quanto na sua parte distal. Os picos de concentração tissular variam de 2,4 a 15mcg/g e são obtidos cerca de 2 a 3 horas após a administração oral. A ligação do levofloxacino às proteínas séricas, *in vitro*, é de aproximadamente 24 a 38% em todas as espécies estudadas, conforme determinado pelo método de diálise de equilíbrio, numa faixa clinicamente relevante de 1 a 10mcg/mL de concentrações de levofloxacino no soro/plasma; a ligação se faz principalmente com a albumina sérica em humanos. O levofloxacino liga-se às proteínas plasmáticas independentemente da concentração do fármaco.

Metabolismo

O levofloxacino é esterioquimicamente estável no plasma e na urina e não se converte metabolicamente no seu enantiômero, o D-ofloxacino. A biotransformação do levofloxacino é limitada, uma vez que o fármaco é excretado basicamente inalterado na urina. Após a administração oral, aproximadamente 87% da dose administrada é recuperada inalterada na urina, num período de 48 horas, enquanto que menos de 4% da dose é recuperada nas fezes, num período de 72 horas. Menos de 5% da dose administrada é recuperada na urina como metabólitos desmetil e N-óxido, os únicos metabólitos identificados no homem. Estes metabólitos não apresentam atividade farmacológica relevante.

Eliminação

A meia-vida de eliminação plasmática terminal média do levofloxacino varia aproximadamente de 6 a 8 horas, após a administração de doses únicas ou de doses múltiplas.

A média aparente da depuração corpórea total e da depuração renal varia de aproximadamente 144 a 226mL/min e 96 a 142mL/min, respectivamente. A excessiva depuração renal da filtração glomerular sugere que a secreção tubular de levofloxacino ocorre em adição a sua filtração glomerular.

A administração concomitantemente de cimetidina ou de probenecida resulta em aproximadamente 24% e 36% na redução da depuração renal de levofloxacino, indicando que a secreção de levofloxacino ocorre no túbulo renal proximal. Cristais de levofloxacino não foram encontrados em nenhuma amostra de urina recém coletada em indivíduos recebendo levofloxacino.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade ao levofloxacino, a outros agentes antimicrobianos derivados das quinolonas ou a quaisquer outros componentes da fórmula do produto.

Fls 8649
Proc. Nº 023/2023
Ass

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações anafiláticas e/ou de hipersensibilidade

Reações anafiláticas e/ou de hipersensibilidade grave e ocasionalmente fatal foram relatadas em pacientes que receberam tratamento com quinolonas, incluindo o levofloxacino. Essas reações frequentemente ocorrem após a primeira dose. Algumas reações foram acompanhadas por colapso cardiovascular, hipotensão/choque, convulsões, perda da consciência, formigamento, angioedema, obstrução das vias aéreas, dispneia, urticária, coceira e outras reações cutâneas sérias. O tratamento com o levofloxacino deve ser interrompido imediatamente diante do aparecimento de erupção cutânea ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Eventos decorrentes de mecanismos imunológicos desconhecidos

Eventos graves e algumas vezes fatais devidos a um mecanismo imunológico desconhecido foram relatados em pacientes tratados com quinolonas, incluindo, raramente, o levofloxacino. Esses eventos podem ser graves e geralmente ocorrem após a administração de doses múltiplas. As manifestações clínicas, isoladas ou associadas, podem incluir: febre, erupção cutânea ou reações dermatológicas graves; vasculite; artralgia; mialgia; doença do soro; pneumonite alérgica; nefrite intersticial; falência ou insuficiência renal aguda; hepatite; icterícia; falência ou necrose hepática aguda; anemia, incluindo hemolítica e aplástica; trombocitopenia, leucopenia; agranulocitose; pancitopenia e/ou outras anormalidades hematológicas. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente diante do aparecimento de erupção cutânea ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade e medidas de suporte devem ser adotadas.

Hepatotoxicidade severa

Foram recebidos relatos pós-comercialização muito raros de hepatotoxicidade severa (incluindo hepatite aguda e eventos fatais) de pacientes tratados com o levofloxacino. Não foram detectadas evidências de hepatotoxicidade grave associada ao medicamento em estudos clínicos com mais de 7.000 pacientes. A hepatotoxicidade severa geralmente ocorreu em 14 dias após o início da terapia e a maioria dos casos ocorreu em até 6 dias. A maioria dos casos de hepatotoxicidade severa não foi associada com hipersensibilidade. A maioria dos relatos de hepatotoxicidade fatal ocorreu em pacientes com 65 anos de idade ou mais e a maioria não estava associada com hipersensibilidade. O levofloxacino deve ser descontinuado imediatamente se o paciente desenvolver sinais e sintomas de hepatite.

Miastenia grave

O levofloxacino pode exacerbar a fraqueza muscular em pessoas com miastenia grave. Eventos adversos graves de pós-comercialização, incluindo morte e necessidade de suporte ventilatório, têm sido associados com o uso de fluorquinolonas em pessoas com miastenia grave. Evite o uso de levofloxacino em pacientes com histórico conhecido de miastenia grave.

Efeitos no sistema nervoso central

Foram relatados convulsões, psicoses tóxicas e aumento da pressão intracraniana (incluindo pseudotumor cerebral) em pacientes em tratamento com derivados quinolônicos, incluindo o levofloxacino. As quinolonas também podem provocar uma estimulação do sistema nervoso central, podendo desencadear tremores, inquietação, nervosismo, ansiedade, tontura, confusão, delírio, desorientação, alucinações, paranoia, depressão, pesadelos, insônia e, raramente, pensamentos ou atos suicidas, incluindo suicídio consumado, especialmente em pacientes com histórico clínico de depressão ou com fator de risco para a depressão subjacente. Essas reações podem ocorrer após a primeira dose. Se essas reações ocorrerem em pacientes em tratamento com o levofloxacino, o fármaco deve ser descontinuado e medidas adequadas devem ser adotadas. Como todas as quinolonas, o levofloxacino deve ser usado com cautela em pacientes com distúrbios do SNC, suspeitos ou confirmados, que possam predispor a convulsões ou diminuir o limiar de convulsão (por exemplo, arteriosclerose cerebral

Fls 8650
Proc. Nº 023/2023
Ass.

severa, epilepsia) ou na presença de outros fatores de risco que possam predispor a convulsões ou diminuição do limiar de convulsão (por exemplo, tratamento com outros fármacos, distúrbio renal).

Neuropatia

Foram relatados em pacientes recebendo quinolonas, inclusive levofloxacino, casos muito raros de polineuropatia axonal de nervos sensoriais ou sensomotores, afetando axônios curtos e/ou longos resultando em parestesias, hipoestesias, disestesias e fraqueza. Os sintomas podem ocorrer logo após o início do tratamento e podem ser irreversíveis. O levofloxacino deve ser descontinuado imediatamente em pacientes que apresentem qualquer um dos sintomas acima.

Colite pseudomembranosa

Colite pseudomembranosa foi relatada com quase todos os agentes antibacterianos, incluindo o levofloxacino e pode variar, em gravidade, de intensidade leve até com potencial risco de vida. Assim, é importante considerar esse diagnóstico em pacientes que apresentarem diarreia após a administração de qualquer agente antibacteriano.

O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon e pode permitir o crescimento excessivo de *Clostridium*. Estudos indicam que a toxina produzida pelo *Clostridium difficile* é uma das causas primárias de colite associada a antibióticos.

Prolongamento do intervalo QT

Algumas quinolonas, incluindo o levofloxacino, têm sido associadas ao prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma e a casos infrequentes de arritmia. Durante o período pós-comercialização, casos muito raros de "Torsades de Pointes" foram relatados em pacientes tomando levofloxacino. Em geral, estes relatos envolveram pacientes que já apresentavam condições médicas associadas ou faziam uso concomitante de outros medicamentos que poderiam ter contribuído para o evento. Em um estudo com 48 voluntários sadios recebendo doses únicas de 500, 1000 e 1500mg de levofloxacino e placebo foi observado um aumento no QTc médio do período basal ao pós-tratamento. Estas alterações foram pequenas e não estatisticamente significantes em relação ao placebo para a dose de 500mg, com significância estatística variável para a dose de 1000mg, dependendo do método de correção utilizado e estatisticamente significante para a dose de 1500mg. A relevância clínica destas alterações é desconhecida. O levofloxacino deve ser evitado em pacientes com histórico de prolongamento do intervalo QT, pacientes com hipocalemia não tratada e pacientes recebendo agentes antiarrítmicos classe IA (quinidina, procainamida) ou classe III (amiodarona, sotalol).

Rupturas dos tendões

Rupturas dos tendões do ombro, da mão, do tendão de Aquiles ou outros tendões, exigindo reparação cirúrgica ou resultando em incapacidade prolongada foram relatadas em pacientes que receberam quinolonas, incluindo o levofloxacino. Relatos ocorridos no período pós-comercialização indicam que o risco pode ser maior em pacientes que estejam recebendo concomitantemente corticosteróides, especialmente os idosos. O tratamento com levofloxacino deve ser descontinuado se o paciente apresentar dor, inflamação ou ruptura de tendão. Os pacientes devem repousar e evitar exercícios até que o diagnóstico de tendinite ou ruptura de tendão tenha sido seguramente excluído. A ruptura de tendão pode ocorrer durante ou após a terapia com quinolonas, incluindo o levofloxacino.

Insuficiência renal

Deve-se ter cuidado ao administrar o levofloxacino em pacientes com insuficiência renal, pois o fármaco é excretado principalmente pelo rim. Em pacientes com insuficiência renal é necessário o ajuste das doses para evitar o acúmulo de levofloxacino devido à diminuição da depuração.

Fototoxicidade

Fls 8651
Proc. Nº 023/2023
Ass

Reações de fototoxicidade moderadas a severas foram observadas em pacientes expostos à luz solar direta ou à luz ultravioleta (UV), enquanto recebiam tratamento com quinolonas. A excessiva exposição à luz solar ou à luz ultravioleta deve ser evitada. Entretanto, em testes clínicos, a fototoxicidade foi observada em menos de 0,1% dos pacientes. Se ocorrer fototoxicidade, o tratamento deve ser descontinuado.

Monitoração da glicose sanguínea

Como no caso das outras quinolonas, foram relatados distúrbios na glicose sanguínea em pacientes tratados com levofloxacino, geralmente em pacientes diabéticos em tratamento concomitante com um agente hipoglicemiante oral ou com insulina. Casos graves de hipoglicemia que resultaram em coma ou morte foram observados em pacientes diabéticos. Recomenda-se cuidadoso monitoramento da glicose sanguínea, especialmente em pacientes diabéticos. Se ocorrer uma reação hipoglicemiante, o tratamento com levofloxacino deve ser interrompido.

Cristalúria

Embora não tenha sido relatada cristalúria nos testes clínicos realizados com o levofloxacino, adequada hidratação deve ser mantida para prevenir a formação de urina altamente concentrada.

Distúrbios Oftalmológicos

Existem dados disponíveis sobre a ocorrência de descolamento de retina e uveíte associada ao uso sistêmico de fluoroquinolonas, incluindo o levofloxacino. Entretanto, uma relação causal entre o uso destes medicamentos e a ocorrência de distúrbios oculares não pode ser afirmada e tão pouco excluída. Portanto, recomenda-se que os pacientes procurem imediatamente um oftalmologista, caso apresentem alterações na visão ou algum outro sintoma ocular.

Aneurisma e dissecção da aorta

Estudos epidemiológicos relatam um aumento do risco de aneurisma e dissecção da aorta após a ingestão de fluoroquinolonas, particularmente na população idosa. Portanto, as fluoroquinolonas devem ser usadas apenas após avaliação cuidadosa do benefício-risco e após consideração de outras opções terapêuticas em pacientes com história familiar positiva de aneurisma, ou em pacientes diagnosticados com aneurisma aórtico preexistente e /ou dissecção aórtica, ou na presença de outros fatores de risco ou condições predisponentes para aneurisma e dissecção da aorta (por exemplo, síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos vascular, arterite de Takayasu, arterite de células gigantes, doença de Behcet, hipertensão, aterosclerose conhecida). Em caso de dor súbita abdominal, no peito ou nas costas, os pacientes devem ser aconselhados a consultar imediatamente um médico.

Gravidez e lactação

Gravidez (Categoria C)

Não foram realizados estudos controlados com **levofloxacino** em gestantes. Portanto, **levofloxacino** deverá ser utilizado durante a gravidez somente se o benefício esperado superar o risco potencial para o feto.

Lactação

Devido ao potencial de ocorrência de reações adversas graves nos lactentes de mães em tratamento com o levofloxacino, deve-se decidir entre interromper a amamentação ou descontinuar o tratamento com o fármaco, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

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

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia da utilização do levofloxacino em crianças e adolescentes não foram estabelecidas. No entanto, já foi demonstrado que as quinolonas produzem erosão nas articulações que suportam peso, bem como outros sinais de

Fls 8652
Proc. Nº 023/2023
Ass

artropatia, em animais jovens de várias espécies. Portanto, a utilização do levofloxacino nessas faixas etárias não é recomendada.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

O **levofloxacino** pode provocar efeitos neurológicos adversos como vertigem e tontura, portanto o paciente deve ser aconselhado a não dirigir veículos, operar máquinas ou dedicar-se a outras atividades que exijam coordenação e alerta mental, até que se saiba qual a reação individual do paciente frente ao fármaco.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

• Embora a quelação entre o levofloxacino e cátions divalentes seja menos marcante que a observada com outros derivados quinolônicos, a administração concomitante de comprimidos de levofloxacino e antiácidos contendo cálcio, magnésio ou alumínio, bem como sucralfato, cátions metálicos como ferro, preparações multivitamínicas contendo zinco ou produtos que contenham qualquer uma dessas substâncias, podem interferir na absorção gastritestinal do levofloxacino, resultando em níveis na urina e no soro consideravelmente inferiores ao desejável. Esses agentes devem ser tomados pelo menos duas horas antes ou duas horas depois da administração do levofloxacino.

• Como no caso de outras quinolonas, a administração concomitante de levofloxacino e teofilina pode prolongar a meia-vida desta última, elevar os níveis de teofilina no soro e aumentar o risco de reações adversas relacionadas à teofilina. Portanto, os níveis de teofilina devem ser cuidadosamente monitorados e os necessários ajustes em suas doses devem ser realizados, se necessário, quando o levofloxacino for co-administrado. Reações adversas, incluindo convulsões, podem ocorrer com ou sem a elevação do nível de teofilina no soro. Nenhum efeito significativo do levofloxacino sobre as concentrações plasmáticas, AUC e outros parâmetros de biodisponibilidade da teofilina foram detectados em um estudo clínico envolvendo 14 voluntários sadios. De modo semelhante, nenhum efeito aparente da teofilina sobre biodisponibilidade e absorção do levofloxacino foi observado.

• A administração concomitante do levofloxacino com a digoxina não exige modificação das doses. Nenhum efeito significativo de levofloxacino em um estudo clínico com pacientes saudáveis. A cinética de absorção e disposição do levofloxacino foram similares na presença ou na ausência de digoxina. Portanto, não é necessário ajuste de dose de levofloxacino ou de digoxina quando administrados concomitantemente.

• A administração concomitante do levofloxacino com ciclosporina não requer modificações de doses.

• Certos derivados quinolônicos, incluindo o levofloxacino, podem aumentar os efeitos do anticoagulante varfarina ou de seus derivados. Quando estas substâncias forem administradas concomitantemente, o tempo de protrombina ou outros testes de coagulação aceitáveis devem ser monitorados cuidadosamente, principalmente em pacientes idosos.

• Nenhum efeito significativo de probenecida ou cimetidina sobre a Cmáx de levofloxacino foi observado em um estudo clínico envolvendo pacientes saudáveis. A AUC e a $t_{1/2}$ de levofloxacino foram maiores enquanto que o CLR foi menor durante o tratamento concomitante de levofloxacino com probenecida ou com cimetidina comparado a levofloxacino sozinho. Entretanto estas alterações não justificam ajustes de dose para levofloxacino hemi-hidratado quando probenecida ou cimetidina são coadministrados.

• A administração concomitante de fármacos anti-inflamatórios não-esteróidais e com derivados quinolônicos, incluindo o levofloxacino, pode aumentar o risco de estimulação do SNC e de convulsões.

Fls 8653
Proc. Nº 023/2023

• Alterações dos níveis de glicose sanguínea, incluindo hiperglicemia e hipoglicemia, foram relatadas em pacientes tratados concomitantemente com quinolonas e agentes antidiabéticos. Portanto, recomenda-se monitoração cuidadosa da glicose sanguínea quando esses agentes forem co-administrados.

• A absorção e a biodisponibilidade do levofloxacino em indivíduos infectados com o HIV, com ou sem tratamento concomitante com zidovudina, foram semelhantes. Portanto, não parece necessário realizar ajustes de dose do levofloxacino, quando estiver sendo administrado concomitantemente com a zidovudina. Os efeitos do levofloxacino sobre a farmacocinética da zidovudina não foram avaliados.

