Fls 3686
Proc. Nº 023/2023
Ass

DORMIRE®
(maleato de midazolam)

Comprimidos revestidos
15 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PACIENTE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 3687
Proc. Nº 023/2023
Ass

I -IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Dormire®
maleato de midazolam

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

Agente benzodiazepínico de curta ação para indução do sono e como pré-medicação para indução de anestesia

APRESENTAÇÕES
Embalagens contendo 20 comprimidos revestidos de 15 mg de maleato de midazolam.

VIA ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido contém:
maleato de midazolam..... 20,345 mg*
* equivalente a 15 mg de midazolam
excipientes q.s.p.....1 comprimido revestido
Excipientes: celulose microcristalina, dióxido de silício, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, lactose monoidratada, amido, talco, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, polissorbato 80 e corante alumínio azul laka nº2.

II -INFORMAÇÕES AO PACIENTE
Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações a seguir. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, por favor, informe ao seu médico.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Dormire® comprimidos só deve ser utilizado quando prescrito pelo seu médico.
Dormire® comprimidos de 15 mg é medicamento de **uso adulto**, indicado para:
• tratamento de curta duração de insônia. Os benzodiazepínicos são indicados apenas quando o transtorno submete o indivíduo.
• sedação, antecedendo procedimentos cirúrgicos ou diagnósticos.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
Dormire® comprimidos pertence a um grupo de medicamentos chamado benzodiazepinas. **Dormire®** comprimidos apresenta efeito sedativo e indutor do sono muito rápido, de grande intensidade. Também exerce efeito contra ansiedade, contra convulsões e é relaxante muscular.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Dormire® comprimidos não deve ser utilizado por crianças ou por qualquer pessoa com alergia conhecida a benzodiazepínicos ou a qualquer substância da fórmula do produto.
Não se deve administrar **Dormire®** comprimidos a pacientes com *miastenia gravis*, doença grave no fígado, (benzodiazepínicos não são indicados para tratar pacientes com doença grave no fígado, pois eles podem causar encefalopatia), insuficiência respiratória grave ou apneia do sono (suspensão da respiração durante o sono).
Dormire® comprimidos não deve ser administrado em crianças, pois as concentrações disponíveis nos comprimidos não permitem a dosagem apropriada para essa população.
Dormire® comprimidos não deve ser administrado junto medicamentos que são potentes inibidores ou indutores de CYP3A (cetoconazol, itraconazol, voriconazol, inibidores de protease de HIV, incluindo formulações reforçadas com ritonavir), e os inibidores da protease do VHC boceprevir e telaprevir (vide item "O que devo saber antes de usar este medicamento? - Interações Medicamentosas").

Fls 3688
Proc. Nº 023/2023
Ass

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Este medicamento contém LACTOSE.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Como ocorre com todos os hipnóticos, sedativos e tranquilizantes, o tratamento prolongado pode causar dependência em pacientes predispostos.
Não faça uso de bebidas alcoólicas enquanto estiver em tratamento com **Dormire®** comprimidos, uma vez que o álcool intensifica seu efeito, podendo incluir sedação grave que pode resultar em coma ou morte, depressão respiratória e/ou cardiovascular clinicamente relevante.
Caso tenha doença renal grave, há maior probabilidade de ter reações adversas com uso de **Dormire®**. Seu médico irá dosar **Dormire®** cuidadosamente.

Interações medicamentosas
Dormire® comprimidos pode influenciar ou sofrer influência de outros medicamentos, quando administrados concomitantemente.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Informe ao seu médico se estiver utilizando algum dos medicamentos ou das substâncias mencionadas a seguir, pois podem ocorrer interações entre eles e a substância que faz parte da fórmula de **Dormire®**.

- Medicamentos para pressão ou coração: diltiazem, nitrendipina e verapamil.
- Medicamentos para doenças do sistema nervoso: carbamazepina, fenitoína e nefazodona.
- Antibióticos: azitromicina, eritromicina, rifampicina, teletromicina, roxitromicina, isoniazida e claritromicina.
- Medicamentos para doenças do estômago: cimetidina e ranitidina.
- Antimicóticos (ou antifúngicos) administrados por via oral: cetoconazol, voriconazol, fluconazol, itraconazol e posaconazol.
- Medicamentos que contêm em sua fórmula ciclosporina ou saquinavir ou anticoncepcionais orais.
- Informe também ao seu médico se costuma ingerir bebidas alcoólicas.
- Agentes antirretrovirais: inibidores de protease HIV, como ritonavir, incluindo inibidores da protease reforçados pelo ritonavir, saquinavir e delavirdina, efavirenz.
- Esteroides e moduladores de receptores estrogênicos: gestodeno e raloxifeno.
- Medicamentos para redução de colesterol: atorvastatina.
- Antidepressivos: fluvoxamina.
- Inibidores de tirosina quinase: imatinibe, lapatinibe e idelalisibe.
- Anestésicos intravenosos: propofol
- Inibidores da protease do HCV: boceprevir e telaprevir.
- Medicamentos antieméticos: aprepitanto, netupitanto, casoprepitanto
- Antineoplásicos: mitotano, enzalutamida e vemurafenibe.
- Benzoadipínicos: clobazam

Outros: fentanil intravenoso, bicalutamida, everolimus, ciclosporina, simeprevir, propiverina, berberina, contido também em *Goldenseal*, quercetina, *Panax ginseng*, toranja, *equinacea purpúrea*, *erva de São João*.

Dirigir e operar máquinas
Dormire® comprimidos reduz a atenção, prejudicando atividades como dirigir veículos ou operar máquinas perigosas.
Antes de usar **Dormire®**, você 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 consumir bebidas alcoólicas, é maior a probabilidade de redução da atenção.

Uso na gravidez e durante a amamentação
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-

3689
Fls
Proc. Nº 02/2023
Ass

dentista.

Dormire® comprimidos não deve ser utilizado nos três primeiros meses de gravidez, porque pode causar danos ao feto. Foi sugerido um aumento de malformação congênita associado ao uso de benzodiazepínicos durante o primeiro trimestre da gravidez. Como **Dormire®** comprimidos passa para o leite materno, não deve ser utilizado por mulheres que estejam amamentando.

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.

Até o momento, não há informações de que **Dormire®** comprimidos (maleato de midazolam) possa causar doping.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de armazenamento

Dormire® comprimidos revestidos de 15 mg deve ser armazenado em sua embalagem original e mantido em temperatura ambiente, entre 15 e 30ºC, protegido da luz e umidade.

O prazo de validade do produto 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.

Aspectos físicos / Características organolépticas

Os comprimidos revestidos de **Dormire®** possuem formato oblongo, sulcado e de cor azul.

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?

Utilize **Dormire®** comprimidos exatamente como o seu médico prescreveu.
Consulte o seu médico antes de tomar outros medicamentos. Não use nem misture remédios por conta própria.
A dose usual é de um comprimido revestido de 15 mg, que deverá ser deglutido com um pouco de líquido não alcoólico sem mastigar, imediatamente antes de deitar (de preferência já deitado), porque o efeito é muito rápido. **Dormire®** comprimidos pode ser administrado em qualquer horário, desde que você tenha certeza de que poderá dormir sem interrupção durante as sete ou oito horas seguintes.

Uso em pacientes idosos

Pacientes com mais de 60 anos têm maior sensibilidade a **Dormire®** comprimidos que pacientes jovens. O médico deverá iniciar com uma dose menor e observar a reação ao tratamento. Para pacientes idosos e debilitados o médico deve ser sempre consultado sobre a melhor dosagem.

Pacientes com insuficiência hepática

Pacientes com insuficiência hepática grave não devem ser tratados com **Dormire®** (vide "Contraindicações"). Em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada, cuja dose de 7,5 mg não deve ser excedida, Dormire® não poderá ser utilizado pois não é recomendado partir o comprimido revestido de 15 mg, não sendo possível ajustar a dose

Pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal grave, **Dormire®** pode ser acompanhado por sedação mais pronunciada e prolongada, possivelmente incluindo depressão respiratória e cardiovascular clinicamente relevante. **Dormire®** deve, portanto, ser doseado cuidadosamente nesses pacientes e titulado para o efeito desejado. Em pacientes para os quais a

Fls 3690
Proc. Nº 02/2023
Ass

menor dose deve ser considerada (7,5 mg), Dormire® não poderá ser utilizado pois não é recomendado partir o comprimido revestido de 15 mg, não sendo possível ajustar a dose (vide "Características Farmacológicas").

Pacientes com insuficiência respiratória crônica
Este grupo de pacientes podem ser mais sensíveis aos eventos adversos de **Dormire®**, e uma redução de dose pode ser necessária. Caso seja preciso administrar uma dose de 7,5 mg, Dormire® não poderá ser utilizado pois não é recomendado partir o comprimido revestido de 15 mg, não sendo possível ajustar a dose

Descontinuação do tratamento
Seu médico sabe o momento ideal para terminar o tratamento; no entanto, lembre-se de que **Dormire®** comprimidos não deve ser tomado indefinidamente. Se você utilizar **Dormire®** comprimidos em doses elevadas e interromper o uso repentinamente, seu organismo pode reagir, e, após dois ou três dias sem problema, sintomas que o incomodavam anteriormente podem reaparecer espontaneamente. Não volte a tomar **Dormire®** comprimidos por conta própria, porque essa reação, geralmente, desaparece em dois ou três dias. Para evitar esse tipo de reação, seu médico pode recomendar que você reduza a dose gradualmente durante alguns dias, antes de interromper o tratamento. Novo período de tratamento com **Dormire®** comprimidos pode ser iniciado sempre que houver indicação médica.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Se por algum motivo você se esquecer de tomar **Dormire®**, não tome a dose perdida para recuperá-la. Tome apenas a dose seguinte. Não tome dose dobrada para compensar a que você esqueceu. Em casos de sintomas de abstinência, procure seu médico. Ele tomará as devidas condutas em relação à sua condição clínica (vide "**O que devo saber antes 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?
Dormire® comprimidos é bem tolerado nas doses recomendadas. Os raros efeitos adversos observados ocorrem por causa de seu efeito sedativo, desaparecendo com a redução da dose.
Dormire® comprimidos não deve ser tomado com álcool, porque seu efeito sedativo pode ser intensificado.

Os seguintes efeitos adversos podem ocorrer em associação a **Dormire®** comprimidos:
Sonolência diurna, embotamento emocional (diminuição na habilidade de expressar-se emocionalmente), redução da atenção, confusão mental, fadiga, dor de cabeça, tontura, diminuição do estado de alerta, fraqueza muscular, falta de coordenação dos movimentos ou visão dupla, desorientação, distúrbios emocionais e do humor. Esses fenômenos ocorrem predominantemente no início do tratamento e, em geral, desaparecem com a continuação da administração.
Outros eventos adversos, como distúrbios gastrintestinais (náuseas, vômitos, soluços, constipação intestinal e boca seca), alteração da libido ou reações cutâneas têm sido relatados ocasionalmente. Quando utilizado como prémedicação, este medicamento pode contribuir para sedação pós-operatória.
Reações de hipersensibilidade (reações alérgicas) e angioedema (inchaço da derme) podem ocorrer em indivíduos suscetíveis.
Foram relatadas depressão respiratória e insuficiência cardíaca, incluindo parada cardíaca.

Os seguintes efeitos também foram relatados:

Amnésia
Esquecimento de fatos recentes pode ocorrer em doses terapêuticas, com risco aumentado em doses maiores. Esse efeito pode estar associado a comportamento inadequado.

Depressão

Fls 3691
Proc. Nº 023/2023
Ass

Depressão preexistente pode ser agudizada com o uso de benzodiazepínicos.

Efeitos paradoxais (contraditórios) e psiquiátricos
Efeitos paradoxais, como inquietação, agitação, hiperatividade, nervosismo, ansiedade, irritabilidade, agressividade e, mais raramente, raiva, pesadelos, sonhos anormais, alucinações, comportamento inadequado e outros efeitos comportamentais adversos, podem ocorrer. Nesse caso, o uso do medicamento deve ser descontinuado. A ocorrência desses efeitos é mais provável em pacientes idosos.

Dependência
Como com outros benzodiazepínicos, pode ocorrer dependência com o uso de **Dormire®** comprimidos. O risco é maior para pacientes em uso prolongado e para pacientes com histórico médico de abuso de álcool e/ou drogas. Nesses casos, deve-se adotar um esquema de retirada gradual, evitando-se a interrupção abrupta do tratamento.
Para minimizar o risco de dependência, você deve observar as seguintes recomendações:

- somente utilize **Dormire®** comprimidos quando prescrito por um médico;
- não aumente a dose por conta própria;
- informe ao seu médico caso queira suspender o tratamento;
- seu médico avaliará a necessidade de continuar o tratamento;
- o tratamento prolongado, por mais de duas semanas, com **Dormire®** comprimidos apenas se justifica após cuidadosa reavaliação médica dos riscos e benefícios.