• Algumas quinolonas, incluindo levofloxacino, podem produzir resultado falso positivo para opióides em exames de urina realizados em kits de imunoensaio comercialmente disponíveis. Dependendo da situação, pode ser necessário confirmar a presença de opióides com métodos mais específicos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O **levofloxacino** deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C a 30°C), protegido da umidade.

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

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

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

Características físicas e organolépticas:

O **levofloxacino** apresenta na forma de comprimido revestido oblongo, biconvexo, de cor salmão e com vinco em um dos lados.

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 usual para pacientes adultos, com função renal normal, é de 500mg, via oral, a cada 24 horas, dependendo da condição a ser tratada.

A administração de 500mg de levofloxacino com alimentos aumenta o tempo necessário para alcançar o pico de concentração plasmática em cerca de 1 hora e diminui o pico de concentração plasmática em aproximadamente 14 % para cada comprimido administrado. Os comprimidos podem ser ingeridos independentemente das refeições.

A administração de antiácidos contendo cálcio, magnésio ou alumínio, bem como de sucralfato, cátions divalentes ou trivalentes como ferro, preparações polivitamínicas contendo zinco ou de produtos que contenham essas substâncias, deve ser feita duas horas antes ou duas horas após a administração de **levofloxacino**.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Pacientes idosos

As doses recomendadas são válidas também para pacientes idosos. Não há necessidade de ajuste das doses, desde que esses pacientes não tenham doença nos rins.

Uso em crianças: o **levofloxacino** não deve ser usado em crianças e adolescentes.

Fls 8654
Proc. Nº 023/2023
Ass

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas estão apresentadas a seguir. As reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de levofloxacino, com base na avaliação detalhada das informações de eventos adversos disponíveis. Nos casos individuais, a relação de causalidade com a levofloxacina não pode ser estabelecida de forma confiável. Além disso, tendo em vista que os ensaios clínicos são conduzidos em condições muito diferentes, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de uma droga não podem ser diretamente comparadas com as taxas observadas nos ensaios clínicos de uma outra droga, e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de estudos clínicos

Os dados descritos a seguir refletem a exposição a levofloxacino em 7.537 pacientes em 29 estudos clínicos Fase 3 agrupados. A população estudada tinha idade média de 49,6 anos (74,2% da população era < 65 anos), 50,1% eram homens, 71,0% brancos, 18,8% negros. Os pacientes foram tratados com levofloxacino para uma ampla variedade de doenças infecciosas. A duração do tratamento foi normalmente de 3-14 dias, o número médio de dias em tratamento foi de 9,6 dias e o número médio de doses foi de 10,2. Os pacientes receberam doses de levofloxacino de 750mg uma vez ao dia, 250mg uma vez ao dia ou 500mg uma ou duas vezes ao dia. A incidência global, o tipo e a distribuição de reações adversas foram semelhantes nos pacientes que receberam doses de levofloxacino de 750mg uma vez ao dia, 250mg uma vez por dia e 500mg uma ou duas vezes ao dia.

As reações adversas ocorridas em ≥ 1% dos pacientes tratados com o levofloxacino e reações adversas incomuns ocorridas em 0,1 a < 1% dos pacientes tratados com o levofloxacino são apresentadas nas Tabelas 1 e 2 a seguir.

Tabela 1. Reações adversas comuns (≥ 1%) relatadas em estudos clínicos com levofloxacino

Classe de Sistema/Órgão	Reações Adversas	% (N=7.537)
Infeções	monilíase	1
Distúrbios Psiquiátricos	insônia[a]	4
Distúrbios do Sistema Nervoso	cefaleia tontura	6 3
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino	dispneia	1
Distúrbios Gastrointestinais	náusea diarreia constipação dor abdominal vômitos dispepsia	7 5 3 2 2 2
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo	erupção cutânea prurido	2 1
Distúrbios do Sistema Reprodutor e das Mamas	vaginite	1[b]
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração	edema reação no local da administração dor torácica	1 1 1
[a]N=7.274 [b]N=3.758 (mulheres)		

Tabela 2. Reações adversas incomuns (0,1 a 1%) relatadas em estudos clínicos com levofloxacino

Fls 8655
Proc. Nº 023/2023
Ass

Classe de Sistema/Órgão	Reação Adversa
Infecções	monolíase genital
Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático	anemia trombocitopenia granulocitopenia
Distúrbios do Sistema Imunológico	reação alérgica
Distúrbios Metabólicos e Nutricionais	hiperglicemia hipoglicemia hipercalemia
Distúrbios Psiquiátricos	ansiedade agitação confusão depressão alucinações pesadelos[a] distúrbios do sono[a] anorexia sonhos anormais[a]
Distúrbios do Sistema Nervoso	tremores convulsões
	parestesia
	vertigem hipertonia hipercinesias marcha anormal sonolência síncope
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino	epistaxe
Distúrbios Cardíacos	parada cardíaca palpitações taquicardia ventricular arritmia ventricular
Distúrbios Vasculares	flebite
Distúrbios Gastrintestinais	gastrite estomatite pancreatite

Fls 8656
Proc. Nº 023/2023
Ass

	esofagite gastroenterite glossite
	colite pseudomembranosa/por *C. difficile*
Distúrbios Hepatobiliares	função hepática anormal enzimas hepáticas aumentadas fosfatase alcalina aumentada
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo	urticária
Distúrbios Musculoesquelético e do Tecido Conjuntivo	tendinite
	artralgia mialgia
	dor esquelética
Distúrbios Renais e Urinários	função renal anormal insuficiência renal aguda

*N=7.274

Dados pediátricos

Em um grupo de 1.534 pacientes pediátricos (6 meses a 16 anos de idade) tratados com o levofloxacino para infecções respiratórias, crianças de 6 meses a 5 anos receberam 10mg/kg de levofloxacino duas vezes ao dia por aproximadamente 10 dias e as crianças com mais de 5 anos receberam 10mg/kg a no máximo 500mg de levofloxacino uma vez ao dia por aproximadamente 10 dias. O perfil de reações adversas foi semelhante ao relatado em pacientes adultos, exceto por vômito e diarreia, que foram relatados mais frequentemente em crianças do que em pacientes adultos. Entretanto, a frequência de vômitos e diarreia foi semelhante entre as crianças tratadas com o levofloxacino e as tratadas com o antibiótico comparador não-fluoroquinolona.

Um subgrupo de 1.340 dessas crianças tratadas com o levofloxacino por aproximadamente 10 dias foi incluído em um estudo prospectivo de vigilância a longo prazo para avaliar a incidência de distúrbios musculoesqueléticos definidos pelo protocolo (artralgia, artrite, tendinopatia, anormalidade na marcha) durante 60 dias e 1 ano após a primeira dose do levofloxacino.

Durante o período de 60 dias após a primeira dose, a incidência de distúrbios musculoesqueléticos definidos pelo protocolo foi maior nas crianças tratadas com o levofloxacino do que nas tratadas com o antibiótico comparador não-fluoroquinolona (2,1% *vs.* 0,9%, respectivamente [p=0,038]). Em 22/28 (78%) dessas crianças, distúrbios relatados foram caracterizados como artralgia. Uma observação semelhante foi feita durante o período de 1 ano, com incidência maior de distúrbios musculoesqueléticos definidos pelo protocolo nas crianças tratadas com o levofloxacino do que nas tratadas com o antibiótico comparador não-fluoroquinolona (3,4% vs. 1,8%, respectivamente [p=0,025]). A maioria desses distúrbios que ocorreu nas crianças tratadas com o levofloxacino foi leve e resolveu em 7 dias. Os distúrbios foram moderados em 8 crianças e leves em 35 (76%).

Fls 8657
Proc. Nº 023/2023
Ass

Dados pós-comercialização

Reações adversas provenientes de relatos espontâneos durante a experiência pós-comercialização mundial com levofloxacino segundo o critério de inclusão, estão apresentadas a seguir. As reações adversas são classificadas por frequência usando a seguinte convenção:

Muito comum ≥ 1/10

Comum ≥ 1/100 e <1/10

Incomum ≥ 1 / 1.000 e <1/100

Raro ≥ 1 / 10.000 e <1 / 1.000

Muito raro <1 / 10.000, incluindo relatórios isolados.

Desconhecido Não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis

As frequências a seguir refletem as taxas relatadas de reações adversas a partir de relatos espontâneos e não representam estimativas mais precisas da incidência que pode ser obtida em estudos clínicos e epidemiológicos.

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- **Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo:** erupções bolhosas incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica; erupções provocadas por medicamentos; pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA); eritema multiforme; vasculite leucocitoclástica e reação de fotosensibilidade.
- **Distúrbios do tecido musculoesquelético e conectivo:** rabdomiólise, ruptura do tendão, dano muscular incluindo ruptura.
- **Distúrbios vasculares:** vasodilatação
- **Distúrbios do sistema nervoso:** anosmia, ageusia, parosmia, disgesia, neuropatia periférica (pode ser irreversível), casos isolados de encefalopatia, eletroencefalograma anormal, exacerbação de miastenia grave, disfonia, pseudotumor cerebral.
- **Distúrbios ópticos:** uveíte, distúrbios visuais incluindo diplopia, redução da acuidade visual, visão turva e escotoma.
- **Distúrbio da audição e labirinto:** hipoacusia, tinido.
- **Distúrbios psiquiátricos:** psicose, paranoia, relatos isolados de ideação suicida, tentativa de suicídio e suicídio consumado.
- **Distúrbios hepáticos e biliares:** insuficiência hepática (incluindo casos fatais), hepatite e icterícia.
- **Distúrbios cardíacos:** taquicardia, relatos isolados de "Torsades de Pointes" e prolongamento do intervalo QT do eletrocardiograma.
- **Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:** relatos isolados de pneumonite alérgica.
- **Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático**: pancitopenia, anemia aplásica, leucopenia, anemia hemolítica e eosinofilia.
- **Distúrbios renais e urinários:** nefrite intersticial.
- **Distúrbios do sistema imune:** reação de hipersensibilidade as vezes fatal, incluindo reação anafilactóide e anafilática; choque anafilático; edema angioneurótico e doença do soro.
- **Distúrbios gerais:** falência múltipla de órgãos, febre.
- **Laboratoriais:** aumento do tempo de protrombina, prolongamento da taxa internacional normalizada e aumento das enzimas musculares.

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

Fls 8658
Proc. Nº 023/2023
Ass

10. SUPERDOSE

Na eventualidade de ingestão de dose excessiva de **levofloxacino** e se a ingestão for ainda recente, pode ser administrado carvão ativado para auxiliar na remoção do fármaco ainda não absorvido. O paciente deverá ser mantido em observação e deverão ser tomadas as medidas de hidratação adequadas. O levofloxacino não é removido de maneira eficiente através de hemodiálise ou diálise peritoneal.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

DIZERES LEGAIS

Registro M.S. nº 1.5423.0241

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 27/03/2019.

MATERIAL RECICLÁVEL

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número expediente	Assunto	Data do expediente	Número expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/07/2017	1392151/17-7	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/07/2017	1392151/17-7	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/07/2017	Inclusão Inicial	VPS	500MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 7 500MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10
07/07/2017	1393408/17-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/07/2017	1393408/17-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/07/2017	1. Indicações 6. Interações Medicamentosas	VPS	500MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 7 500MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10
19/06/2018	0490755/18-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/06/2018	0490755/18-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/06/2018	Dizeres Legais	VPS	500MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 7 500MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10
20/03/2019	0251767/19-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/03/2019	0251767/19-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/03/2019	5. Advertências e precauções	VPS	500MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 7 500MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10

Fls 8659
Proc. Nº 023/2023

25/06/2019	---	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2019	---	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2019	5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VPS	500MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 7 500MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10

Fls 8660
Proc. Nº 0232023
Ass

Fls 8661
Proc. Nº 023/2023
Ass

NIFEDIPRESS® retard

nifedipino

MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

Comprimido revestido

20 mg

8662
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Nifedipress® retard
nifedipino

comprimido revestido retard

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome Genérico:
nifedipino

Forma Farmacêutica e Apresentações:
Comprimido retard 20 mg em embalagem contendo 30 comprimidos;
Comprimido retard 20 mg em embalagem hospitalar contendo 500 comprimidos.

Composição
Cada comprimido revestido contém 20 mg de nifedipino.
Excipientes: hipromelose K100LV e K4M, lactose monoidratada, álcool etílico, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, corante óxido de ferro amarelo e água purificada.

VIA ORAL
USO ADULTO

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Nifedipress® retard é indicado para o tratamento de:
- Hipertensão arterial.
- Doença arterial coronária. Angina do peito crônica estável (angina de esforço).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
- Coronariopatia
Observações em 3.668 pacientes de 23 estudos clínicos com duração de tratamento de 14 dias até mais de 3 anos e doses diárias de 10 – 60 mg mostraram eficácia do medicamento em 77% dos casos, em média. Outros estudos em 7.400 pacientes com angina de peito estável apresentaram sucesso terapêutico em 80% dos casos.
De forma correspondente, demonstrou-se eficácia bastante satisfatória do nifedipino nos casos de espasmo coronário em 439 pacientes com angina de Prinzmetal (angina variante), com 87% de êxito. O tratamento durou de 30 dias até mais de 5 anos; a dose diária preferida foi de 30 – 40 mg; em casos isolados chegou-se a 80 e até um máximo de 120 mg. No caso da angina de peito instável, o êxito terapêutico foi de 76% e na angina de peito com infarto agudo do miocárdio, de 70%.
- Hipertensão
Em vários estudos clínicos com duração entre uma semana e 14 meses adotaram-se na maioria dos casos doses diárias de 30 até 60 mg. A ação terapêutica manifestou-se claramente após aproximadamente uma semana de tratamento e permaneceu inalterada durante todo o período de observação. Globalmente comprovou-se uma queda de pressão sistólica entre 25 e 48 mmHg e de pressão diastólica entre 12 e 33 mmHg - dependendo da pressão arterial inicial e da dose administrada.
Em um estudo randomizado duplo-cego avaliou-se a ação anti-hipertensiva do nifedipino em comparação com placebo em 16 pacientes. O tratamento durou 4 semanas em cada grupo e os resultados constam na tabela abaixo.

	Pressão arterial (posição deitada)	**Placebo**	**nifedipino**
mmHg	sistólica	141 ± 9	122 ± 5 p < 0,05
	diastólica	95 ± 4	80 ± 3 p < 0,0025
batimentos/min	Frequência cardíaca	75 ± 3	73 ± 4

Fls 8663
Proc. Nº 023/2023
Ass

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O nifedipino é um antagonista do cálcio do tipo 1,4-diidropiridina. Os antagonistas do cálcio reduzem o influxo transmembrana de íons de cálcio para o interior da célula através do canal lento de cálcio. O nifedipino age particularmente nas células do miocárdio e nas células da musculatura lisa das artérias coronárias e vasos arteriais periféricos.

No coração, o nifedipino dilata as artérias coronárias, especialmente os vasos de grande calibre, mesmo no segmento da parede livre de áreas parcialmente estenosadas. Além disso, o nifedipino reduz o tônus da musculatura lisa vascular nas artérias coronárias e evita vasoespasmos. O resultado final é o aumento do fluxo sanguíneo pós-estenótico e aumento da oferta de oxigênio. Paralelamente a isso, o nifedipino reduz a necessidade de oxigênio com a redução da resistência periférica (pós-carga). Com o uso prolongado, o nifedipino também pode prevenir o desenvolvimento de novas lesões ateroscleróticas nas artérias coronárias.

O nifedipino reduz o tônus da musculatura lisa das arteríolas, diminuindo desta forma a resistência periférica aumentada e, consequentemente, a pressão arterial. No início do tratamento com nifedipino, pode haver aumento reflexo transitório da frequência cardíaca e, portanto, no débito cardíaco. No entanto, este aumento não é suficiente para compensar a vasodilatação. O nifedipino aumenta também a excreção de sódio e água, tanto no tratamento de curto prazo como no prolongado. O efeito de redução da pressão arterial do nifedipino é particularmente pronunciado em pacientes hipertensos.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O nifedipino é absorvido rapidamente e quase completamente após administração oral. A disponibilidade sistêmica de nifedipino administrado oralmente é de 45 – 56%, devido ao efeito de primeira passagem. Atingem-se as concentrações séricas e plasmáticas máximas em 1,5 a 4,2 h com Nifedipress® retard 20 mg. A administração com alimentos retarda, mas não reduz a absorção.

Distribuição

Cerca de 95% do nifedipino estão ligados às proteínas plasmáticas (albumina). A meia-vida de distribuição após administração intravenosa foi determinada como 5 a 6 minutos.

Metabolismo/Biotransformação

Após administração oral, o nifedipino é metabolizado na parede intestinal e no fígado, sobretudo por meio de processos oxidativos. Esses metabólitos não apresentam atividade farmacodinâmica.

O nifedipino é excretado na forma de metabólitos, predominantemente por via renal, cerca de 5 – 15% são excretados por via biliar, nas fezes. Na urina recuperam-se somente traços da substância intacta (menos de 0,1%).