Mesmo em doses terapêuticas pode haver desenvolvimento de dependência: a descontinuação abrupta do tratamento pode resultar em sintomas de abstinência ou rebote, incluindo insônia, alteração de humor, ansiedade e inquietação.

Dependência psicológica pode ocorrer. Abuso tem sido relatado em pacientes com história de abuso de múltiplas drogas.

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.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Sintomas
Os benzodiazepínicos comumente causam sonolência, falta de coordenação dos movimentos voluntários, dificuldade na articulação das palavras, fala de difícil compreensão e movimento lateral rápido dos olhos. Uma superdose de
Dormire® raramente é um risco à vida se o medicamento for administrado sozinho, mas pode resultar na falta de reflexos, parada respiratória, queda da pressão arterial, 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 para pacientes com doença respiratória prévia. Os benzodiazepínicos aumentam os efeitos de outros depressores do sistema nervoso central, incluindo álcool.

Conduta
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 os efeitos cardiorrespiratórios ou para os efeitos no sistema nervoso central.
Caso **Dormire®** tenha sido administrado por via oral, deve-se evitar a absorção adicional por meio de um método apropriado, por exemplo, tratamento com carvão ativado por período de uma ou duas horas. Se o carvão ativado

Fls 3692
Proc. Nº 023/2023
Ass.

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, um antagonista benzodiazepínico, que deve ser administrado sob rigorosas condições de monitoramento. O flumazenil tem meia-vida curta (cerca de uma hora). Portanto, os pacientes que estiverem sob uso de flumazenil podem necessitar de monitoramento, quando seus efeitos diminuírem.
O flumazenil deve ser utilizado com extrema cautela na presença de drogas que reduzem o limiar de convulsão (por exemplo, antidepressivos tricíclicos). Consultar a bula do flumazenil para informações adicionais sobre o uso correto desse medicamento.
Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III -DIZERES LEGAIS
Reg. MS Nº 1.0298.0143
Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº10.446

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
O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA

RM_0143_06

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA

Fls 3693
Proc. Nº 023/2023
Ass

DORMIRE®
(cloridrato de midazolam)

Solução injetável
1 mg/mL e 5 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PACIENTE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA

Fls 3694
Proc. Nº 023/2023
Ass

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Dormire®
cloridrato de midazolam

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

Benzodiazepínico de curta ação para pré-medicação, sedação, indução e manutenção da anestesia. Agente indutor do sono.

APRESENTAÇÕES
Solução injetável para uso em infusão intravenosa, injeção intravenosa e intramuscular e administração retal.

Solução injetável de 5 mg/mL de cloridrato de midazolam em embalagens contendo 10 ampolas de 3 mL.
Solução injetável de 5 mg/mL de cloridrato de midazolam em embalagens contendo 10 e/ou 50 ampolas de 10 mL.
Solução injetável de 1 mg/mL de cloridrato de midazolam em embalagens contendo 10 ampolas de 5 mL.

VIA INTRAVENOSA / INTRAMUSCULAR / RETAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução injetável de 1mg/mL contém:
cloridrato de midazolam..... 1,11195 mg*
*equivalente a 1 mg de midazolam.
veículo estéril q.s.p. 1mL
Excipientes: cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis

Cada mL da solução injetável 5 mg/mL de contém:
cloridrato de midazolam.....5, 55975 mg*
*equivalente a 5 mg de midazolam.
veículo estéril q.s.p. .....1 mL
Excipientes: cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE
Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações a seguir. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, por favor, informe ao seu médico.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Dormire® injetável só deve ser utilizado quando prescrito por seu médico.
Dormire® injetável é indicado para induzir o sono em pacientes adultos, pediátricos, incluindo recém-nascidos, sendo utilizado exclusivamente em ambiente hospitalar como sedativo antes e durante procedimentos diagnósticos ou terapêuticos com ou sem anestesia local, como pré-medicação antes da indução da anestesia para procedimentos cirúrgicos em adultos e como sedativo em pessoas internadas em unidades de terapia intensiva.

Fls 3695
Proc. Nº 023/2023
Ass

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Dormire® injetável pertence a um grupo de medicamentos chamado benzodiazepinas.

Dormire® injetável apresenta efeito hipnótico e sedativo muito rápido, de grande intensidade. Também exerce efeito contra ansiedade e convulsões e é relaxante muscular. Após injeção intramuscular ou intravenosa, o paciente não se recorda de eventos que ocorreram durante o período de atividade máxima do medicamento, de curta duração. Fato útil quando o produto é usado antes da anestesia em cirurgias. O início da ação de midazolam ocorre em, aproximadamente, dois minutos após a injeção intravenosa. O efeito máximo é obtido entre cinco a dez minutos.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Dormire® injetável não deve ser utilizado por qualquer pessoa com alergia conhecida a benzodiazepínicos ou a qualquer substância da fórmula do produto.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Como ocorre com todos os hipnóticos, sedativos e tranquilizantes, o tratamento prolongado pode causar dependência em pacientes predispostos.

Não faça uso de bebidas alcoólicas enquanto estiver em tratamento com **Dormire®** injetável, uma vez que o álcool intensifica seu efeito, podendo incluir sedação grave que pode resultar em coma ou morte, depressão respiratória e/ou cardiovascular clinicamente relevante.

Benzodiazepínicos não são recomendados como tratamento principal de transtornos psicóticos.

Dormire® injetável deve ser usado somente em ambiente hospitalar, pois pode causar, embora raramente, reações adversas cardíacas e respiratórias graves. Essas reações incluem depressão respiratória, parada respiratória e/ou parada cardíaca.

Midazolam é um sedativo potente e precisa ser aplicado lentamente. A dose deve ser individualizada, para se atingir a sedação adequada de acordo com a necessidade clínica, a idade e o uso de medicação concomitante.

A ocorrência de tais incidentes com risco à vida é mais provável em adultos acima de 60 anos, naqueles com insuficiência respiratória preexistente, insuficiência hepática ou comprometimento do funcionamento do coração e em pacientes pediátricos com instabilidade cardiovascular, particularmente quando a injeção é administrada muito rapidamente ou em uma dose alta. Os pacientes de alto risco precisam de doses menores e devem ser monitorados continuamente.

Dormire® injetável deve ser utilizado com extrema cautela se você apresentar a síndrome de apneia do sono.

Benzodiazepínicos devem ser administrados com extrema cautela a pacientes com história de abuso de álcool ou drogas.

Caso tenha doença renal grave, há maior probabilidade de ter reações adversas com uso de **Dormire®**. Seu médico irá dosar **Dormire®** cuidadosamente.

Após a administração de **Dormire®**, os pacientes devem receber alta hospitalar ou do consultório de procedimento, apenas quando autorizados pelo médico e se acompanhados por um atendente. Recomenda -se que o paciente esteja acompanhado ao retornar para casa após a alta.

Interações medicamentosas

Dormire® injetável pode influenciar ou sofrer influência de outros medicamentos, quando administrados concomitantemente.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Informe ao seu médico se estiver utilizando algum dos medicamentos ou das substâncias mencionadas a seguir, pois podem ocorrer interações entre eles e a substância que faz parte da fórmula de **Dormire®**.

- Medicamentos para a pressão ou coração: diltiazem, nitrendipina e verapamil.
- Medicamentos para doenças do sistema nervoso: carbamazepina, fenitoína e nefazondona.
- Antibióticos: azitromicina, eritromicina, rifampicina, teletromicina, roxitromicina, isoniazida e claritromicina.
- Medicamentos para doenças do estômago: cimetidina e ranitidina.
- Antimicóticos (antifúngicos) administrados por via oral: cetoconazol, voriconazol, fluconazol, itraconazol e

3696
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

posaconazol.
- Medicamentos que contêm em sua fórmula ciclosporina ou saquinavir ou anticoncepcionais orais.
- Informe também ao seu médico se você costuma ingerir bebidas alcoólicas.
- Agentes antirretrovirais: inibidores de protease HIV, como ritonavir, incluindo inibidores da protease reforçados pelo ritonavir, saquinavir e delavirdina, efavirenz.
- Esteroides e moduladores de receptores estrogênicos: gestodeno e raloxifeno.
- Medicamentos para redução de colesterol: atorvastatina.
- Antidepressivos: fluvoxamina.
- Inibidores de tirosina quinase: imatinibe, lapatinibe e idelalisibe.
- Inibidores da protease do HCV: boceprevir e telaprevir.
- Anestesia intravenosa: propofol.
- Medicamentos antieméticos: aprepitanto, netupitanto, casoprepitanto
- Inibidores de agregaração plaquetária: ticagrelor
- Antineoplásicos: mitotano, enzalutamida e vemurafenibe.
- Benzoadipinicos: clobazam
- Antiepiléptico: ácido valproico

Outras interações: fentanil intravenoso, bicalutamida, everolimus, ciclosporina, simeprevir, propiverina, berberina, contido também em *Goldenseal*, quercetina, *Panax ginseng*, toranja, *equinacea purpúrea* e *erva de São João*.

Dirigir e 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 **Dormire®**, você 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 consumir bebidas alcoólicas, é maior a probabilidade de redução da atenção.

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

Dormire® injetável não deve ser utilizado nos três primeiros meses de gravidez porque pode causar danos ao feto. Foi sugerido um aumento de malformação congênita associado ao uso de benzodiazepínicos durante o primeiro trimestre da gravidez. Mulheres que estejam amamentando devem interromper o aleitamento durante 24 horas após a administração de **Dormire®** injetável.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Até o momento, não há informações de que midazolam injetável possa causar *doping*.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
Cuidados de armazenamento
Dormire® injetável deve ser armazenado em sua embalagem original e conservado em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegido da luz. As ampolas de **Dormire®** 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, impressa na embalagem.

O profissional da saúde saberá como armazenar o medicamento depois de aberto.

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.

Fls 3697
Proc. Nº 025/2022
Ass

Aspectos físicos / Características organolépticas
Dormire® injetável é apresentado em ampolas de vidro âmbar, solução límpida, essencialmente livre de partículas visíveis, incolor a levemente amarelada.

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 de crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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.

O profissional da saúde saberá como preparar o medicamento.

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

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

Seu médico saberá quando deverá ser aplicada a próxima dose de **Dormire®** injetável.

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?

Os seguintes efeitos adversos têm sido relatados com **Dormire®** injetável:

Distúrbios do sistema imune: reações de hipersensibilidade (alergia) generalizada [reações de pele, reações cardiovasculares, broncoespasmo (chiado com falta de ar)], angioedema (inchaço da derme) e choque anafilático (reação grave, com choque e falta de ar).

Distúrbios psiquiátricos: estado de confusão, desorientação, distúrbios emocionais e do humor e mudanças na libido. Reações paradoxais (contrárias ao desejado), tais como inquietação, agitação, irritabilidade, movimentos involuntários (incluindo movimentos tipo convulsão epiléptica e tremor muscular), hiperatividade (se mexer demais), nervosismo, hostilidade, raiva, agressividade, ansiedade, pesadelos, sonhos anormais, alucinações, psicose, comportamento inadequado e outros efeitos comportamentais adversos, excitação e agressão paradoxal (em vez de ficar sedado, o paciente fica mais agitado ainda) foram relatados, particularmente, em crianças e idosos.

Dependência: o uso de **Dormire®**, mesmo em doses recomendadas, 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 politoxicodependência.

Distúrbios do sistema nervoso: sedação prolongada, redução da atenção, cefaleia (dor de cabeça), tontura, ataxia (perda de coordenação dos movimentos musculares voluntários), sedação pós-operatória, amnésia anterógrada (incapacidade de lembrar eventos depois da administração do medicamento) cuja duração é diretamente relacionada com a dose. A amnésia anterógrada pode ainda estar presente no fim do procedimento e, em casos isolados, amnésia prolongada tem sido relatada.
Foram relatadas convulsões em lactentes prematuros e neonatos.

Fls 3698
Proc. Nº 025/2022
Ass

Distúrbios cardíacos: eventos adversos cardiorrespiratórios graves têm ocorrido em raras ocasiões. Esses eventos incluem parada cardíaca, hipotensão (pressão baixa), bradicardia (diminuição dos batimentos cardíacos) e efeitos vasodilatadores (aumento do calibre dos vasos sanguíneos, o que pode abaixar a pressão arterial em demência). 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 é administrada dose elevada (vide "O que devo saber antes de usar este medicamento?").

Distúrbios respiratórios: eventos adversos cardiorrespiratórios graves têm ocorrido em raras ocasiões. Esses eventos incluem depressão respiratória, apneia (suspensão voluntária ou involuntária da respiração), parada respiratória, dispneia (falta de ar) e laringoespasmo (obstrução da respiração pelas vias aéreas superiores, por causa da contração dos músculos da laringe). 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 é administrada dose elevada (vide "O que devo saber antes de usar este medicamento?").

Distúrbios do sistema gastrintestinal: náusea, vômito, constipação intestinal e boca seca.

Distúrbios da pele e anexos: erupção cutânea (erupção na pele, de aspecto avermelhado), urticária (lesões avermelhadas, salientes e com coceira, que mudam de lugar) e prurido (coceira).