Eliminação/Excreção

A meia-vida terminal de eliminação de Nifedipress® retard é de 6 a 11 horas, devido à absorção retardada. Não há relatos de acúmulo da substância após tratamento prolongado com as doses habituais. Não se detectaram alterações substanciais nos pacientes com disfunção renal em comparação com voluntários sadios.

Em um estudo comparando a farmacocinética do nifedipino de pacientes com disfunção hepática leve (Child-Pugh A) ou moderada (Child-Pugh B) com pacientes com função hepática normal, a depuração de nifedipino oral foi reduzida, 48% (Child-Pugh A) e 72% (Child-Pugh B), em média. Como resultado a ASC e $C_{máx}$ de nifedipino aumentaram em média 93% e 64% (Child-Pugh A) e 253% e 171% (Child-Pugh B), respectivamente, em comparação com pacientes com função hepática normal. A farmacocinética do nifedipino não foi investigada em pacientes com insuficiência hepática grave (veja item "Advertências e Precauções").

- Dados pré-clínicos de segurança

Os dados pré-clínicos baseados nos estudos convencionais de toxicidade de doses únicas e múltiplas, de genotoxicidade e de potencial carcinogênico não revelam nenhum risco especial a humanos.

- Toxicidade reprodutiva

Foi demonstrado que o nifedipino causa efeitos teratogênicos em ratos, camundongos e coelhos, incluindo deformidades digitais, malformações das extremidades, fendas palatinas, fendas esternais e malformações das costelas.

As deformidades digitais e as malformações das extremidades são provavelmente resultado do comprometimento do fluxo sanguíneo uterino, mas também se observou entre os animais que haviam recebido nifedipino somente após o término do período organogenético.

A administração de nifedipino foi associada a diversos efeitos embriotóxicos, placentotóxicos e fetotóxicos, incluindo atrofia fetal (ratos, camundongos e coelhos), placentas pequenas e vilosidades

Fls 8664
Proc. Nº 023/2023
Ass.

coriônicas pouco desenvolvidas (macacos), mortes embrionárias e fetais (ratos, camundongos e coelhos) e prolongamento da gestação/diminuição da sobrevivência neonatal (ratos; não se avaliou outra espécie). Todas as doses associadas a efeitos teratogênicos, embriotóxicos ou fetotóxicos em animais produziram toxicidade materna e eram muitas vezes superiores à dose máxima recomendada para humanos (veja item "Advertências e Precauções").

4. CONTRAINDICAÇÕES

Nifedipress® retard não deve ser utilizado em casos de choque cardiovascular e hipersensibilidade conhecida ao nifedipino ou a qualquer um dos excipientes. O nifedipino é contraindicado na gravidez antes da 20ª semana de gestação e durante a amamentação (veja item "Advertências e Precauções"). O nifedipino não deve ser usado em associação com a rifampicina, pois, devido à indução enzimática, o nifedipino pode não atingir níveis plasmáticos eficazes (veja item "Interações medicamentosas").

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes com níveis de pressão arterial muito baixos (hipotensão grave com pressão sistólica inferior a 90 mmHg), insuficiência cardíaca manifesta ou com estenose aórtica grave necessitam de atenção especial.

Não há dados de estudos adequadamente controlados sobre a segurança e eficácia deste medicamento em mulheres grávidas (veja itens "Gravidez" e "Lactação").

Constatou-se nos estudos em animais uma série de efeitos tóxicos para o embrião, a placenta e o feto (veja item "Características farmacológicas subitem Dados pré-clínicos de segurança") após administração do medicamento durante e após o período organogenético.

De acordo com as evidências clínicas disponíveis, não se identificou nenhum risco pré-natal específico, embora haja relatos de aumento de asfixia perinatal e partos por cesárea, assim como de prematuridade e retardo do crescimento intrauterino. Não está claro se estes relatos são devidos à hipertensão subjacente, ao seu tratamento ou a um efeito específico do medicamento.

As informações disponíveis são inadequadas para descartar efeitos adversos do medicamento ao feto e ao recém-nascido. Por isso, todo uso após a 20ª semana de gestação exige avaliação individual muito cuidadosa do risco-benefício e somente deve ser considerado se outras opções de tratamento não forem indicadas ou tiverem sido ineficazes.

Deve-se monitorar cuidadosamente a pressão arterial, inclusive ao se administrar o nifedipino com sulfato de magnésio por via intravenosa, pela possibilidade de queda excessiva da pressão arterial, que poderia ser prejudicial à mãe e ao feto.

Deve-se efetuar monitoramento cuidadoso em pacientes com disfunção hepática leve, moderada ou grave e pode ser necessário reduzir a dose. A farmacocinética do nifedipino não foi investigada em pacientes com disfunção hepática grave (veja item "Posologia e modo de usar" e "Propriedades farmacocinéticas"). Portanto, o nifedipino deve ser utilizado com cautela em pacientes com disfunção hepática grave.

O nifedipino é metabolizado pelo sistema citocromo P450 3A4. Os fármacos que inibem ou induzem esse sistema enzimático podem modificar a primeira passagem ou a depuração de nifedipino (veja item "Interações medicamentosas").

Os fármacos que inibem o sistema citocromo P450 3A4 e que, portanto, podem aumentar as concentrações plasmáticas de nifedipino são, por exemplo:

- **antibióticos macrolídeos (p.ex. eritromicina),**
- **inibidores da protease anti-HIV (p.ex. ritonavir),**
- **antimicóticos azólicos (p.ex. cetoconazol),**
- **antidepressivos nefazodona e fluoxetina,**
- **quinupristina/dalfopristina,**
- **ácido valproico,**
- **cimetidina.**

Durante a coadministração com esses fármacos deve-se monitorar a pressão arterial e, se necessário, considerar a redução da dose de nifedipino.

Como este medicamento contém lactose em sua formulação, os pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, tal como a deficiência de lactase Lapp ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Para verificar o uso em Populações Especiais veja item "Posologia e Modo de usar".

- Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Fls 8665
Proc. Nº 023/2023
Ass

Reações ao medicamento, que variam em intensidade de indivíduo para indivíduo, podem reduzir a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas. Isso pode ocorrer sobretudo no início do tratamento, na mudança de medicação ou quando houver ingestão concomitante de álcool.

- Gravidez

O nifedipino é contraindicado antes da 20ª semana de gravidez (veja item "Contraindicações"). Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Estudos em animais foram associados a efeitos embriotóxicos, fetotóxicos e teratogênicos (veja item "Características farmacológicas subitem "Dados pré-clínicos de segurança").

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

- Fertilização in vitro

Em casos isolados de fertilização in vitro, antagonistas do cálcio como o nifedipino foram associados a alterações bioquímicas reversíveis do núcleo do espermatozoide, que podem resultar em disfunção espermática. Nos homens que, repetidamente, não têm sucesso na fertilização in vitro, e quando não forem encontradas outras causas que justifiquem o insucesso, antagonistas do cálcio como o nifedipino devem ser considerados uma possível causa.

- Lactação

O nifedipino é eliminado no leite materno. Como não há experiência dos potenciais efeitos sobre o lactente, a amamentação deverá ser suspensa se o tratamento com o nifedipino se tornar necessário.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Fármacos que afetam o nifedipino

O nifedipino é metabolizado por meio do sistema citocromo P450 3A4, localizado tanto na mucosa intestinal quanto no fígado. Fármacos conhecidos por inibir ou induzir esse sistema enzimático podem, portanto, alterar o efeito de primeira passagem (após a administração oral) ou a depuração do nifedipino (veja item "Advertências e Precauções").

Deve-se considerar a extensão e a duração das interações quando se administrar nifedipino junto com os seguintes fármacos:

- rifampicina

A rifampicina induz acentuadamente o sistema citocromo P450 3A4. Quando administrado simultaneamente com rifampicina, a biodisponibilidade do nifedipino é nitidamente reduzida e, portanto, sua eficácia diminui. O uso de nifedipino em associação com a rifampicina é, portanto, contraindicado (veja item "Contraindicações").

Na coadministração de alguns dos seguintes inibidores leves a moderados do sistema citocromo P450 3A4 deve-se monitorar a pressão arterial e, se necessário, considerar a redução da dose de nifedipino (veja item "Posologia e Modo de usar").

- Antibióticos macrolídeos (p. ex. eritromicina)

Não foram conduzidos estudos de interação entre o nifedipino e os antibióticos macrolídeos. Sabe-se que alguns antibióticos macrolídeos inibem o metabolismo de outros fármacos mediados pelo citocromo P450 3A4. Portanto não se pode excluir a possibilidade de aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino ao se associar ambos os fármacos (veja item "Advertências e Precauções").

Apesar da semelhança estrutural com o grupo dos antibióticos macrolídeos, a azitromicina não inibe o CYP 3A4.

- Inibidores da protease anti-HIV (p. ex. ritonavir)

Ainda não há estudo clínico sobre a possível interação farmacológica entre o nifedipino e alguns inibidores da protease anti-HIV. Sabe-se que os fármacos deste grupo inibem o sistema citocromo P450 3A4. Além disso, comprovou-se que esses fármacos inibem in vitro o metabolismo do nifedipino, mediado pelo sistema do P450 3A4. Se forem administrados junto com nifedipino, não se pode excluir um aumento substancial das concentrações plasmáticas do nifedipino devido à redução do metabolismo de primeira passagem e à redução na eliminação (veja item "Advertências e Precauções").

- Antimicóticos azólicos (p. ex. cetoconazol)

Ainda não há estudos formais de interação sobre a possível interação farmacológica entre nifedipino e alguns antimicóticos azólicos. Sabe-se que esse grupo de fármacos inibe o sistema citocromo P450 3A4. Se administrados por via oral junto com nifedipino, não se pode excluir um aumento substancial na biodisponibilidade sistêmica deste último, por diminuição do metabolismo de primeira passagem (veja item "Advertências e Precauções").

Fls 8666
Proc. Nº 023/2023
Ass

- fluoxetina
Ainda não há estudos clínicos sobre a possível interação farmacológica entre nifedipino e fluoxetina. Sabe-se que a fluoxetina inibe in vitro o metabolismo de nifedipino mediado pelo citocromo P450 3A4. Portanto não se pode excluir um aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino na coadministração de ambos os fármacos (veja item "Advertências e Precauções").
- nefazodona
Ainda não há estudos clínicos sobre a possível interação farmacológica entre nifedipino e nefazodona. Sabe-se que a nefazodona inibe o metabolismo de outros fármacos mediado pelo citocromo P450 3A4. Portanto, não se pode excluir um aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino na coadministração de ambos os fármacos (veja item "Advertências e Precauções").
- quinupristina/dalfopristina
A administração simultânea de quinupristina/dalfopristina e nifedipino pode aumentar as concentrações plasmáticas de nifedipino (veja item "Advertências e Precauções").
- ácido valproico
Não há estudos formais sobre a possível interação entre nifedipino e ácido valproico. Uma vez que o ácido valproico demonstrou aumentar, por inibição enzimática, as concentrações plasmáticas de um bloqueador de canal de cálcio de estrutura semelhante, o nimodipino; portanto não se pode excluir um aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino e, consequentemente, de sua eficácia (veja item "Advertências e Precauções").
- cimetidina
A cimetidina inibe o citocromo P450 3A4, elevando as concentrações plasmáticas de nifedipino, e pode potencializar seu efeito anti-hipertensivo (veja item "Advertências e Precauções").
Outros estudos:
- cisaprida
A administração simultânea de cisaprida e nifedipino pode aumentar as concentrações plasmáticas de nifedipino.
- Fármacos antiepilépticos indutores do sistema citocromo P450 3A4, como fenitoína, carbamazepina e fenobarbital
A fenitoína induz o sistema citocromo P450 3A4. A coadministração com fenitoína diminui a biodisponibilidade de nifedipino e reduz sua eficácia. Ao administrar simultaneamente ambos os fármacos, deve-se monitorar a resposta clínica ao nifedipino e, se necessário, considerar o aumento de sua dose. Se a dose de nifedipino for aumentada durante a coadministração de ambos os fármacos, deve-se considerar a redução da dose ao se suspender o tratamento com a fenitoína.
Não há estudos formais sobre a possível interação entre nifedipino e carbamazepina ou fenobarbital. Esses dois últimos reduzem por indução enzimática as concentrações plasmáticas de um bloqueador de canal de cálcio de estrutura similar, o nimodipino, portanto não se pode descartar redução nas concentrações plasmáticas de nifedipino e, em consequência, de sua eficácia.

Efeitos de nifedipino sobre outros fármacos
- Fármacos anti-hipertensivos
O nifedipino pode acentuar o efeito redutor da pressão arterial de anti-hipertensivos administrados concomitantemente, como:
- diuréticos,
- beta-bloqueadores,
- inibidores da ECA,
- antagonistas do receptor de angiotensina II (AT-1),
- outros antagonistas de cálcio,
- bloqueadores alfa-adrenérgicos,
- inibidores da PDE5,
- alfa-metildopa.
Ao se administrar nifedipino simultaneamente com beta-bloqueadores, o paciente deverá ser monitorado cuidadosamente, pois em casos isolados observou-se um agravamento da insuficiência cardíaca.
- digoxina
A administração simultânea de nifedipino e digoxina podem reduzir a depuração desta última e aumentar suas concentrações plasmáticas. Portanto, deve-se monitorar com cautela os sintomas de intoxicação por digoxina e, se necessário, diminuir a dose do glicosídeo, levando-se em consideração a concentração plasmática da digoxina.

Fls 8667
Proc. Nº 023/2023
Ass

- quinidina
Ao se administrar simultaneamente nifedipino e quinidina, as concentrações plasmáticas desta diminuem. Quando se suspende o nifedipino, observa-se em alguns pacientes um aumento significativo das concentrações plasmáticas de quinidina. Por esse motivo, sempre que se adicionar ou suspender o nifedipino, recomenda-se monitorar as concentrações plasmáticas de quinidina e, se necessário, ajustar sua dose. Alguns autores relataram aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino após a coadministração de ambos os medicamentos, enquanto outros não observaram alterações na farmacocinética de nifedipino.
Portanto, deve-se monitorar cuidadosamente a pressão arterial ao adicionar quinidina ao tratamento com nifedipino. Se necessário, deve-se reduzir a dose de nifedipino.
- tacrolimo
Sabe-se que o tacrolimo é metabolizado por meio do sistema citocromo P450 3A4.
Dados recém-publicados indicam que às vezes é necessário reduzir a dose de tacrolimo quando é administrado junto com nifedipino. Ao coadministrar ambos os fármacos, deve-se monitorar as concentrações plasmáticas de tacrolimo e, se necessário, considerar a redução de sua dose.
- Interações fármaco-alimentos
O suco de toronja (grapefruit) inibe o citocromo P450 3A4. A ingestão concomitante de suco de toronja e nifedipino resulta em concentrações plasmáticas elevadas e prolonga a ação do nifedipino devido à redução no metabolismo de primeira passagem ou redução da depuração. Como consequência, o efeito hipotensor pode aumentar. Após a ingestão regular de suco de toronja, esse efeito pode permanecer por até três dias após a última ingestão. Portanto, deve-se evitar a ingestão de toronja/suco de toronja durante o tratamento com nifedipino (veja item "Posologia e Modo de usar").
- Outras formas de Interação
O nifedipino pode causar um falso aumento dos valores de ácido vanililmandélico urinário determinados espectrofotometricamente. Contudo, as determinações feitas por HPLC não são afetadas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A substância ativa de Nifedipress® retard é altamente sensível à luz. Por esse motivo, os comprimidos não devem ser partidos para não perderem a proteção contra luz conferida pelo revestimento. Os comprimidos devem ser protegidos da umidade e da luz, e só deverão ser retirados da embalagem imediatamente antes da sua administração.
Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.
Aspecto físico:
Nifedipress® retard 20 mg: comprimido redondo, biconvexo, revestido, de cor bege.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O comprimido de Nifedipress® retard deve ser deglutido inteiro via oral, com um pouco de líquido, independentemente das refeições. Evitar suco de toronja (ou grapefruit) (veja item "Interações fármaco-alimentos").
Sempre que possível, o tratamento deve ser individualizado de acordo com a gravidade da doença e a resposta do paciente.
Dependendo do quadro clínico em cada caso, a dose deve ser introduzida gradualmente.
Salvo prescrito ao contrário, recomendam-se a adultos as seguintes doses:

1. Doença arterial coronária:
Angina do peito crônica estável (angina de esforço)
1 comprimido de Nifedipress® retard 20 mg, 2 x por dia (2 x 20 mg/dia)
Caso necessário, a dose pode ser aumentada até o máximo de 60 mg por dia.

2. Hipertensão:
1 comprimido de Nifedipress® retard 20 mg, 2 x por dia (2 x 20 mg/dia)
Caso necessário, a dose pode ser aumentada até o máximo de 60 mg por dia.
O intervalo recomendado entre as administrações de Nifedipress® retard é de 12 h e não deve ser inferior a 4 h.

Fls 8668
Proc. Nº 023/2023
Ass

Na coadministração com inibidores ou indutores de CYP 3A4 pode caber a recomendação de adaptar a dose de nifedipino ou de não usá-lo (veja item "Interações medicamentosas").

Duração do tratamento
O médico determinará a duração do tratamento.
Em decorrência de sua pronunciada ação anti-isquêmica e anti-hipertensiva, Nifedipress® retard deve ser retirado gradualmente, particularmente quando forem empregadas doses mais elevadas.

Informações adicionais para populações especiais
- Pacientes pediátricos
A segurança e eficácia de Nifedipress® retard não foram estabelecidas em crianças abaixo de 18 anos.
- Pacientes geriátricos
A farmacocinética de Nifedipress® retard é alterada em pacientes idosos. Assim, é necessária uma menor dose de manutenção quando comparado a pacientes mais jovens.
- Pacientes com disfunção hepática
Deve-se efetuar monitoramento cuidadoso em pacientes com disfunção hepática leve, moderada ou grave, e pode ser necessário reduzir a dose. A farmacocinética do nifedipino não foi investigada em pacientes com disfunção hepática grave (veja item "Advertências e Precauções" e "Propriedades farmacocinéticas").
- Pacientes com disfunção renal
Com base em dados farmacocinéticos não há necessidade de ajuste de doses em pacientes com disfunção renal (veja item "Propriedades farmacocinéticas").

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Seguem as reações adversas ao fármaco, relatadas nos estudos clínicos de nifedipino controlados por placebo, classificadas por categoria de frequência de CIOMS III (base de dados de pesquisa clínica: nifedipino n = 2.661; placebo n = 1.486; dados de 22/02/2006 e estudo ACTION: nifedipino n = 3.825; placebo n = 3.840).
As reações adversas "comuns" foram observadas com frequência inferior a 3%, com exceção de edema (9,9%) e cefaleia (3,9%).
As frequências das reações adversas relatadas com nifedipino estão resumidas na tabela a seguir. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As frequências são definidas como: comuns (≥1/100 a < 1/10), incomuns (≥1/1.000 a < 1/100) e raras (≥1/10.000 a < 1/1.000).
As reações adversas identificadas somente durante as avaliações pós-comercialização em andamento, e para as quais a frequência não pode ser estimada, estão listadas como "desconhecida".

Classificação por Sistema Corpóreo (MedDRA)	Reação comum	Reação incomum	Reação rara	Reação com frequência desconhecida
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático				Agranulocitose Leucopenia
Distúrbio do sistema imunológico		Reação alérgica Edema alérgico / angioedema (incluindo edema de laringe*)	Prurido Urticária Exantema	Reação anafilática / anafilactoide
Distúrbios psiquiátricos		Reações de ansiedade Distúrbios do sono		
Distúrbios de metabolismo e				Hiperglicemia

Fls 8669
Proc. Nº 023/2023
Ass

nutricionais				
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Vertigem Enxaqueca Tontura Tremor	Parestesia / disestesia	Hipoestesia Sonolência
Distúrbios oculares		Alterações visuais		Dor nos olhos
Distúrbios cardíacos		Taquicardia Palpitação		Dor no peito (Angina pectoris)
Distúrbios vasculares	Edema Vasodilatação	Hipotensão Síncope		
Distúrbios, respiratórios, torácicos e mediastínicos		Epistaxe Congestão nasal		Dispneia
Distúrbios gastrintestinais	Constipação	Dor abdominal e gastrintestinal Náusea Dispepsia Flatulência Secura da boca	Hiperplasia gengival	Vômito Doença do refluxo gastroesofágico
Distúrbios hepatobiliares		Aumento transitório de enzimas hepáticas		Icterícia
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Eritema		Necrólise epidérmica tóxica Reação alérgica por fotossensibilidade Púrpura palpável
Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo		Câibras musculares Edema articular		Artralgia Mialgia
Distúrbios renais e urinários		Poliúria Disúria		
Distúrbios do Sistema reprodutivo e das mamas		Disfunção erétil		
Distúrbios gerais e no local da administração	Sensação de mal estar	Dor inespecífica Calafrios		

*** pode resultar em desfecho potencialmente fatal.**

Nos pacientes em diálise, com hipertensão maligna e hipovolemia, pode ocorrer queda significativa da pressão arterial decorrente da vasodilatação.

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

8670
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

10. SUPERDOSE

Os seguintes sintomas são observados nos casos de intoxicação grave por nifedipino: alterações da consciência até coma, hipotensão, taquicardia, bradicardia ou arritmias, hiperglicemia, acidose metabólica, hipóxia e choque cardiogênico com edema pulmonar. No tratamento, a eliminação do medicamento e o restabelecimento das condições cardiovasculares são prioritários.

No caso de ingestão oral, indica-se lavagem gástrica com ou sem irrigação do intestino delgado.

Particularmente nos casos de intoxicação com formulações de liberação lenta, como a de Nifedipress® retard, a eliminação deve ser a mais completa possível, incluindo o intestino delgado, para impedir qualquer absorção subsequente da substância ativa. A hemodiálise não é aplicável, uma vez que o nifedipino não é dialisável; contudo, a plasmaférese é aconselhável (alta ligação às proteínas plasmáticas e volume de distribuição relativamente baixo).

Alterações da frequência cardíaca (bradicardia) podem ser tratadas sintomaticamente com beta-simpatomiméticos e, nos casos em que tais arritmias envolvam risco para a vida, é aconselhável o uso temporário de marca-passo.

A hipotensão resultante do choque cardiogênico e da vasodilatação arterial pode ser tratada com cálcio (10 ml a 20 ml de solução de gluconato de cálcio a 10%, i.v., administrado lentamente e repetido, se necessário). Como resultado, os níveis séricos de cálcio podem atingir os limites superiores da faixa normal ou mesmo mostrarem-se ligeiramente elevados. Se a elevação da pressão sanguínea com a administração de cálcio for insuficiente, podem ser administrados vasoconstritores simpatomiméticos (dopamina ou noradrenalina). As doses desses fármacos são determinadas pelo efeito obtido.

A reposição de volume ou de líquidos deve ser feita com cuidado em razão do risco de sobrecarga cardíaca.

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

III- DIZERES LEGAIS

M.S. nº. 1.0917.0034

Farm. Resp.: Dr. Jadir Vieira Junior CRF-MG nº. 10.681

Registrado por:

MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Rua Fernando Lamarca, 255, sala 201 – Distrito Industrial

CEP: 36.092-030 – Juiz de Fora – MG

CNPJ: 17.875.154/0001-20

Fabricado por:

MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Rua Fernando Lamarca, 255 – Distrito Industrial

CEP: 36.092-030 – Juiz de Fora – MG

CNPJ: 17.875.154/0003-91

Indústria Brasileira

SAC: 0800 032 4087

www.medquimica.ind.br

sac@medquimica.com

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
26/04/2021	O expediente será gerado após o protocolo desta petição	(10457) Medicamento Similar – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA. II- INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL 9. Reações Adversas III- DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- 20 MG COM RETARD CT BL AL PLAS AMB X 30 - 20 MG COM RETARD CT BL AL PLAS AMB X 500



Fls 8672
Proc. Nº 023/2023
Ass

pantoprazol sódico sesqui-hidratado

GERMED FARMACÊUTICA LTDA

Comprimido revestido de liberação retardada

20 mg e 40 mg

Fls 8673
Proc. Nº 023/2023
Ass

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

pantoprazol sódico sesqui-hidratado
"Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999"

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de liberação retardada de 20 mg e 40 mg. Embalagem contendo 7, 14, 28, 42, 56, 60*, 90* ou 280** unidades.
*Embalagem fracionável
**Embalagem hospitalar

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de liberação retardada de 20 mg contém:
pantoprazol sódico sesqui-hidratado* ..... 22,5 mg
excipiente** q.s.p..... 1 com rev lib retard
*equivalente a 20 mg de pantoprazol.
**celulose microcristalina, copovidona, crospovidona, dióxido de silício, estearato de cálcio, lactose, laurilsulfato de sódio, talco, dióxido de titânio, hipromelose, macrogol, óxido de ferro amarelo, copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila e citrato de trietila.

Cada comprimido revestido de liberação retardada de 40 mg contém:
pantoprazol sódico sesqui-hidratado*..... 45,0 mg
excipiente** q.s.p..... 1 com rev lib retard
*equivalente a 40 mg de pantoprazol.
**celulose microcristalina, copovidona, crospovidona, dióxido de silício, estearato de cálcio, lactose, laurilsulfato de sódio, talco, dióxido de titânio, hipromelose, macrogol, óxido de ferro amarelo, copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila e citrato de trietila.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O pantoprazol sódico sesqui-hidratado 20 mg é indicado para:
• Tratamento das lesões gastrintestinais leves.
• Alívio dos sintomas gastrintestinais decorrentes da secreção ácida gástrica.
• Gastrites ou gastroduodenites agudas ou crônicas e dispepsias não ulcerosas.
• Tratamento da doença por refluxo gastroesofágico sem esofagite, das esofagites leves e de manutenção de pacientes com esofagite de refluxo cicatrizada para prevenção de recidivas em adultos e pacientes pediátricos acima de 5 anos.
• Profilaxia das lesões agudas da mucosa gastroduodenal induzidas por medicamentos como os anti-inflamatórios não hormonais.

O pantoprazol sódico sesqui-hidratado 40 mg é indicado para:
• Tratamento de úlcera péptica duodenal e úlcera péptica gástrica.
• Tratamento de esofagite de refluxo moderada ou grave em adultos e pacientes pediátricos acima de 5 anos. Para as esofagites leves, recomenda-se pantoprazol sódico sesqui-hidratado 20 mg comprimidos revestidos de liberação retardada.
• Erradicação do *Helicobacter pylori* com a finalidade de evitar a recorrência de úlcera gástrica ou duodenal causada por este micro-organismo. Neste caso, deve ser associado a dois antibióticos adequados.
• Tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison e de outras doenças que produzem ácido em excesso no estômago.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia do pantoprazol no tratamento da doença por refluxo gastroesofágico envolvendo os diferentes graus de comprometimento do órgão foi demonstrada em diversos estudos clínicos mediante avaliação endoscópica e evolução dos sintomas durante um mesmo período de tratamento, em geral quatro e oito semanas.

Fls 8674
Proc. Nº 023/2023
Ass

Com pantoprazol 20 mg, as porcentagens de cicatrização e alívio dos sintomas na doença por refluxo gastroesofágico de grau leve e sem erosão variaram entre 80% e 89,7% em tratamento de quatro semanas de duração entre 90% a 96% em tratamento de 8 semanas. Comparativamente, os resultados com ranitidina 300 mg foram de 55% a 74,4% em tratamento de quatro semanas e de 73% a 88,4% em tratamento de 8 semanas. As diferenças entre a eficácia dos fármacos foram estatisticamente significativas (van Zyl, 2000; Ramirez-Barba,1998; Dettmer,1998). O alívio da pirose em doença por refluxo gastroesofágico sem esofagite, ocorreu em 80% dos pacientes após duas semanas de tratamento com pantoprazol 20 mg e em 46% do grupo placebo ($p < 0,001$) (Moola, 1999).

No tratamento da doença por refluxo gastroesofágico moderado a grave, pantoprazol 40 mg proporcionou em quatro semanas de tratamento alívio dos sintomas significativamente mais rápido do que esomeprazol 40 mg (Scholten, 2003). Estudos comparativos com bloqueadores H2 demonstraram a superioridade de pantoprazol 40 mg, com taxas de cicatrização que variaram de 69% a 81,9% (pantoprazol) e 43,3% a 57% (bloqueador H2) em quatro semanas de tratamento, e de 82% a 94% (pantoprazol) e 60% a 74% (bloqueador H2) em oito semanas. Em ambos os períodos, as diferenças foram significativas em todos os estudos (Duvnjak, 2000; Gallo, 1998; Dammann, 1997; Koop, 1995). O alívio da pirose após duas e quatro semanas de tratamento foi de 81% e 91% nos pacientes tratados com pantoprazol versus 55% e 58% nos pacientes tratados com ranitidina (ambos $p < 0,001$) em uma população brasileira (Meneghelli,2000).

No tratamento de úlceras duodenais, as porcentagens de cicatrização alcançaram índices elevados, que variaram de 61% a 81% (pantoprazol 40 mg) versus 35% a 53% (bloqueador H2) no tratamento de duas semanas e de 91% a 97% (pantoprazol) versus 81% a 86% (bloqueador H2) no tratamento de quatro semanas (as diferenças foram significativas para ambos os períodos em todos os estudos) (van Rensburg,1994; Judmaier, 1994; Dibildox, 1996; Scheirle, 1997).

Em úlceras gástricas, a terapia com pantoprazol 40 mg proporcionou taxas de cicatrização significativamente mais elevadas ($p < 0,05$) do que os bloqueadores H2, variando de 82% a 87% (pantoprazol) e de 58% a 70% (bloqueador H2) no tratamento de quatro semanas e de 91% a 97% (pantoprazol) versus 80% a 82% (bloqueador H2) no tratamento de oito semanas (Hotz, 1995; Bosseckert, 1997). Em relação ao alívio da dor, o pantoprazol foi significativamente superior ao bloqueador H2: 81% versus 62% (Schepp,1995).

A erradicação da bactéria *H. pylori* com pantoprazol associado a diferentes esquemas de antibióticos mostrou-se altamente eficaz (Bardhan, 1998; Dajani, 1998; Ellenrieder, 1998; Adamek, 1998; Luna, 1999; Dani, 2000; Castro, 2001, Cheer, 2003) apresentando índices elevados de erradicação, de até 100% PP e 92,6% ITT (Adamek, 1995).

Na dispepsia funcional, a melhora dos sintomas no grupo tratado com pantoprazol 20 mg durante 28 dias foi de 58%, em comparação com 47% nos tratados com placebo pelo mesmo período (OR 0,646). (Rensburg, 2002).

Para a profilaxia do desenvolvimento de lesões gastrintestinais devidas ao uso contínuo de anti-inflamatórios não hormonais, pantoprazol 20 mg demonstrou ser mais eficaz e bem tolerado que misoprostol 400 µg/dia ($p < 0,001$), com taxas de 93% e 89% (pantoprazol) e 79% e 70% (misoprostol) na análise ITT após três e seis meses de tratamento, respectivamente. A diferença foi significativa aos seis meses. Em relação à melhora dos sintomas, com pantoprazol as taxas aos três e seis meses foram de 99% e com misoprostol foram de 92% ($p=0,005$ aos 3 meses e $p=0,002$ aos 6 meses) (Stupnicki, 2003).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O pantoprazol sódico sesqui-hidratado é um inibidor da bomba de prótons, isto é, promove inibição específica e dose-dependente da enzima gástrica $H^+K^+ATPase$, responsável pela secreção de ácido clorídrico pelas células parietais do estômago. Sua substância ativa é um benzimidazol substituído que, após absorção, se acumula no compartimento ácido das células parietais. É então convertido em sua forma ativa, uma sulfonamida cíclica, que se liga à $H^+K^+ATPase$ (bomba protônica), causando uma potente e prolongada supressão da secreção ácida basal e estimulada. Tal como os outros inibidores da bomba de prótons e inibidores do receptor H2, pantoprazol causa uma redução da acidez no estômago e, consequentemente, um aumento da gastrina proporcional à redução da acidez. O aumento de gastrina é reversível. O pantoprazol não atua nos receptores de histamina, de acetilcolina ou de gastrina, mas na etapa final da secreção ácida, independentemente do seu estímulo. A organoespecificidade e a seletividade de pantoprazol decorrem do fato de somente exercer plenamente sua ação em meio ácido (pH < 3), mantendo-se praticamente inativo em valores de pH mais elevados. Consequentemente, seus completos efeitos farmacológicos e terapêuticos somente podem ser alcançados nas células parietais secretoras de ácido (Fitton A., Wiseman L., Drugs 1996). Por meio de um mecanismo de "feedback", esse efeito diminui à medida que a secreção ácida é inibida. O efeito é o mesmo se a substância ativa for

Fls 8675
Proc. Nº 023/2023
Ass

administrada por via intravenosa ou por via oral. O início de sua ação se dá logo após a administração da primeira dose e o efeito máximo é cumulativo, ocorrendo dentro de três dias. A produção ácida total é restabelecida três dias após a interrupção da medicação.

Propriedades farmacocinéticas
Depois da dissolução do comprimido revestido de liberação retardada no intestino, pantoprazol é absorvido rápida e completamente e a concentração plasmática máxima é alcançada mesmo após uma administração única de 40 mg. A farmacocinética não varia após administração única ou repetida. Na faixa de dosagem de 10 a 80 mg, as cinéticas plasmáticas de pantoprazol são virtualmente lineares após ambas as administrações, oral e intravenosa. A ligação de pantoprazol às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 98%. A substância é quase exclusivamente metabolizada no fígado. A excreção renal representa a principal via de eliminação (cerca de 80%) dos metabólitos de pantoprazol; o restante é excretado com as fezes. Nenhum dos metabólitos é considerado biologicamente ativo. O principal metabólito presente tanto na urina quanto no plasma é o desmetilpantoprazol, conjugado com sulfato. A meia-vida do principal metabólito (cerca de 1,5 h) não é muito maior do que a do próprio pantoprazol.