Reações locais e gerais: eritema (vermelhidão) e dor no local da injeção, tromboflebite (inflamação da veia com formação de coágulo) e trombose (formação de coágulo de sangue no interior de um vaso sanguíneo).

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.

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 ao Consumidor (SAC).

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Sintomas

Os benzodiazepínicos normalmente causam sonolência, ataxia (perda de coordenação dos movimentos musculares voluntários), disartria (dificuldade em articular as palavras) e nistagmo (movimentos oculares oscilatórios, rítmicos e repetitivos). Uma superdose de **Dormire®** raramente é um risco à vida se o medicamento for administrado isoladamente, mas pode resultar em arreflexia (ausência de reflexos), apneia (suspensão voluntária ou involuntária da respiração), hipotensão (pressão anormalmente baixa), depressão cardiorrespiratória e, em raros casos, coma. Se ocorrer coma, esta normalmente dura por 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 álcool.

Conduta

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 os efeitos cardiorrespiratórios ou efeitos no sistema nervoso central.
Caso **Dormire®** tenha sido administrado por via oral, deve-se evitar a absorção adicional por meio de um método apropriado, como tratamento com carvão ativado por período de uma a duas horas. Se o carvão ativado for usado, é

Fls 3699
Proc. Nº 023/2023

imperativo proteger as vias aéreas em pacientes sonolentos. Em caso de ingestão mista, pode-se considerar a lavagem gástrica. Entretanto, esse procedimento não deve ser uma medida rotineira.
Se a depressão do SNC for grave, considerar o uso de flumazenil, um antagonista benzodiazepínico, que deve ser administrado sob rigorosas condições de monitoramento. O flumazenil tem meia-vida curta (cerca de uma hora). Portanto, os pacientes que estiverem sob uso de flumazenil podem necessitar de monitoramento depois que seus efeitos diminuírem.
O flumazenil deve ser utilizado com extrema cautela na presença de drogas que reduzem o limiar de convulsão (por exemplo, antidepressivos tricíclicos). Consultar a bula do flumazenil para informações adicionais sobre o uso correto desse medicamento.

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

III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS Nº 1.0298.0143

Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº10.446

Registrado por:
CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP
CNPJ 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

Fabricado por:
Cristália - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo – SP

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
11/06/2021	------	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	I -IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO (APRESENTAÇÕES)	VP/VPS	5 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 10 ML
11/03/2021	0957925/21-7	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	9. Reações Adversas (VigiMed)	VPS	15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10 1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML
06/07/2020	2170199/20-7	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	VP 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 8 . POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10
23/06/2020	1996330/20-1	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO (APRESENTAÇÕES) VP 6 - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 8 - POSOLOGIA E MODO DE USAR 9 - REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10 1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML
12/07/2019	0616701/19-2	10450 – SIMILAR– Notificação	------	------	------	------	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP VPS	5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 3 ML 1 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 10 ML

Fls 3700
Proc. Nº 023/2023
Ass.

		deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12							1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML 15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10
02/07/2019	0579848/19-5	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	VPS: - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS VP: - I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP VPS	5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 3 ML 1 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 10 ML 1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML 15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10
21/02/2019	0165212/19-5	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	VPS: I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS VP: I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP VPS	5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 3 ML 1 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 10 ML 1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML 15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10
31/10/2018	1049233/18-0	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/06/2016	1877252/16-8	Alteração de local de fabricação do medicamento de liberação convencional	01/10/2018	III – DIZERES LEGAIS	VP VPS	5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 3 ML 1 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 10 ML 1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML
21/08/2018	0825148/18-7	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/08/2012	0636352/12-1	10206 – SIMILAR - Alteração maior de excipiente	09/07/2018	I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP VPS	15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10
15/12/2017	2290800/17-5	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de	------	------	------	------	VPS: 5. ADVERTENCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS VP:	VP VPS	5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 3 ML 1 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 10 ML 1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML

3701
Fls ___
Proc. Nº 0[illegible]
Ass. ___

		Texto de Bula – RDC 60/12					8. QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?		5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML 15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10
31/07/2017	1596346/17-2	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML
19/07/2017	1499232/17-9	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	I- Identificação do Medicamento	VP VPS	1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML
08/06/2017	1134946/17-8	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	I- Identificação do Medicamento	VPS	5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 3 ML 1 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 10 ML 1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML
18/05/2017	0929264171	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	VPS: Características Farmacológicas Contraindicações Adivertencias e Precauções Interações Medicamentosas Posologia e modo de usar Reações Adversas VP: Como este medicamento funciona? Quando não devo usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP VPS	5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 3 ML 1 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 10 ML 1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML 15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10
09/12/2016	2582949/16-1	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	I- Identificação do medicamento 5- Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP/VPS	15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10

Fls 3702
Proc. Nº 025/2022
Ass

04/07/2016	2026139/16-0	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	8- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 3 ML 1 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 10 ML 1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML 15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10
06/03/2014	0162121/14-1	10457 – SIMILAR– Notificação de Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Dormonid® (Roche), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em06/09/2013	VP/VPS	5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 3 ML 1 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 10 ML 1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML 15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10

Fls 3703
Proc. Nº 0232/2023
Ass.

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

3704
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Dormire®
cloridrato de midazolam

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Solução
2 mg/mL

BULA PARA O PACIENTE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 3705
Proc. Nº 023/2023
Ass

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
DORMIRE®
cloridrato de midazolam

APRESENTAÇÕES
Embalagens contendo12 frascos com 10 mL de solução acompanhados de 12 dosadores oralpack.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES

Composição:
Cada mL da solução contém:
cloridrato de midazolam..... 2,2239 mg*
* equivalente a 2,0 mg de midazolam
veículo q.s.p. ..... 1 mL
Excipientes: sorbitol, glicerol, ácido cítrico, citrato de sódio, benzoato de sódio, sucralose, edetato de sódio, corante vermelho ponceau XR4, aroma de morango, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água purificada.

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Dormire® solução é indicado para uso em pacientes adultos e pediátricos acima de 6 meses de idade como sedativo, ansiolítico e para produção de amnésia antes de procedimentos de diagnósticos, terapêuticos ou endoscópicos, ou antes de indução de anestesia.

O Dormire® solução é indicado para uso somente em ambiente hospitalar ou ambulatorial e não para uso crônico ou domiciliar (ver item "5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

O midazolam é associado com alta incidência de diminuição completa ou parcial de memória pelas horas subsequentes.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
O midazolam é o composto ativo de Dormire® solução e faz parte de uma classe de medicamentos chamados benzodiazepínicos. Ele age no sistema nervoso central para causar sonolência, relaxamento muscular, perda de memória em curto prazo, e para reduzir a ansiedade antes de procedimentos médicos ou cirúrgicos, sendo, portanto, indicado para uso somente em ambiente hospitalar ou ambulatorial.

O flumazenil reverte prontamente a ação do midazolam.

Farmacocinética
O midazolam é rapidamente absorvido após administração oral, com as concentrações plasmáticas máximas de uma dose ocorrendo dentro de 20 a 50 minutos.

Em pacientes adultos e pediátricos com idade superior a um ano, a ligação do midazolam às proteínas plasmáticas, principalmente a albumina, é de aproximadamente 97%. O volume de distribuição de midazolam varia de 1 a 2,5 L/kg e pode aumentar em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal crônica, ou em pacientes obesos.

O midazolam é metabolizado principalmente no fígado e no intestino pela isoenzima CYP3A4. A meia-vida de eliminação média varia de 2,2 a 6,8 horas após doses orais unitárias de 0,25, 0,5 e 1 mg/kg de midazolam solução oral.

Estudos sugerem uma variabilidade interindividual na farmacocinética do fármaco em crianças, podendo estar relacionada às distintas faixas etárias, o que torna necessária a individualização das doses.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
O Dormire® solução é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao fármaco ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

Fls 3706
Proc. Nº 023/2023
Ass

Os benzodiazepínicos são contraindicados para pacientes com glaucoma de ângulo estreito. Os benzodiazepínicos podem ser usados em pacientes com glaucoma de ângulo aberto, somente se estiverem recebendo terapia apropriada.

Este medicamento é contra-indicado para o uso em pacientes com glaucoma de ângulo estreito e com hipersensibilidade aos componentes da fórmula do Dormire® solução.

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 meses.

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

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Dormire® solução só deve ser administrado em hospitais ou ambulatórios, incluindo-se consultórios médicos e odontológicos, que possam realizar a monitorização contínua da função respiratória e cardíaca durante o procedimento e período de recuperação. O Dormire® solução nunca deve ser utilizado sem a individualização das doses.

Os pacientes devem ser continuamente monitorizados e observados por um profissional da saúde em relação aos sinais precoces de hipoventilação, obstrução das vias aéreas ou apneia, através de meios de detecção como a oximetria de pulso. Estas complicações podem progredir para hipóxia e/ou parada cardíaca a não ser que medidas efetivas sejam adotadas imediatamente.

Deve haver disponibilidade imediata de oxigênio, medicamentos para ressuscitação, o agente reversor específico flumazenil e equipamentos de ventilação e intubação, adequados para a idade e tamanho do paciente, assim como pessoal treinado e habilitado no seu uso.

Uso concomitante com inibidores ou indutores da isoenzima CYP3A4
A profundidade e duração dos efeitos do Dormire® solução são alteradas quando este é usado concomitantemente a inibidores ou indutores da isoenzima CYP3A4. Devido ao potencial para intensificar e prolongar a sedação e a depressão respiratória, Dormire® somente deverá ser coadministrado a cetoconazol, itraconazol e saquinavir se for absolutamente necessário e com equipamento apropriado e pessoal disponível para controle de insuficiência respiratória.
Pacientes que utilizam inibidores da CYP3A4 devem ser tratados com a menor dose recomendada de Dormire® solução e o médico deve esperar um efeito mais intenso e prolongado do medicamento.

Reações adversas respiratórias e uso concomitante com depressores do SNC
Pacientes com alterações do aparelho respiratório, doença cardíaca congênita cianótica, sepse ou doença pulmonar grave estão mais propensos a reações respiratórias.
Ocorreram reações adversas respiratórias sérias após a administração de midazolam oral, mais frequentemente quando este foi utilizado junto a outros depressores do Sistema Nervoso Central (SNC), como barbitúricos, álcool, narcóticos, agonistas opioides, sedativos e anestésicos. Esses eventos incluem: hipoventilação, depressão respiratória, obstrução das vias aéreas, dessaturação de oxigênio e hipóxia, apneia e, raramente, parada respiratória e/ou cardíaca.
Os pacientes pediátricos com maior risco cirúrgico podem necessitar de doses menores, mesmo sem a coadministração de medicamentos depressores do SNC. Pacientes pediátricos com comprometimento cardíaco ou respiratório podem ser mais sensíveis ao efeito depressor respiratório do Dormire®. Os pacientes pediátricos em procedimentos envolvendo as vias aéreas superiores, tais como endoscopia superior ou cuidados odontológicos, são particularmente vulneráveis a episódios de dessaturação e hipoventilação, devido à obstrução parcial das vias aéreas.
A eficácia e segurança de midazolam estão relacionadas com a dose administrada ao paciente, seu estado clínico e o uso de medicamentos concomitantes capazes de deprimir o SNC. Os efeitos esperados podem variar de sedação moderada a níveis profundos de sedação com perda potencial dos reflexos protetores, particularmente quando coadministrado com depressores do SNC. Recomenda-se vigilância para detecção precoce dos eventos acima.

Reações paradoxais
Reações como agitação, movimentos involuntários (incluindo movimentos tônicos/clônicos e tremor muscular), hiperatividade e combatividade foram descritas para pacientes adultos e pediátricos. Assim, deve ser considerada a possibilidade de reações paradoxais. Se essas reações ocorrerem, a resposta a cada dose administrada de Dormire® solução e todos os outros medicamentos, incluindo-se os anestésicos locais, deve ser avaliada antes do procedimento. Foi relatada a reversão dessas respostas, com o uso de flumazenil, tanto em pacientes adultos como em pediátricos.

Fls 3707
Proc. Nº 023/2023
Ass

Amnésia

Dormire® solução causa amnésia (efeito frequentemente desejável antes e durante procedimentos cirúrgicos) usualmente nas primeiras horas após a ingestão do medicamento. Antes de administração de Dormire®, os pacientes devem se assegurar que poderão ter um período ininterrupto de sono de sete a oito horas. A diminuição parcial ou completa da memória após o uso de midazolam oral em procedimentos cirúrgicos tem sido demonstrada em vários estudos. A amnésia após o procedimento cirúrgico foi maior quando o midazolam oral foi usado como pré-medicação, do que com o placebo, sendo este fenômeno geralmente considerado um benefício. Em um estudo, 69% dos pacientes que usaram midazolam, não se lembraram da colocação da máscara, contra 6% dos pacientes do grupo placebo.

Dependência e Abuso

Dormire® solução não é indicado para uso crônico.