Biodisponibilidade
Aproximadamente 2,0 - 2,5 h após a administração são alcançadas concentrações plasmáticas máximas em torno de 2 – 3 μg/mL, sendo que estes valores permanecem constantes após administrações múltiplas. O volume de distribuição situa-se em torno de 0,15 L/kg e a taxa de depuração é de aproximadamente 0,1 L/h.kg. A meia-vida de eliminação é de 1 h. Houve poucos casos de indivíduos com taxa de eliminação diminuída. Em função da ativação específica de pantoprazol nas células parietais, a sua meia-vida de eliminação não está relacionada com ação mais prolongada (inibição da secreção ácida). A biodisponibilidade absoluta é de 77%.
A ingestão concomitante de alimentos não teve nenhuma influência sobre a ASC (área sob a curva) do pantoprazol, ou sobre a $C_{máx}$ (concentração plasmática máxima), e portanto, sobre a biodisponibilidade do pantoprazol. Somente a variabilidade do tempo (lag-time) será aumentada pela ingestão concomitante de alimentos (Huber, 1996).

Características em pacientes especiais
Quando o pantoprazol é administrado a pacientes com função renal reduzida (por exemplo, pacientes em diálise), não se requer nenhum ajuste de dose. Assim como em indivíduos sadios, a meia-vida do pantoprazol é curta. Somente pequenas quantidades de pantoprazol são dialisáveis. Embora a meia-vida do principal metabólito aumente moderadamente para 2-3 h, a excreção é ainda rápida e portanto, não ocorre acúmulo. Ainda que em pacientes com cirrose hepática (classes A e B de acordo com a classificação de Child) os valores de meia-vida aumentem para 7 a 9 h e os valores da ASC aumentem por um fator de 5-7, a concentração plasmática máxima aumenta apenas levemente, por um fator de 1,5, comparando-se à de indivíduos sãos. Em voluntários idosos, a ASC e a $C_{máx}$ (concentração máxima) aumentam discretamente em comparação com as de indivíduos jovens, porém estes aumentos não são clinicamente significativos.

Dados de segurança não clínicos
Carcinogênese, mutagênese, diminuição da fertilidade
Os dados dos estudos não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.
Nos estudos de carcinogenicidade de dois anos em ratos observaram-se neoplasias neuroendócrinas. Além disso, foram encontrados papilomas de células escamosas no estômago (forestomach) do rato. O mecanismo que leva à formação de carcinoides gástricos por benzimidazóis substituídos foi cuidadosamente investigado e pode-se concluir que se trata de uma reação secundária aos níveis séricos de gastrina massivamente elevados que ocorrem em ratos durante o tratamento crônico com dose elevada. Nos estudos com roedores, de dois anos, foi observado um aumento do número de tumores hepáticos em ratos e camundongos fêmeas e foi interpretado como sendo devido à alta taxa de metabolização do pantoprazol no fígado.

Toxicologia e/ou Farmacologia Animal
Foi observado um ligeiro aumento das alterações neoplásicas da tireoide no grupo de ratos que receberam a dose mais elevada (200 mg/kg). A ocorrência destas neoplasias está associada com as alterações induzidas pelo pantoprazol na metabolização da tiroxina no fígado de rato. Como a dose terapêutica para o homem é baixa, não são esperados efeitos adversos para a tireoide.

Fls 8676
Proc. Nº 023/2023
Ass

Em estudos de reprodução em animais, sinais de toxicidade fetal foram observados em doses acima de 3 mg/kg. As investigações não revelaram qualquer evidência de diminuição da fertilidade ou efeitos teratogênicos.
A passagem para a placenta foi investigada em ratos e observou-se que ocorre um aumento dessa com o avanço da gestação. Como resultado, a concentração de pantoprazol no feto é aumentada pouco antes do nascimento.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Este medicamento não deve ser usado em casos de hipersensibilidade conhecida aos componentes da fórmula, ou a benzimidazóis substituídos.
Em terapia combinada para erradicação do *Helicobacter pylori*, pantoprazol sódico sesqui-hidratado 40 mg não deve ser administrado a pacientes com disfunção hepática moderada a grave ou com disfunção renal, uma vez que não existe experiência clínica sobre a eficácia e a segurança da terapia combinada (por exemplo, amoxicilina, claritromicina) nesses pacientes.
Este medicamento é contraindicado para menores de 5 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
O pantoprazol sódico sesqui-hidratado 40 mg não é indicado para distúrbios gastrintestinais leves, como por exemplo dispepsia não ulcerosa. Nestes casos recomenda-se pantoprazol sódico sesqui-hidratado 20 mg.
Quando prescrito como parte de uma terapia combinada, as instruções de uso de cada um dos fármacos devem ser seguidas.

Malignidade gástrica
A resposta sintomática ao pantoprazol não exclui a presença de malignidade gástrica.
Na presença de qualquer sintoma de alarme (como significativa perda de peso não intencional, vômitos recorrentes, disfagia, hematêmese, anemia ou melena) e quando houver suspeita ou presença de úlcera gástrica, deve-se excluir a possibilidade de malignidade, já que o tratamento com pantoprazol pode aliviar os sintomas e retardar o diagnóstico. Caso os sintomas persistam apesar de tratamento adequado, devem-se considerar investigações adicionais.

Insuficiência hepática
Em pacientes com disfunção hepática grave (insuficiência hepática), as enzimas hepáticas devem ser regularmente monitoradas durante o tratamento com pantoprazol sódico sesqui-hidratado, particularmente no uso a longo prazo; se houver aumento nos valores enzimáticos, o tratamento deve ser descontinuado.

Influência na absorção de vitamina B12
O tratamento diário com qualquer medicação ácido-supressora por períodos prolongados (vários anos) pode levar a uma má absorção da cianocobalamina (vitamina B12), causada por hipo ou acloridria. A deficiência de cianocobalamina deve ser considerada em pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison e outras condições patológicas hipersecretórias que requeiram tratamentos de longo prazo, pacientes com reservas corporais reduzidas ou fatores de risco para a absorção reduzida de vitamina B12 (tais como idosos) em terapias de longo prazo ou se outros sintomas clínicos relevantes forem observados.

Reações Cutâneas Graves
Reações cutâneas graves, incluindo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) foram relatados em associação com o uso de IBPs (vide "Reações Adversas"). Descontinuar pantoprazol aos primeiros sinais ou sintomas de reações adversas cutâneas graves ou outros sinais de hipersensibilidade e considerar avaliação adicional.

Lúpus Eritematoso Cutâneo Subagudo (LECSA)
Os inibidores da bomba de prótons estão associados em casos raros com a ocorrência de lúpus eritematoso cutâneo subagudo. Se ocorrerem lesões, especialmente nas áreas da pele expostas ao sol, e se acompanhadas de artralgia, o paciente deve procurar ajuda médica prontamente e o profissional de saúde deve considerar interromper o uso do produto.

Clostridium difficile
O tratamento com IBP pode estar associado a um risco aumentado de infecção por *Clostridium difficile*.

Fls 8677
Proc. Nº 023/2023
Ass

Como todos os inibidores de bomba de próton, o pantoprazol pode aumentar a contagem de bactérias normalmente presentes no trato gastrointestinal superior. O tratamento com pantoprazol sódico sesqui-hidratado pode levar a um leve aumento do risco de infecções gastrointestinais causadas por bactérias como *Salmonella, Campylobacter* e *C. difficile.*

Hipomagnesemia
Hipomagnesemia tem sido raramente relatada em pacientes tratados com IBP por pelo menos três meses (na maioria dos casos, após um ano de terapia). Consequências graves de hipomagnesemia incluem tétano, arritmia e convulsão. A hipomagnesemia pode levar à hipocalcemia e à hipocalemia (vide "Reações Adversas").

Inibidores da Protease do HIV
A coadministração de pantoprazol não é recomendada com inibidores da protease do HIV para os quais a absorção é dependente do pH do ácido intragástrico, tais como atazanavir e nelfinavir, devido a uma redução significativa nas suas biodisponibilidades.

metotrexato
O uso concomitante com alta dose de metotrexato pode elevar e prolongar os níveis séricos de metotrexato e/ou seus metabólitos, levando possivelmente à toxicidade do metotrexato.

Fratura óssea
O tratamento com os inibidores de bomba de próton pode estar associado a um risco aumentado de fraturas relacionadas à osteoporose do quadril, punho ou coluna vertebral. O risco de fratura foi maior nos pacientes que receberam altas doses, definidas como doses múltiplas diárias, e terapia a longo prazo com IBP (um ano ou mais).
Pacientes que não responderem ao tratamento após quatro semanas deverão ser investigados.

Gravidez e lactação
Este medicamento não deve ser administrado em gestantes e lactantes, a menos que absolutamente necessário, uma vez que a experiência clínica sobre seu uso em mulheres nestas condições é limitada. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. O risco potencial em humanos é desconhecido. Estudos em animais mostraram a excreção do pantoprazol no leite materno. A excreção de pantoprazol no leite materno tem sido reportada. Portanto, a decisão sobre continuar / descontinuar a amamentação ou continuar / interromper o tratamento com pantoprazol deve ser tomada tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento com pantoprazol às mulheres. O pantoprazol sódico sesqui-hidratado só deve ser utilizado quando o benefício para a mãe for considerado maior que o risco potencial ao feto ou à criança.
Categoria B de risco na gravidez - **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Pacientes idosos
Não é necessária nenhuma adaptação posológica em indivíduos idosos. O pantoprazol sódico sesqui-hidratado pode ser utilizado por pessoas com mais de 65 anos, porém a dose de 40 mg ao dia só deve ser ultrapassada nos pacientes com infecção por *Helicobacter pylori*, durante uma semana de tratamento.

Pacientes pediátricos
O pantoprazol sódico sesqui-hidratado está indicado para o tratamento de curta duração (até 8 semanas) da esofagite erosiva (EE) associada com DRGE em pacientes com mais de 5 anos de idade.

Pacientes com insuficiência hepática
Em pacientes com insuficiência hepática grave, a dose deve ser reduzida para 40 mg de pantoprazol em dias alternados. Nestes pacientes, os níveis de enzimas hepáticas devem ser regularmente monitorados durante a terapia, particularmente no uso a longo prazo; caso ocorra uma elevação desses níveis, o tratamento com pantoprazol deve ser descontinuado.

Pacientes com insuficiência renal
A dose diária de 40 mg de pantoprazol não deve ser excedida.

Fls 8678
Proc. Nº 023/2023
Ass

Dirigir e operar máquinas
Não se espera que pantoprazol sódico sesqui-hidratado afete adversamente a habilidade de dirigir e operar máquinas. Reações adversas como tontura e distúrbios visuais podem ocorrer. Se afetado, o paciente não deve dirigir nem operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Outros estudos de interações
O pantoprazol é extensamente metabolizado no fígado via enzimas do citocromo P450. A principal via metabólica é a desmetilação pelo CYP2C19 e outras vias metabólicas incluem a oxidação pelo CYP3A4.
Os estudos de interação com fármacos que também são metabolizados com estas vias, como a carbamazepina, diazepam, glibenclamida, nifedipino, fenitoína e um contraceptivo oral contendo levonorgestrel e etinilestradiol, não se observaram interações clínicas significativas.
Uma interação de pantoprazol com outros medicamentos ou compostos, os quais são metabolizados pelo mesmo sistema de enzima, não pode ser excluída.
Os resultados de uma série de estudos de interação demonstraram que o pantoprazol não afeta o metabolismo de substâncias ativas metabolizadas por CYP1A2 (tais como cafeína, teofilina), CYP2C9 (tais como piroxicam, diclofenaco, naproxeno), CYP2D6 (tais como metoprolol), CYP2E1 (como o etanol), e não interfere com a glicoproteína-P relacionada à absorção de digoxina.
Não houve interações com administração concomitante de antiácidos.
Estudos de interação também foram realizados administrando pantoprazol concomitantemente com os respectivos antibióticos (claritromicina, metronidazol, amoxicilina) e nenhuma interação clinicamente relevante foi encontrada.

Efeitos de pantoprazol em outros medicamentos
Medicamentos com farmacocinética de absorção pH-dependente
O pantoprazol pode alterar a absorção de medicamentos cuja biodisponibilidade dependa do pH do suco gástrico, como o cetoconazol. Isto se aplica também a medicamentos ingeridos pouco antes de pantoprazol sódico sesqui-hidratado.

Inibidores da Protease do HIV
A coadministração de pantoprazol não é recomendada com inibidores da protease do HIV para os quais a absorção é dependente do pH do ácido intragástrico, tais como atazanavir e nelfinavir, devido a redução significativa nas suas biodisponibilidades.

metotrexato
O uso concomitante com altas doses de metotrexato pode elevar e prolongar os níveis séricos de metotrexato e/ou de seus metabólitos, causando eventual toxicidade.

clopidogrel
A administração concomitante do pantoprazol e clopidogrel em indivíduos saudáveis não teve efeito clinicamente importante na exposição ao metabólito ativo do clopidogrel ou inibição plaquetária induzida pelo clopidogrel. Não é necessário qualquer ajuste da dose de clopidogrel quando administrado com uma dose aprovada de pantoprazol.

Anticoagulantes cumarínicos (femprocumona ou varfarina)
A coadministração de pantoprazol com varfarina ou femprocumona não afeta a farmacocinética da varfarina, femprocumona ou o INR (tempo de protrombina do paciente/média normal do tempo de protrombina). Entretanto, foram reportados aumentos de INR e no tempo de protrombina em pacientes recebendo IBPs e varfarina ou femprocumona concomitantemente. Um aumento de INR e no tempo de protrombina pode levar a um sangramento anormal, e até mesmo à morte. Pacientes tratados com pantoprazol e varfarina ou femprocumona podem precisar ser monitorados para aumento do INR e tempo de protrombina.

Ingestão com alimentos
A ingestão concomitante de alimentos não teve influência relevante sobre a ASC e sobre a $C_{máx}$ de pantoprazol sódico e, portanto, sobre a biodisponibilidade. Somente a variabilidade do tempo (lag-time) será aumentada pela ingestão concomitante de alimentos. Este medicamento pode ser administrado com ou sem alimentos.

Fls 8679
Proc. Nº 023/2023
ASS

Interferência em exames de laboratório
Em alguns poucos casos isolados detectaram-se alterações no tempo de coagulação durante o uso de pantoprazol. Portanto, recomenda-se em pacientes tratados com anticoagulantes cumarínicos a monitoração do tempo de coagulação após o início e o final ou durante o tratamento com pantoprazol.
Níveis aumentados de cromogranina A (CgA) podem interferir com as investigações de tumores neuroendócrinos. Para evitar essa interferência, o tratamento com inibidores das bombas de prótons deve ser interrompido 14 dias antes do doseamento de CgA.

Efeito de outros medicamentos em pantoprazol
Medicamentos que inibem ou induzem a CYP2C19
Os inibidores da CYP2C19, tais como a fluvoxamina, provavelmente aumentam a exposição sistêmica do pantoprazol.
Os indutores da CYP2C19 podem diminuir a exposição sistêmica a pantoprazol.

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

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

Características físicas e organolépticas:
Comprimido revestido de 20 mg, na cor amarela, circular, biconvexo e monossectado.
Comprimido revestido de 40 mg, na cor amarela, circular e biconvexo.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Este medicamento pode ser administrado com ou sem alimentos.

- pantoprazol sódico sesqui-hidratado 20 mg
A posologia habitualmente recomendada é de um comprimido de pantoprazol sódico sesqui-hidratado 20 mg uma vez ao dia.
A duração do tratamento fica a critério médico e dependente da indicação. Na maioria dos pacientes, o alívio dos sintomas é rápido. Na esofagite por refluxo leve basta em geral um tratamento de quatro a oito semanas.

- pantoprazol sódico sesqui-hidratado 40 mg
Tratamento (cicatrização) de úlcera péptica duodenal, úlcera péptica gástrica e esofagites de refluxo moderadas ou graves
A posologia habitualmente recomendada para adultos é de um comprimido de 40 mg ao dia antes, durante ou após o café da manhã. Úlceras duodenais normalmente cicatrizam completamente em duas semanas. Para úlceras gástricas e esofagite por refluxo, em geral é adequado um período de tratamento de quatro semanas. Em casos individuais pode ser necessário estender o tratamento para quatro semanas (úlcera duodenal) ou para 8 semanas (úlcera gástrica e esofagite por refluxo). Em casos isolados de esofagite por refluxo, úlcera gástrica ou úlcera duodenal, a dose diária pode ser aumentada para 2 comprimidos ao dia, particularmente nos casos de pacientes refratários a outros medicamentos antiulcerosos.