Os benzodiazepínicos podem causar dependência física, resultando em sintomas de abstinência nos pacientes que fazem a descontinuação abrupta do fármaco. Entre os sintomas de abstinência que ocorrem em pacientes pediátricos estão: distensão abdominal, náusea, vômito e taquicardia.

Carcinogênese, Mutagênese e Diminuição de Fertilidade

Carcinogênese

Ao administrar midazolam em camundongos fêmeas (10 vezes a dose oral mais alta de 1,0 mg/kg, para paciente pediátrico, em base de mg/m²) por um período de 2 anos, houve um aumento significativo na incidência de tumores hepáticos. Em dose alta (19 vezes a dose pediátrica) em ratos machos, houve um aumento pequeno, mas estatisticamente significativo de tumores benignos de células foliculares tireoidianas.

Mutagênese

O midazolam não teve atividade mutagênica em *Salmonella typhimurium* (5 cepas bacterianas), nas células de pulmão de hamster Chinês (V79), linfócitos humanos ou em ensaio de micronúcleo realizado em camundongo.

Diminuição de Fertilidade

O estudo de reprodução em ratos machos e fêmeas não mostrou qualquer diminuição de fertilidade nas doses de até 16 mg/kg/ dia por via oral (3 vezes a dose humana de 1,0 mg/kg, em base de mg/m²).

Populações Especiais

Pacientes com disfunção hepática

A farmacocinética do midazolam é alterada pela doença hepática crônica. Midazolam deverá ser titulado para o efeito desejado em pacientes com doença hepática crônica.

Pacientes com doença cardíaca

Após administração oral de 7,5 mg de midazolam oral a pacientes adultos com insuficiência cardíaca congestiva, a meia-vida do midazolam foi 43% mais alta do que nos indivíduos controle. Um estudo sugere que a hipercarbia (aumento da concentração de CO_2) ou hipóxia (diminuição da concentração de oxigênio) após a pré-medicação com midazolam oral pode colocar em risco crianças com doença cardíaca congênita e hipertensão pulmonar, embora não se conheçam relatos de crises hipertensivas pulmonares desencadeadas pela pré-medicação.

Idosos

A segurança e a eficácia deste medicamento em pacientes idosos não foram completamente estudadas. Portanto, não existem dados disponíveis do regime de doses. Em um estudo em indivíduos idosos administrando-se 7,5 mg de midazolam como pré-medicação, antes da anestesia geral, notou-se 60% de incidência de hipoxemia (pO2 < 90% por mais que 30 segundos) em algum momento durante o procedimento cirúrgico, contra 15% do grupo não pré-medicado. Até que mais informações estejam disponíveis, recomenda-se que este medicamento não seja utilizado por pacientes idosos.

Gravidez - Categoria de risco D

Embora Dormire® solução não tenha sido estudado em pacientes grávidas, alguns estudos mostraram um aumento no risco de malformação congênita, associado ao uso de fármacos benzodiazepínicos, como o diazepam e o

Fls 3708
Proc. Nº 029/2023
Ass.

clordiazepóxido. Se o medicamento for usado durante a gravidez a paciente deve ser informada do perigo potencial para o feto.

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

Trabalho de Parto e Parto
São encontrados em humanos, níveis séricos mensuráveis de midazolam no sangue venoso materno, sangue venoso e arterial do cordão umbilical e no fluido amniótico, indicando a passagem do fármaco para a placenta.
O uso do Dormire® solução em obstetrícia não foi avaliado em estudos clínicos. Pelo fato de o midazolam ser transferido para a placenta e porque outros benzodiazepínicos que foram administrados nas últimas semanas de gravidez provocaram depressão no sistema nervoso central de recém-nascidos, o Dormire® solução não é recomendado para o uso obstétrico.

Lactação

O midazolam é excretado no leite humano, portanto, Dormire® deve ser administrado com cautela a lactantes.

Uso em Prematuros e Recém-Nascidos
O Dormire® solução não foi estudado em pacientes pediátricos com menos de 6 meses, sendo contraindicado nesta população.

Efeito na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas
A decisão de quando o paciente poderá novamente empenhar-se em atividades que requerem atenção, como operar máquinas perigosas ou dirigir veículos, deve ser individualizada. Testes grosseiros de recuperação dos efeitos do Dormire® solução não devem ser confiáveis para prever o tempo de reação sob estresse.

Recomenda-se que nenhum paciente opere máquinas perigosas ou dirija veículos, até que os efeitos do fármaco como a sonolência, tenham desaparecido ou mesmo até um dia inteiro após a cirurgia e anestesia.

Interações Medicamentosas

Inibidores de Isoenzimas CYP3A4
O midazolam oral deverá ser administrado com cautela a pacientes tratados com fármacos conhecidamente inibidores do sistema enzimático citocromo P450 3A4 (por exemplo: alguns fármacos da classe dos antimicóticos azólicos, inibidores da protease, antagonista do canal de cálcio e antibióticos macrolídeos). Fármacos como a eritromicina, diltiazem, verapamil, cetoconazol, fluconazol, itraconazol, ritonavir e nelfinavir podem resultar em sedação aumentada e prolongada quando administrados concomitantemente com midazolam.

Indutores de Isoenzimas CYP3A4
Estudos em adultos demonstraram que os indutores do citocromo P450, tais como a rifampicina, carbamazepina e fenitoína induzem o metabolismo e causam um decréscimo acentuado no Cmax e na ASC do midazolam oral. Embora estudos clínicos não tenham sido realizados especificamente com fenobarbital, espera-se efeitos similares nos parâmetros farmacocinéticos do midazolam. Deve-se ter cautela quando Dormire® solução for administrado a pacientes recebendo estes medicamentos, levando em consideração o ajuste de doses.

Depressores do Sistema Nervoso Central
Foi relatado um caso de sedação inadequada com hidrato de cloral e depois com midazolam oral, devido à possível interação com metilfenidato administrado cronicamente à uma criança de 2 anos de idade com história de Síndrome de Williams. A dificuldade em atingir uma sedação adequada, pode ter sido o resultado da absorção diminuída dos sedativos, devido aos efeitos gastrintestinais e estimulantes do metilfenidato.
O efeito sedativo do Dormire® solução é acentuado pela administração concomitante de medicamentos depressores do sistema nervoso central, particularmente os opioides (por exemplo: morfina, meperidina e fentanila), propofol, cetamina, óxido nitroso, secobarbital e droperidol. Consequentemente, a dose de Dormire® solução deve ser ajustada de acordo com o tipo e a quantidade de medicamentos concomitantemente administrados e a resposta clínica desejada.
Não foram observadas interações significativas com pré-medicações comuns (tais como atropina, escopolamina, glicopirrolato, diazepam, hidroxizina e outros relaxantes musculares) ou anestésicos locais, bem como azitromicina, magnésio, nitrendipino e terbinafina.