Posologia para crianças maiores de 5 anos
- ≥ 15 kg a ≤ 40 kg de peso corporal: 20 mg, uma vez ao dia, por até 8 semanas.
- ≥ 40 kg: 40 mg, uma vez ao dia, por até 8 semanas.

Para erradicação do *Helicobacter pylori*
Nos casos de úlcera gástrica ou duodenal associadas à infecção por *Helicobacter pylori*, a erradicação da bactéria é obtida por meio da terapia combinada com dois antibióticos, motivo pelo qual se recomenda administrar pantoprazol sódico sesqui-hidratado em jejum nesta condição. Qualquer uma das seguintes combinações de pantoprazol sódico sesqui-hidratado com antibióticos é recomendada, dependendo do padrão de resistência da bactéria:
a) um comprimido de pantoprazol sódico sesqui-hidratado 40 mg duas vezes ao dia

Fls 8680
Proc. Nº 023/2023
Ass

+ 1.000 mg de amoxicilina duas vezes ao dia
+ 500 mg de claritromicina duas vezes ao dia

b) um comprimido de pantoprazol sódico sesqui-hidratado 40 mg duas vezes ao dia
+ 500 mg de metronidazol duas vezes ao dia
+ 500 mg de claritromicina duas vezes ao dia

c) um comprimido de pantoprazol sódico sesqui-hidratado 40 mg duas vezes ao dia
+ 1.000 mg de amoxicilina duas vezes ao dia
+ 500 mg de metronidazol duas vezes ao dia

A duração da terapia combinada para erradicação da infecção por *Helicobacter pylori* é de sete dias, podendo ser prolongada por até no máximo 14 dias. Havendo necessidade de tratamento adicional com pantoprazol sódico sesqui-hidratado após esse período (por exemplo em função da persistência da sintomatologia) para garantir a cicatrização completa da úlcera, manter a posologia recomendada para úlceras gástricas e duodenais.

Em pacientes idosos ou com insuficiência renal, a dose diária de um comprimido de 40 mg não deve ser excedida, a não ser na terapia combinada para erradicação do *Helicobacter pylori*, na qual pacientes idosos também devem receber, durante uma semana, a dose usual de 2 comprimidos ao dia (80 mg de pantoprazol sódico sesqui-hidratado/dia). Em caso de redução intensa da função hepática, a dose deve ser ajustada para um comprimido de 40 mg a cada dois dias ou um comprimido de 20 mg ao dia.

Tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison e de outras doenças causadoras de produção exagerada de ácido pelo estômago

Os pacientes devem iniciar o tratamento com uma dose diária de 80 mg (2 comprimidos de pantoprazol sódico sesqui-hidratado 40 mg). Em seguida, a dose pode ser alterada para uma dose maior ou menor conforme necessário, adotando-se medições de secreção de ácido gástrico como parâmetro. Doses diárias acima de 80 mg devem ser divididas e administradas duas vezes ao dia (2 comprimidos de pantoprazol sódico sesqui-hidratado 40 mg por dia). Aumentos temporários da dose diária para valores acima de 160 mg de pantoprazol são possíveis, mas não devem ser administrados por períodos que se prolonguem além do necessário para controlar devidamente a secreção ácida. A duração do tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison e outras condições patológicas hipersecretórias não são limitadas e devem ser adaptadas conforme necessidade clínica.

Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros, com um pouco de líquido.

Este medicamento pode ser administrado antes, durante ou após o café da manhã, exceto quando associado a antibióticos (pantoprazol sódico sesqui-hidratado 40 mg) para erradicação do *Helicobacter pylori*, quando se recomenda a administração em jejum.

Pacientes idosos

Não é necessária nenhuma adaptação posológica em indivíduos idosos. pantoprazol sódico sesqui-hidratado pode ser utilizado por pessoas com mais de 65 anos, porém a dose de 40 mg ao dia só deve ser ultrapassada nos pacientes com infecção por *Helicobacter pylori*, durante uma semana de tratamento.

Pacientes pediátricos

O pantoprazol sódico sesqui-hidratado está indicado para o tratamento de curta duração (até 8 semanas) da esofagite erosiva (EE) associada com DRGE em pacientes com mais de 5 anos de idade.

Pacientes com insuficiência hepática

Em pacientes com insuficiência hepática grave, a dose deve ser reduzida para 40 mg de pantoprazol em dias alternados. Nestes pacientes, os níveis de enzimas hepáticas devem ser regularmente monitorados durante a terapia, particularmente no uso a longo prazo; caso ocorra uma elevação desses níveis, o tratamento com pantoprazol deve ser descontinuado.

Pacientes com insuficiência renal

A dose diária de 40 mg de pantoprazol não deve ser excedida.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer as seguintes reações adversas com o uso do produto:

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): distúrbios do sono, cefaleia, boca seca, diarreia, náusea/vômito, inchaço e distensão abdominal, dor e desconforto

Fls 8681
Proc. Nº 023/2023
Ass

abdominal, constipação, aumento nos níveis de enzimas hepáticas, tontura, reações alérgicas como prurido, exantema, rash e erupções, astenia, fadiga e mal-estar.
Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): agranulocitose, hipersensibilidade (incluindo reações e choque anafilático), hiperlipidemias, alterações de peso, depressão, distúrbios de paladar, distúrbios visuais (visão turva), aumento nos níveis de bilirrubina, urticária, angioedema, artralgia, mialgia, ginecomastia, elevação da temperatura corporal, edema periférico.
Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, desorientação.
Reações de frequência desconhecida: hiponatremia; hipomagnesinemia; alucinação, confusão, dano hepatocelular, icterícia, insuficiência hepática, nefrite tubulointersticial (com possível progressão a falência renal), síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica, reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos, pustulose exantemática generalizada aguda, fotossensibilidade, fraturas no quadril, punho ou coluna, hipocalcemia* e hipocalemia*.
*Hipocalcemia e/ou hipocalemia podem estar relacionadas à ocorrência de hipomagnesemia (vide "Advertências e Precauções – Hipomagnesemia").
Pacientes Pediátricos: A segurança de pantoprazol sódico sesqui-hidratado no tratamento da esofagite erosiva (EE) associada com DRGE foi avaliada em pacientes com idades entre 5 e 16 anos em três estudos clínicos. Embora a EE seja incomum em pacientes pediátricos, também foram avaliados estudos de segurança envolvendo 249 pacientes pediátricos com DRGE sintomática ou endoscopicamente comprovada. Todas as reações adversas do pantoprazol em pacientes adultos foram consideradas relevantes em pacientes pediátricos. As reações adversas mais comumente relatadas (> 4%) em pacientes com idade entre 1 e 16 anos incluem: infecção respiratória alta, cefaleia, febre, diarreia, vômito, irritação da pele e dor abdominal.
As reações adversas adicionais relatadas em estudos clínicos com o pantoprazol em pacientes pediátricos com frequência ≤ 4%, por sistema orgânico, foram:
Geral: reação alérgica, edema facial
Gastrintestinal: constipação, flatulência, náusea
Metabólico/Nutricional: aumento de triglicerídeos, enzimas hepáticas elevadas e creatinoquinase (CK)
Musculoesquelético: artralgia, mialgia
Sistema Nervoso: tontura, vertigem
Pele e Anexos: urticária
As seguintes reações adversas observadas em estudos clínicos com pacientes adultos não foram relatadas em pacientes pediátricos, mas são consideradas relevantes: reação de fotossensibilidade, boca seca, hepatite, trombocitopenia, edema generalizado, depressão, prurido, leucopenia e visão turva.

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

10. SUPERDOSE
Doses endovenosas de até 240 mg de pantoprazol sódico foram administradas durante 2 minutos e bem toleradas.
Como o pantoprazol se liga extensivamente às proteínas, não é facilmente dialisável.
No caso de ingestão de doses muito acima das preconizadas, com manifestações clínicas de intoxicação, devem-se adotar as medidas habituais de controle das funções vitais.

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

III - DIZERES LEGAIS
MS-1.0583.0897
Farm. Resp.: Dra. Beatriz Cristina Gama Pompeu
CRF-SP nº 24.130

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

Fls 8682
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

Ou

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 14/06/2022.

bula-prof-395899-GER-140622

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/05/2017	1001443/17-8	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP	Comprimido revestido de liberação retardada de 20 mg e de 40 mg. Embalagens com 7, 14, 28, 42, 56, 60*, 90* ou 280** unidades. * Embalagem Fracionável **Embalagem Hospitalar.
08/05/2018	0363303/18-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Comprimido revestido de liberação retardada de 20 mg e de 40 mg. Embalagens com 7, 14, 28, 42, 56, 60*, 90* ou 280** unidades. * Embalagem Fracionável **Embalagem Hospitalar
							2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	
30/10/2018	1045276/18-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/05/2017	0969186/17-3	(10506) - GENÉRICO - Modificação Pós-Registro - CLONE	01/10/2018	III) DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido de liberação retardada de 20 mg e de 40 mg. Embalagens com 7, 14, 28, 42, 56, 60*, 90* ou 280** unidades. * Embalagem Fracionável **Embalagem Hospitalar
10/08/2020	2657785/20-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Comprimido revestido de liberação retardada de 20 mg e de 40 mg. Embalagens com 7, 14, 28, 42, 56, 60*, 90* ou 280** unidades. * Embalagem Fracionável

FLS
PROCESSO Nº 25351.903183/2023
8683

							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	**Embalagem Hospitalar
19/04/2021	1495401/21-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimido revestido de liberação retardada de 20 mg e 40 mg. Embalagem contendo 7, 14, 28, 42, 56, 60*, 90* ou 280** unidades.
-	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimido revestido de liberação retardada de 20 mg e 40 mg. Embalagem contendo 7, 14, 28, 42, 56, 60*, 90* ou 280** unidades. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar

Fls 8684
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 8685
Proc. Nº 023/2023
Ass

prednisolona

GERMED FARMACÊUTICA LTDA

Comprimido

5 mg e 20 mg

Fls 8686
Proc. Nº 023/2023
Ass

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

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

APRESENTAÇÕES
Comprimido de 5 mg. Embalagem contendo 5, 10, 20, 30 e 40 unidades.
Comprimido de 20 mg. Embalagem contendo 5, 10, 20 e 40 unidades.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de 5 mg contém:
prednisolona.....5 mg
excipiente* q.s.p.....1 com
*lactose monoidratada, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício e estearato de magnésio.

Cada comprimido de 20 mg contém:
prednisolona.....20 mg
excipiente* q.s.p.....1 com
*lactose monoidratada, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício e estearato de magnésio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A prednisolona é indicada como agente anti-inflamatório e imunossupressor em patologias cujos mecanismos fisiopatológicos envolvam processos inflamatórios e/ou autoimunes; para o tratamento de condições endócrinas; e em composição de esquemas terapêuticos em algumas neoplasias:

- Distúrbios endócrinos
Insuficiência adrenocortical primária ou secundária (sendo que corticosteroides naturais como cortisona ou hidrocortisona são de primeira escolha). Análogos sintéticos podem ser utilizados em conjunto com mineralocorticoides, quando necessário (na infância a suplementação de mineralocorticoides é especialmente importante); hiperplasia adrenal congênita; tireoidite não-supurativa e hipercalcemia associada ao câncer.

- Distúrbios reumáticos
Como terapia adjuvante para administração a curto prazo (para reverter paciente em episódio agudo ou exacerbado) em: artrite psoriática, artrite reumatoide, incluindo artrite reumatoide juvenil (em casos particulares serão utilizadas terapias de manutenção de baixas doses); espondilite anquilosante; bursite aguda e subaguda; tenossinovite aguda inespecífica; artrite gotosa aguda; osteoartrite pós-traumática; sinovites osteoartríticas e epicondilites.

- Colagenoses
Durante exacerbação ou como terapia de manutenção em casos particulares de lúpus eritematoso sistêmico e cardite reumática aguda.

- Doenças dermatológicas
Pênfigo; dermatite herpetiforme bolhosa; eritema multiforme grave (Síndrome de Stevens-Johnson); dermatite esfoliativa; micoses fungoides; psoríase grave e dermatite seborreica grave.

- Estados alérgicos
Controle de condições alérgicas graves ou incapacitantes refratárias aos meios adequados de tratamentos convencionais; rinite alérgica perene ou sazonal; dermatite de contato; dermatite atópica; doenças do soro e reações de hipersensibilidade a drogas.

- Doenças oftálmicas
Processos inflamatórios e alérgicos agudos e crônicos graves: envolvendo o olho e seus anexos como úlceras marginais alérgicas da córnea; herpes zoster oftálmico; inflamação do segmento anterior; coroidite e uveíte

Fls 8687
Proc. Nº 023/2023
Ass

posterior difusa; oftalmia simpática; conjuntivite alérgica; ceratite; coriorretinite; neurite óptica; irites e iridociclites.

- Doenças respiratórias
Sarcoidose sintomática; Síndrome de Löefler não tratável por outros meios; beriliose; tuberculose pulmonar fulminante ou disseminada quando usado concomitantemente à quimioterapia antituberculose apropriada; pneumonite por aspiração e asma brônquica.

- Distúrbios hematológicos
Púrpura trombocitopênica idiopática em adultos; trombocitopenia secundária em adultos; anemia hemolítica adquirida (autoimune); eritroblastopenia (anemia eritrocítica) e anemia hipoplásica congênita (eritroide).

- Doenças neoplásicas
Para o tratamento paliativo de leucemia e linfomas em adultos e leucemia aguda infantil.

- Estados edematosos
Para indução de diurese ou remissão da proteinúria na síndrome nefrótica idiopática ou devida ao lúpus eritematoso, sem uremia.

- Doenças gastrintestinais
Manutenção do paciente após um período crítico da doença em colite ulcerativa e enterite regional.

- Doenças neurológicas
Exacerbações agudas da esclerose múltipla.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Foram compilados resultados do tratamento de todas as crianças com anemia de Diamond-Blackfan registradas na Sociedade Japonesa de Hematologia Pediátrica entre 1988 e 1998. Cinquenta e quatro crianças foram identificadas. O tratamento de primeira linha instituído para todas as crianças foi a prednisolona (2 mg/kg/dia); em 17 crianças, houve necessidade de iniciar tratamento com ciclosporina A (CsA). A probabilidade de remissão sem necessidade de medicamento foi significantemente maior para as crianças tratadas somente com prednisolona em comparação com aquelas que necessitaram uso de CsA.
Foram randomizados 359 pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) para receber prednisolona (60 mg/m² na indução e 40 mg/m² nas intensificações) ou dexametasona (8 mg/m² na indução e 6 mg/m² nas intensificações). A sobrevida livre de eventos após 8 anos de seguimento foi de 81,1 ± 3,9% para a dexametasona e 84,4 ± 5,2% para a prednisolona, no grupo de risco básico (P=0,217), e de 84,9 ± 4,6% para a dexametasona e 80,4 ± 5,1% para a prednisolona, no grupo de risco intermediário (P=0,625). Embora o número absoluto de pacientes que apresentaram toxicidade grave tenha sido maior no grupo dexametasona, não se observou diferença estatisticamente significativa.
Estudo avaliou a eficácia e a segurança de um esquema de 6 ciclos (repetidos a cada 21 dias) com mitoxantrona (14 mg/m²; D1), clorambucila (10 mg/d; D1 a D10 e prednisolona (25 mg/m²; D1 a D10) no tratamento de 130 portadores de linfoma não-Hodgkin (LNH) (88 com baixo grau e 42 com alto grau).
No grupo de LNH de baixo grau, observou-se 86% de resposta (50%, resposta completa; 36%, resposta parcial), e no grupo de alto grau, a taxa de resposta foi de 64% (33%, resposta completa; 31%, resposta parcial). A toxicidade foi considerada baixa.
O esquema de melfalana com prednisolona (MP) foi comparado com a associação de mitoxantrona, vincristina e prednisolona (NOP) em um estudo fase III envolvendo 151 portadores de mieloma múltiplo (MM). No esquema MP, a dose de prednisolona usada foi de 100-200 mg/dia, do D1 ao D4, repetidos a cada 4 semanas, e no esquema NOP a dose de prednisolona foi de 250 mg do D1 ao D4 e do D17 ao D20.
Os dois esquemas estavam programados para serem repetidos por até 1 ano. A taxa de resposta nos pacientes tratados com MP e NOP foram de 60% e 64% (P =NS) e o tempo para progressão foi de 16 meses (IC95%, 14-51 meses) e 21 meses (IC95%, 15-27 meses; P =NS), respectivamente. A mediana da sobrevida foi superior nos pacientes tratados com MP (31 meses [IC95%, 21-43 meses] vs. 14 meses [IC95%, 7-21 meses]; P =0,02), indicando superioridade do esquema MP.
Foram comparados dois esquemas de prednisolona oral no tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática (PTI): dose baixa (0,5 mg/kg/dia) e dose convencional (1,0 mg/kg/dia). Cinquenta e nove pacientes adultos foram randomizados para cada um dos tratamentos, não se observando diferença estatística para as taxas de remissão entre os grupos (35% no grupo "dose baixa" e 39% no grupo "dose convencional"). Entretanto, o tempo médio de hospitalização foi menor no grupo "dose baixa" (20 dias vs. 50 dias; P < 0,001). Em conclusão, o tratamento da

Fls 8688
Proc. Nº 023/2023
Ass

PTI com prednisolona oral em dose baixa tem a mesma eficácia da dose alta, mas se associa a menor tempo de permanência intra-hospitalar.

A prednisolona foi comparada com outros corticosteroides no tratamento da artrite reumatoide (AR). Foi conduzido estudo com 142 pacientes para comparar, durante 12 semanas, a prednisolona (7,5 mg/dia) com budesonida em cápsulas de liberação ileal (3 mg ou 9 mg) e placebo. A prednisolona e a budesonida 9 mg tiveram eficácia semelhante na melhora da artrite, resposta esta que teve magnitude superior ao placebo e à budesonida 3 mg. O critério de resposta ACR20 foi atingido em 25% dos pacientes tratados com placebo, 22% com budesonida 3 mg, 42% com budesonida 9 mg e 56% com prednisolona 7,5 mg.

Eventos adversos atribuíveis aos glicocorticoides foram semelhantes nos grupos tratados com os mesmos.

Não se observou rebote dos sintomas após a suspensão dos tratamentos.

Foi observada melhora nas seguintes variáveis após tratamento com prednisolona (na dose de 0,4 mg/kg/dia) durante 10 dias, em comparação com o placebo em pacientes com artrite reumatoide juvenil: grau de fraqueza muscular; fadiga; avaliação subjetiva global; avaliação global pelo médico; índices articulares de articulações comprometidas.

Foram comparados dois esquemas de corticosteroides para o tratamento da crise asmática: 65 pacientes adultos foram randomizados para tratamento parenteral (hidrocortisona, 100 mg IV a cada 6 horas por 72 horas) ou oral (prednisolona, 100 mg VO uma vez ao dia por 72 horas). Todos os pacientes receberam corticosteroides inalatórios e broncodilatadores. Observou-se melhora significativa dos sintomas e do pico de fluxo expiratório (PEF) nos dois braços de tratamento, sem que houvesse diferença entre eles. A tolerabilidade também foi igual nos dois grupos, indicando que a prednisolona é uma alternativa eficaz e segura à corticoterapia parenteral no tratamento da exacerbação asmática em adultos.

Estudo duplo-cego controlado com placebo avaliou o impacto clínico e radiológico de um tratamento curto com prednisolona em pacientes com polipose nasal. Quarenta pacientes foram randomizados para prednisolona (50 mg/dia por 14 dias) ou placebo. A eficácia do tratamento foi avaliada pela avaliação médica, questionário de sintomas, rinoscopia e ressonância magnética (RM). Ao final de duas semanas, observou-se melhora dos sintomas nasais somente nos pacientes tratados com prednisolona, e tanto a MR quanto a rinoscopia mostraram redução do tamanho dos pólipos somente após o corticosteroide. O tratamento com prednisolona foi bem tolerado, sendo a insônia o único evento adverso relatado com frequência superior ao grupo placebo.

Resultados positivos foram obtidos em um estudo tailandês com 105 pacientes randomizados para prednisolona (50 mg/dia) ou placebo durante 14 dias. A resposta clínica foi avaliada pelo escore de sintomas nasais, índice de pico de fluxo e escore de pólipos nasais. Além disso, foi realizada rinoscopia e exames radiográficos para avaliar o tamanho dos pólipos. Observou-se melhora clínica e redução do tamanho dos pólipos apenas nos pacientes tratados com prednisolona ($P < 0,001$ para todas as variáveis). A presença de pólipos grau 3 ou superior foi um preditor de menor resposta ao tratamento.

Um estudo controlado com placebo conduzido na Turquia avaliou a associação de prednisolona (20 mg, duas vezes ao dia) nos primeiros 40 dias de tratamento com esquema antituberculoso em pacientes HIV-negativos com TBP. Em comparação com o grupo placebo, os pacientes tratados com o corticosteroide apresentaram resolução mais rápida da febre, maior ganho de peso corporal, maior elevação da albumina sérica, melhora radiológica e negativação do escarro mais rápida e menor tempo de permanência no hospital. Nenhum evento adverso significativo foi observado.

Foram acompanhados 280 pacientes com sarcoidose pulmonar estágios I e II, sem manifestações extrapulmonares, que foram randomizados para tratamento com prednisolona por 6 meses, 12 meses ou para observação somente. A dose de prednisolona prescrita foi de 40 mg/dia, com redução gradual de 5 mg a cada semana até a dose de manutenção de 10 mg/dia. Observou-se regressão radiológica mais significativa nos pacientes tratados com prednisolona.

Foram comparadas duas estratégias anti-inflamatórias em 40 pacientes com uveíte que seriam submetidos a facoemulsificação e implante de lente acrílica intraocular: grupo 1, dose única de metilprednisolona IV (15 mg/kg), 30 minutos antes da cirurgia; grupo 2, prednisolona VO (0,5 mg/kg/dia), iniciada duas semanas antes da cirurgia, com desmame gradual após o procedimento. A flarefotometria (que mede o número de partículas em suspensão no humor aquoso) mostrou maior aumento no número do "flare" e de células na câmara anterior nos pacientes que receberam o corticosteroide IV, em comparação com a prednisolona VO, indicando que o último foi mais eficaz em preservar a integridade da barreira hematoaquosa.

Foi avaliado se o prolongamento da corticoterapia além das 8 semanas do esquema convencional poderia diminuir a taxa de recidivas. Quarenta e cinco crianças no primeiro episódio de SNI foram randomizadas para o tratamento convencional de 8 semanas ou tratamento prolongado de 16 semanas (2,0 mg/kg/dia por 4 semanas - 1,5 mg/kg/dia por 4 semanas - 1,5 mg/kg em dias alternados por 4 semanas - 1,0 mg/kg em dias alternados por 4 semanas). O tempo até a primeira recidiva foi maior nos pacientes tratados com o esquema prolongado (média, 222,2 dias; mediana, 120 dias) em comparação com o esquema convencional (média, 134,3 dias; mediana, 96,5 dias). A porcentagem de pacientes sem recidivas 6 e 12 meses após a interrupção do corticosteroide foi de 40,9% e 27,3%, para o tratamento prolongado e 21,7% e 8,7% para o tratamento convencional, respectivamente.

Fls 8689
Proc. Nº 023/2023
Ass

Foi comparada a budesonida oral com a prednisolona no tratamento da colite ulcerativa, em 72 pacientes, durante 9 semanas. A dose utilizada de prednisolona foi de 40 mg/dia, com desmame gradual. Observou-se equivalência dos dois tratamentos em relação ao escore endoscópico, mas em relação ao escore histopatológico, a prednisolona foi superior. Por ter baixa biodisponibilidade por via oral, a budesonida não interferiu na secreção endógena de cortisol, ao contrário da prednisolona.

Referências:

Ohga, S. et al. Diamond-Blackfan anemia in Japan: clinical outcomes of prednisolone therapy and hematopoietic stem cell transplantation. International Journal of Hematology, v. 79, p. 22-30, 2004.

Igarashi, S. et al. No advantage of dexamethasone over prednisolone for the outcome of standard- and intermediate-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in the Tokyo Children's Cancer Study Group L95-14 protocol. Journal of the American Society of Clinical Oncology, v. 23, p. 6489-6498, 2005.

Bernard, T. et al. Mitoxantrone, chlorambucil and prednisolone in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. Leukemia & Lymphoma, v. 15, p. 481-485, 1994.

Keldsen, N. et al. Multiple myeloma treated with mitoxantrone in combination with vincristine and prednisolone (NOP regimen) versus melphalan and prednisolone: a phase III study. Nordic Myeloma Study Group (NMSG). European Journal of Hematology, v. 51, p. 80-85, 1993.

Ohmine, K. et al. Low-dose prednisolone therapy for idiopathic thrombocytopenic purpura. Rinsho Ketsueki. The Japanese journal of Clinical Hematology, v. 41, p. 8-11, 2000.

Kirwan, J.R. et al. A randomised placebo controlled 12 week trial of budesonide and prednisolone in rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases, v. 63, p. 688-695, 2004.

Wallace, C.A. et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Arthritis and Rheumatism, v. 64, p. 2012-2021, 2012.

Dembla, G. et al. Oral versus intravenous steroids in acute exacerbation of asthma—randomized controlled study. The Journal of the Association of Physicians of India, v. 59, p. 621-623, 2011.

Hissaria, P. et al. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 118, p.128-133, 2006.

Kirtsreesakul, V. et al. Clinical efficacy of a short course of systemic steroids in nasal polyposis. Rhinology, v. 49, p. 525-532, 2011.

Bilaceroglu, S. et al. Prednisolone: a beneficial and safe adjunct to antituberculosis treatment? A randomized controlled trial. The international journal of tuberculosis and lung disease. The Official Journal of The International Union against Tuberculosis and Lung Disease, v. 3, p. 47-54, 1999.

Eule, H. et al. Corticosteroid therapy of intrathoracic sarcoidosis stages I and II--results of a controlled clinical trial. Zeitschrift fur Erkrankungen der Atmungsorgane 149, 142-147, 1977.

Meacock, W.R. et al. Steroid prophylaxis in eyes with uveitis undergoing phacoemulsification. The British Journal of Ophthalmology, v. 88, p. 1122-1124, 2004.

Bagga, A. et al. Prolonged versus standard prednisolone therapy for initial episode of nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology, v. 13, p. 824-827, 1999.

Lofberg, R. et al. Oral budesonide versus prednisolone in patients with active extensive and left-sided ulcerative colitis. Gastroenterology, v. 110, p. 1713-1718, 1996.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A prednisolona é rapidamente absorvida pelo trato gastrintestinal quando administrada oralmente. A ligação da prednisolona às proteínas plasmáticas é de 70 a 90% e sua meia-vida é de 2 a 4 horas. A metabolização é hepática e é excretada na urina como conjugados de sulfato e glicuronídeos.

A prednisolona é um análogo sintético adrenocorticosteroide; é um esteroide sob a forma de álcool livre ou esterificado, com propriedades predominantes dos glicocorticoides. Pode reproduzir alguns efeitos dos glicocorticoides endógenos, mas após a administração de altas doses terapêuticas podem surgir efeitos que necessariamente não se assemelham aos dos hormônios adrenocorticais.

A prednisolona pode causar alguns efeitos metabólicos baseados em sua propriedade glicocorticoide: estímulo da gliconeogênese; aumento do depósito de glicogênio no fígado; inibição da utilização da glicose; diminuição da tolerância a carboidratos; atividade anti-insulínica; aumento do catabolismo proteico; aumento da lipólise; estímulo da síntese e armazenamento de gordura; aumento da taxa de filtração glomerular (aumento na excreção urinária de urato sem alteração na excreção de creatinina); excreção aumentada de cálcio.

A produção de eosinófilos e linfócitos é diminuída e há estímulo da eritropoiese e da produção de leucócitos polimorfonucleares. Há inibição dos processos inflamatórios (edema, deposição de fibrina, dilatação capilar,

Fls 8690
Proc. Nº 023/2023
Ass.

migração de leucócitos e fagocitose), e de estágios tardios da cicatrização (proliferação capilar, deposição de colágeno e cicatrização).

Com o uso de prednisolona, a corticotrofina tem a sua produção inibida e isso leva à supressão da produção de corticosteroides andrógenos. Pode haver alguma atividade mineralocorticoide, ocorrendo estímulo da perda de potássio intracelular e entrada de sódio nas células. Esse efeito é evidente nos rins, e pode levar ao aumento da retenção de sódio e à hipertensão.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes alérgicos à prednisolona ou a qualquer outro componente da fórmula; e para pacientes com infecções fúngicas sistêmicas ou infecções não controladas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em pacientes sob terapia com corticosteroides submetidos a situações incomuns de estresse (trauma, cirurgia, etc.), recomenda-se que a dosagem de corticosteroides seja aumentada rapidamente, antes, durante e após a situação estressante.

Os corticosteroides podem mascarar alguns sinais de infecção e novas infecções podem aparecer durante o tratamento.

Durante o uso de corticosteroides pode haver diminuição da resistência e dificuldade na localização de infecções.

O uso prolongado de corticosteroides pode produzir catarata subcapsular posterior, glaucoma com possível lesão dos nervos ópticos e pode aumentar a ocorrência de infecções secundárias oculares devido a fungos e viroses.

Doses médias e elevadas de hidrocortisona e cortisona podem causar elevação da pressão arterial, retenção de sódio e água e aumento da excreção de potássio. Esses efeitos ocorrem menos frequentemente com os derivados sintéticos, a não ser quando utilizados em altas doses.

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. Todos os corticosteroides aumentam a excreção de cálcio. Considerar a possibilidade de dieta hipossódica e suplementação de potássio, quando os corticosteroides forem utilizados.

Quando em terapia com corticosteroides, os pacientes não devem ser vacinados contra varíola. Outras imunizações não devem ser feitas em pacientes sob corticoterapia, especialmente em altas doses, devido aos possíveis riscos de complicações neurológicas e a ausência de resposta imune.

Crianças e adultos sob terapia imunossupressora são mais sensíveis a infecções do que indivíduos saudáveis. Varicela e sarampo, por exemplo, podem ter um curso mais grave e até fatal em crianças e adultos não-imunes sob corticoterapia. Em crianças e adultos que não tiveram infecções causadas por esses agentes, deve-se ter o cuidado especial de evitar a exposição aos mesmos. Desconhece-se como a dose, via e duração de administração de corticosteroides podem afetar o risco de desenvolvimento de infecção disseminada. A contribuição da causa da doença e/ou tratamento prévio com corticosteroides a este risco também é desconhecida. Se o paciente for exposto à varicela, pode ser indicada a profilaxia com imunoglobulina específica para varicela. Se o paciente for exposto ao sarampo, pode ser indicada a profilaxia com pool de imunoglobulinas intramuscular. Caso ocorra o desenvolvimento da varicela, deve-se considerar o tratamento com agentes antivirais. Pacientes que estejam fazendo uso de doses imunossupressoras de corticosteroides devem evitar exposição à varicela ou ao sarampo e, se expostos, devem receber atendimento médico, principalmente nos casos com crianças.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

O uso de prednisolona em tuberculose ativa deve ser restrito a casos de tuberculose fulminante ou disseminada, nas quais o corticosteroide é usado para o controle da doença associado a um regime antituberculoso apropriado.

Quando os corticosteroides forem indicados a pacientes com tuberculose latente ou com reatividade à tuberculina é necessária rigorosa observação, pois pode haver reativação da doença. Durante corticoterapia prolongada, estes pacientes devem receber quimioprofilaxia.

Fls 8691
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Lactação: a prednisolona é excretada no leite materno em baixos níveis (menos de 1% da dose administrada). Medidas de cautela devem ser tomadas quando a prednisolona é administrada a lactantes.

Recém-nascidos e crianças de mães que receberam doses altas de corticosteroides, durante a gravidez, devem ser observados quanto a sinais de hipoadrenalismo.

As crianças que utilizam esteroides, em longo prazo, devem ser cuidadosamente observadas em relação ao aparecimento de reações adversas graves potenciais, como: obesidade, retardo no crescimento, osteoporose (diminuição da densidade óssea) e supressão adrenal.

Há risco de insuficiência adrenal em função de retirada súbita do fármaco após terapia prolongada, podendo ser evitada mediante redução gradativa da dose. Insuficiência da glândula suprarrenal, induzida por medicamento, pode ser resultante de retirada rápida do corticosteroide, podendo ser evitada mediante redução gradativa da dose. Tal insuficiência relativa pode persistir meses após a descontinuação da terapia; por essa razão, se ocorrer estresse durante este período, a corticoterapia deverá ser reiniciada. Se o paciente já estiver fazendo uso de corticosteroide, a dose poderá ser aumentada, uma vez que a secreção do hormônio mineralocorticoide (hormônio que regula o metabolismo do sal e que também é produzido pela glândula suprarrenal) pode estar diminuída; sal e/ou hormônio mineralocorticoide deve ser administrado concomitantemente.

Nos pacientes com insuficiência hepática, pode ser necessária uma redução da dose. No tratamento de doenças hepáticas crônicas ativas com prednisolona, as principais reações adversas, como: fratura vertebral, hiperglicemia, diabete, hipertensão, catarata e síndrome de Cushing, ocorreram em cerca de 30% dos pacientes.

Em pacientes portadores de hipotireoidismo ou com cirrose, existe aumento do efeito do corticosteroide.

Pacientes portadores de herpes simples ocular devem utilizar corticosteroides com cautela pois pode haver possível perfuração de córnea.

A menor dose possível de corticosteroide deve ser utilizada a fim de se controlar as condições sob tratamento. Quando a redução da dosagem for possível, esta deve ser feita gradualmente.

Podem aparecer distúrbios psíquicos quando do uso de corticosteroides, variando desde euforia, insônia, alteração do humor, alteração de personalidade, depressão grave até manifestações de psicose ou instabilidade emocional. Tendências psicóticas pré-existentes podem ser agravadas pelos corticosteroides.

Em hipoprotrombinemia, o ácido acetilsalicílico deve ser utilizado com cautela quando associado à corticoterapia.

Deve haver cuidado na utilização de esteroides em casos de colite ulcerativa não específica, caso haja possibilidade de perfuração iminente (já que há risco de perfuração), abscesso ou outras infecções piogênicas; diverticulite; anastomoses de intestino; úlcera péptica ativa ou latente; insuficiência renal; hipertensão; osteoporose e miastenia gravis.

O crescimento e desenvolvimento de recém-nascidos e crianças sob corticoterapia prolongada devem ser cuidadosamente acompanhados uma vez que este tipo de tratamento pode alterar o crescimento e inibir a produção endógena de corticosteroides.

Embora estudos clínicos controlados tenham demonstrado a efetividade dos corticosteroides em aumentar a rapidez da resolução do problema das exacerbações agudas da esclerose múltipla, eles não demonstraram que os corticosteroides afetam o resultado final do histórico natural da doença. Os estudos mostram que doses relativamente maiores de corticosteroides são necessárias para alcançar um efeito significativo.

Pressão arterial, peso corporal, dados rotineiros de laboratório, incluindo glicose pós-prandial de 2 horas e potássio sérico, raio-X de tórax e partes superiores devem ser obtidos a intervalos regulares.

Como as complicações provenientes do tratamento com corticosteroides são relacionadas à dose e duração do tratamento, deve-se fazer uma avaliação risco/benefício para cada paciente.

Outras imunizações também deverão ser evitadas, principalmente nos pacientes que estão recebendo altas doses de corticosteroides, pelos possíveis riscos de complicações neurológicas e ausência de resposta de anticorpos.

Fls 8692
Proc. Nº 023/2023
Ass

Entretanto, imunizações podem ser realizadas nos pacientes que estejam fazendo uso de corticosteroides como terapia substitutiva, como, por exemplo, para a doença de Addison.

A corticoterapia pode alterar a motilidade e o número de espermatozoides.

Poderá ser necessário monitoramento por período de até um ano após o término de tratamento prolongado ou com doses altas de corticosteroides.

É recomendada cautela em pacientes idosos, pois eles são mais suscetíveis às reações adversas.

Se a rifampicina é utilizada em um programa quimioprofilático, seu efeito intensificador do metabolismo hepático dos corticosteroides deve ser considerado; ajustando-se a dose, se necessário.

Como estudos adequados de reprodução humana não foram feitos com corticosteroides, o uso de prednisolona na gravidez, lactação ou em mulheres com potencial de engravidar, requer que os possíveis benefícios da droga justifiquem o risco potencial para a mãe, embrião ou feto.

Categoria de risco na gravidez: C.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Interações medicamentosas
- Interação medicamento-substância química
- Severidade maior
Substâncias químicas: álcool.
Efeito da interação: risco de ulceração gastrintestinal ou hemorragia pode ser aumentada quando esta substância é utilizada concomitantemente com glicocorticoides.

- Interações medicamento-medicamento
- Severidade maior
Medicamentos: drogas anti-inflamatórias não esteroidais (ex: diclofenaco e cetoprofeno).
Efeitos da interação: risco de ulceração gastrintestinal ou hemorragia pode ser aumentada quando estas substâncias são utilizadas concomitantemente com glicocorticoides, entretanto o uso concomitante de anti-inflamatórios não esteroidais no tratamento de artrite deve promover benefício terapêutico aditivo e permitir redução de dosagem de glicocorticoide.

- Severidade moderada
Medicamentos: anticolinérgicos, especialmente atropina e compostos relacionados.
Efeitos da interação: o uso concomitante a longo prazo com glicocorticoides pode aumentar a pressão intraocular.

Medicamentos: anticoagulantes, derivados cumarínicos ou indandionas, heparina, estreptoquinase ou uroquinase.
Efeitos da interação: os efeitos dos derivados cumarínicos ou da indandiona geralmente diminuem (mas podem aumentar em alguns pacientes), quando estes medicamentos são utilizados concomitantemente com glicocorticoides. Ajustes de dose baseados na determinação do tempo de protrombina podem ser necessários durante e após a terapia com glicocorticoide.
O potencial de ocorrência de ulceração gastrintestinal (do estômago ou intestino) ou hemorragia durante terapia com glicocorticoide e os efeitos dos glicocorticoides na integridade vascular, podem apresentar-se aumentados em pacientes que recebem terapia com anticoagulante ou trombolítico.

Medicamentos: agentes antidiabéticos (ex: glimepirida e metformina), sulfonilureia ou insulina.
Efeitos da interação: os glicocorticoides podem aumentar as concentrações de glicose no sangue. Ajuste de dose de um ou ambos os agentes podem ser necessários quando a terapia com glicocorticoide é descontinuada.

Medicamentos: agentes antitireoidianos (ex. levotiroxina) ou hormônios da tireoide.
Efeitos da interação: alterações na condição da tireoide do paciente podem ocorrer como um resultado de administração, alteração na dosagem ou descontinuação de hormônios da tireoide ou agentes antitireoidianos, podendo necessitar de ajuste de dosagem de corticosteroide, uma vez que a depuração metabólica de

Fls 8693
Proc. Nº 023/2023
Ass

corticosteroides diminui em pacientes com hipotireoidismo e aumenta em pacientes com hipertireoidismo. Os ajustes de dose devem ser baseados em resultados de testes de função da tireoide.

Medicamentos: estrogênios ou contraceptivos orais contendo estrogênios.
Efeitos da interação: estrogênios podem alterar o metabolismo, levando à diminuição da depuração, aumentando a meia-vida de eliminação e aumentando os efeitos terapêuticos e toxicidade dos glicocorticoides. O ajuste de dose dos glicocorticoides pode ser requerido durante e após o uso concomitante.

Medicamentos: glicosídeos digitálicos (ex. digoxina).
Efeitos da interação: o uso concomitante de glicocorticoides pode aumentar a possibilidade de arritmias ou toxicidade digitálica associada com hipocalemia.

Medicamentos: diuréticos (ex. furosemida e hidroclorotiazida).
Efeitos da interação: efeitos de natriuréticos e diuréticos podem diminuir as ações de retenção de sódio e fluidos de corticosteroides e vice-versa. O uso concomitante de diuréticos depletores de potássio com corticosteroides pode resultar em hipocalemia. A monitoração da concentração de potássio sérico e função cardíaca é recomendada. Efeito de diuréticos no potássio excessivo e/ou corticosteroide nas concentrações de potássio sérico pode ser diminuído durante uso concomitante. A monitoração das concentrações de potássio sérico é recomendada.

Medicamento: somatropina.
Efeitos da interação: inibição do crescimento em resposta ao somatrém ou somatropina pode ocorrer com uso terapêutico crônico de doses diárias (por m^2 de superfície corporal) que excedam 2,5 – 3,75 mg de prednisolona oral ou 1,25 - 1,88 mg de prednisolona parenteral. É recomendado que estas doses não sejam excedidas durante a terapia com somatrém ou somatropina. Se doses maiores forem necessárias, a administração de somatrém ou somatropina deve ser postergada.

Medicamentos: barbituratos (ex. fenobarbital) e drogas indutoras enzimáticas (ex. fenitoína e carbamazepina).
Efeitos da interação: drogas que induzem a atividade das enzimas metabólicas hepáticas da fração microssomal podem aumentar o metabolismo da prednisolona, requerendo, em terapias concomitantes, o aumento da dosagem de prednisolona.

- Severidade menor
Medicamento: isoniazida.
Efeitos da interação: glicocorticoides, especialmente prednisolona, podem aumentar o metabolismo hepático e/ou excreção de isoniazida, levando à diminuição das concentrações plasmáticas e eficácia da isoniazida, especialmente em pacientes que sofrem acetilação rápida. O ajuste de dose de isoniazida pode ser necessário durante e após o uso concomitante.

- Interação Medicamento - Exame laboratorial

- Severidade menor
Medicamento: digoxina.
Efeito da interação: a prednisolona pode resultar em falso aumento dos níveis de digoxina.

Medicamento: prednisolona.
Efeito da interação: os corticosteroides podem alterar o teste de "Nitroblue tetrazolium" para infecções bacterianas e produzir resultados falso-negativos. Os corticoides podem suprimir as reações de testes cutâneos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

Características físicas e organolépticas:
Comprimido de 5 mg: cor branca, circular, biconvexo e monossectado.
Comprimido de 20 mg: cor branca, circular, plano e monossectado.

Fls 8694
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
A dosagem inicial de prednisolona pode variar de 5 a 60 mg por dia, dependendo da doença específica que está sendo tratada. As doses de prednisolona requeridas são variáveis e devem ser individualizadas de acordo com a doença em tratamento e a resposta do paciente. Para bebês e crianças, a dosagem recomendada deve ser controlada pela resposta clínica e não pela adesão estrita ao valor indicado pelos fatores idade e peso corporal.

A dosagem deve ser reduzida ou descontinuada gradualmente quando o medicamento for administrado por mais do que alguns dias.

Em situações de menor gravidade, doses mais baixas, geralmente, são suficientes, enquanto que para alguns pacientes, altas doses iniciais podem ser necessárias. A dose inicial deve ser mantida ou ajustada até que a resposta satisfatória seja notada. Depois disso deve-se determinar a dose de manutenção por pequenos decréscimos da dose inicial a intervalos de tempo determinados, até que se alcance a dose mais baixa para se obter uma resposta clínica adequada. Deve-se ter em mente que é necessária uma constante observação em relação à dosagem de prednisolona. Se por um período razoável de tempo não ocorrer resposta clínica satisfatória, o tratamento com prednisolona deve ser interrompido e o paciente transferido para outra terapia apropriada.

Incluem-se as situações nas quais pode ser necessário ajuste na dose: mudança no estado clínico secundário por remissão ou exacerbação no processo da doença, a suscetibilidade individual do paciente à droga e o efeito da exposição do paciente a situações estressantes não diretamente relacionadas à doença em tratamento; se for necessário que o tratamento seja interrompido, é recomendado que a retirada seja gradual e nunca abrupta.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
As reações adversas de prednisolona têm sido do mesmo tipo das relatadas para outros corticosteroides e normalmente podem ser revertidas ou minimizadas com a redução da dose, sendo isto preferível à interrupção do tratamento com o fármaco.
Ocorrem efeitos tóxicos com todas as preparações de corticosteroides e sua incidência eleva-se se a dose aumenta muito acima de 8 mg/dia de prednisolona ou seu equivalente.

• Reações comuns (> 1/100 e < 1/10):

Gastrintestinais: Aumento do apetite; indigestão; úlcera péptica (ulceração do estômago e/ou duodeno) com possível perfuração e hemorragia; pancreatite e esofagite ulcerativa.

Neurológicas: Nervosismo, fadiga e insônia.

Dermatológicas: Reações alérgicas locais.

Oftálmicas: Catarata; glaucoma e exoftalmia. O estabelecimento de infecções secundárias por fungos ou vírus dos olhos pode também ser intensificado.

Endócrinas: Redução da tolerância aos carboidratos (pré-diabetes), manifestação de diabetes mellitus latente e aumento das necessidades de insulina ou hipoglicemiantes orais em diabéticos. O tratamento com doses elevadas de corticosteroides pode induzir o aumento acentuado dos triglicérides no sangue, com plasma leitoso.

• Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100):

Dermatológicas: Retardo da cicatrização, atrofia cutânea; petéquias e equimoses; eritema/rubor facial; sudorese excessiva; supressão a reações de alguns testes cutâneos; urticária, edema angioneurótico (edema nos olhos e lábios) e dermatite alérgica. Facilidade em ter hematoma, acne na face, peito e costas e estrias avermelhadas nas coxas, nádegas e ombros.

Neurológicas: Convulsões, aumento da pressão intracraniana com papiledema (pseudotumor cerebral), usualmente após tratamento; cefaleia; vertigem; atividade motora aumentada, alterações isquêmicas de nervos, alterações no eletroencefalograma e crises.

Fls 8695
Proc. Nº 023/2023
Ass

Psiquiátricas: Euforia, depressão grave com manifestações psicóticas, alterações da personalidade, hiperirritabilidade e alterações do humor.

Endócrinas: Irregularidades menstruais; desenvolvimento de estado cushingoide; supressão do crescimento fetal ou infantil; ausência de resposta secundária adrenocortical e hipofisária, especialmente em situações de estresse, como trauma, cirurgia ou doença. Em alguns homens, o uso de corticosteroides resultou em aumento ou diminuição da motilidade e do número de espermatozoides.

Gastrintestinais: Distensão abdominal; diarreia ou constipação; náuseas; vômitos; perda do apetite (que pode resultar em perda de peso), irritação do estômago.

Hidroeletrolíticas: Retenção de sódio; retenção de líquido; insuficiência cardíaca congestiva em pacientes suscetíveis; alcalose hipocalêmica e aumento da pressão arterial.

Musculoesqueléticas: Miopatia (fraqueza muscular); perda de massa muscular; osteoporose, necrose asséptica da cabeça umeral e femoral; fratura patológica de ossos longos e das vértebras; agravamento dos sintomas da miastenia gravis e ruptura do tendão.

Metabólicas: Balanço negativo de nitrogênio devido ao catabolismo proteico.

Durante a experiência pós-comercialização, foram observadas as seguintes reações adversas sem incidência definida: arritmias (taquicardia ou bradicardia); albuminúria; aumento de peso; dor no peito; dorsalgia; mal-estar geral; palidez; sensação de calor ou de frio; descoloração da língua; sensibilidade dos dentes; sialorreia; soluço; xerostomia; dispneia; rinite; tosse; frequência miccional aumentada; isquemia de origem periférica; perda ou alteração do paladar; parosmia; hipertonia; nistagmo; paralisia facial; tremor; aumento da libido; confusão; distúrbio do sono e sonolência.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

Não foram relatados os efeitos de ingestão acidental de grandes quantidades de prednisolona em um curto período de tempo.

O que fazer antes de procurar socorro médico?

Devem-se evitar a provocação de vômitos e a ingestão de alimentos ou bebidas. O mais indicado é procurar um serviço médico, tendo em mãos a embalagem do produto e, de preferência sabendo-se a quantidade exata de medicamento ingerida. Pode-se, alternativamente, solicitar auxílio ao Centro de Assistência Toxicológica da região, o qual deve fornecer as orientações para a superdose em questão. Superdose aguda com glicocorticoides, incluindo prednisolona, não deve levar a situações de risco de morte. Exceto em doses extremas, poucos dias em regime de alta dose com glicocorticoides torna improvável que a produção de resultados nocivos, na ausência de contraindicações específicas, como em pacientes com diabetes mellitus, glaucoma ou úlcera péptica ativa, ou em pacientes que estejam fazendo uso de medicações, como: digitálicos, anticoagulantes cumarínicos ou diuréticos depletores de potássio. O seu tratamento inclui a indução de êmese ou através de lavagem gástrica. As possíveis complicações associadas devem ser tratadas especificamente. Este medicamento deve ser usado somente na dose recomendada. Se você utilizar grande quantidade deste medicamento, procure imediatamente socorro médico, levando a bula do produto.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS-1.0583.0746
Farm. Resp.: Dra. Beatriz Cristina Gama Pompeu
CRF-SP nº 24.130

Registrado por: **GERMED FARMACÊUTICA LTDA**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay

Fls 8696
Proc. Nº 023/2023
Ass

Hortolândia/SP - CEP: 13186-901
CNPJ: 45.992.062/0001-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Para as concentrações 5 mg e 20mg:
Fabricado e embalado por: **EMS S/A**
Hortolândia/SP

Ou

Para a concentração de 20 mg:
Fabricado por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**
Manaus/AM

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 14/02/2022.

bula-prof-734930-GER-140222

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
17/07/2017	N/A	(10459) – GENÉRICO- Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP / VPS	Comprimidos de 5 mg: cartucho contendo 5, 10, 20, 30 e 40 comprimidos. Comprimidos de 20 mg: cartucho contendo 5, 10, 20 e 40 comprimidos.
24/05/2021	1999557/21-1	(10452) - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos de 5 mg. Embalagem contendo 5, 10, 20, 30 e 40 unidades. Comprimidos de 20 mg. Embalagem contendo 5, 10, 20 e 40 unidades.
24/06/2021	2453048/21-0	(10452) - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/ VPS	Comprimidos de 5 mg. Embalagem contendo 5, 10, 20, 30 e 40 unidades. Comprimidos de 20 mg. Embalagem contendo 5, 10, 20 e 40 unidades.



-	-	(10452) - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido de 5 mg. Embalagem contendo 5, 10, 20, 30 e 40 unidades. Comprimido de 20 mg. Embalagem contendo 5, 10, 20 e 40 unidades.

Fls. 8698
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Fls 8699
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 8700
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 8701
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 8702
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*.