3709
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Alterações de Exames Laboratoriais
Midazolam não demonstrou interferir com os resultados obtidos em testes de laboratório clínico.

Interações com Álcool
O álcool tem seu efeito aumentado quando consumido com benzodiazepínicos, portanto, deve-se ter cautela na ingestão simultânea de álcool durante o tratamento com midazolam.

Interação Alimentar
Dormire® solução não deverá ser ingerido com sucos de frutas cítricas, particularmente *grapefruit* (toranja).

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento, especialmente medicamentos para pressão arterial e antibióticos, incluindo medicamentos sem prescrição médica.

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?
Dormire solução deve ser conservado à temperatura ambiente (entre 15 °C e 30°C), protegido da luz.

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 embalegem.

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

Características físicas e organolépticas
A solução oral é apresentada, límpida, isenta de partículas estranhas, de coloração vermelha e sabor de morango.

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 utiliza-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Dormire® solução não é indicado para uso crônico ou para administração por vias diferentes da recomendada .
Dormire® solução não deve ser utilizado sem a individualização das doses.

Monitoramento
Dormire® solução somente deve ser usado em ambientes hospitalares e ambulatoriais incluindo-se consultórios médicos e odontológicos que possam fornecer monitoramento das funções cardíaca e respiratória, por profissionais especificamente treinados no uso de anestésicos e no controle efetivo dos efeitos respiratórios dos anestésicos, incluindo-se a ressuscitação cardíaca e respiratória do grupo etário em tratamento. Deve ser assegurada a disponibilidade imediata de medicamentos para ressuscitação e equipamentos apropriados de ventilação e intubação adequados para idade e tamanho do paciente, bolsa/válvula/máscara e de pessoal treinado e habilitado no seu uso (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"). Recomenda-se que o flumazenil esteja imediatamente disponível). Deve-se monitorizar continuamente as funções cardíaca e respiratória do paciente durante o procedimento e recuperação.

A eficácia e a segurança de Dormire® solução são relacionadas às doses administradas, estado clínico individual de cada paciente e o uso concomitante de outros medicamentos (ver item "6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS"). Efeitos antecipados podem variar de sedação leve a níveis profundos de sedação com a perda potencial dos reflexos protetores.

Posologia
Considerar protocolos clínicos e preparo adequado para sedação.

Fls 3710
Proc. Nº 023/2023
Ass

O Dormire® solução é indicado como dose única. Em geral, recomenda-se que a dose seja individualizada e modificada, baseando-se na idade do paciente, nível de ansiedade e necessidade médica.

Pacientes pediátricos de 6 meses a 16 anos de idade: 0,25 - 0,50 mg/kg em dose única, dependendo do estado clínico e efeito desejado (máximo de 20 mg).

Pacientes pediátricos mais novos (6 meses a 6 anos de idade) e menos cooperativos podem exigir doses superiores à habitual, de até 1 mg/kg (máximo 20 mg), e podem necessitar de monitoramento restrito.

Uma dose de 0,25 mg/kg pode ser suficiente para pacientes mais velhos (6 a 16 anos) ou cooperativos, especialmente se a intensidade antecipada e a duração da sedação for menos crítica.

Para todos os pacientes pediátricos, a dose de 0,25 mg/kg deverá ser considerada, quando o Dormire® solução for administrado em pacientes com comprometimento cardíaco ou respiratório, outros pacientes com maior risco cirúrgico, e pacientes que receberam, concomitantemente, narcóticos ou outros depressores do sistema nervoso central.

Em pacientes pediátricos obesos, a dose deverá ser calculada baseando-se no peso corpóreo ideal.

Modo de Usar

Inserção do adaptador do frasco
1.Separe o frasco a ser utilizado e um envelope contendo dosador oral e adaptador.
2.Remova a tampa do frasco.
3.Encaixe o adaptador no gargalo do frasco.

Uso do dosador oral
1.Remova a tampa do dosador.
2.Insira a ponta do dosador firmemente na abertura do adaptador.
3.Vire o conjunto inteiro (frasco e dosador) de cabeça para baixo.
4.Puxe o êmbolo do dosador até que a quantidade desejada de medicamento seja alcançada.
5.Retorne o conjunto para a posição original e retire cuidadosamente o dosador do frasco.
6.A medicação poderá ser administrada diretamente do dosador ou ser transferida para um copo antes da dispensação.
7.Não misture Dormire® solução com nenhum outro líquido antes da dispensação.

Obs.: Se a quantidade de Dormire® solução a ser administrada for superior a 5 mL, repita o procedimento retirando do frasco a dose complementar de medicação.

Importante: Utilizar a seringa dosadora para retirar a quantidade necessária para cada paciente. Transferir o conteúdo da seringa dosadora para uma colher ou copo para a administração ao paciente. Lavar cuidadosamente a seringa dosadora com água corrente para a próxima utilização. Caso dispensar a medicação diretamente com a seringa dosadora, inutilizá-la após o uso.

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

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

Uma vez que este medicamento é administrado por um profissional da saúde em ambiente hospitalar ou ambulatorial não deverá ocorrer esquecimento do seu uso. Este medicamento é utilizado sob demanda (necessidade do paciente) de acordo com critério clínico.

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

8. QUAIS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Reação comum (>1/10): Náusea, vômito, sonolência excessiva, sonolência, dessaturação.

Fls 3711
Proc. Nº 023/2023
Ass

Reações adversas com frequências desconhecidas:

- Sem informações detalhadas: Eletroencefalograma anormal, comprometimento da cognição, movimentos involuntários, sintomas de abstinência que incluem distensão abdominal, náuseas, vômitos e taquicardia.

- Ocorrências: urticária, rash.

- Estudos clínicos: Comportamento anormal (pesadelos, falta de apetite, ansiedade, negativismo e enurese), transtornos psicóticos, depressão respiratória, retirada induzida de Midazolam pode ser a causa do início das convulsões em pacientes de unidade de terapia intensiva.

Reações adversas graves: Parada cardíaca (geralmente em combinação com fármacos depressores do SNC (Sistema Nervoso Central), movimentos involuntários, dessaturação (sangue), parada respiratória, depressão respiratória.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento.

Informe a empresa sobre o aparecimento de reações indesejáveis e problemas com este medicamento, entrando em contato através do Sistema de Atendimento ao Consumidor (SAC)

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?

As manifestações relatadas de superdose com Dormire® são similares àquelas observadas com outros benzodiazepínicos, incluindo sintomas como sedação, sonolência, confusão, depressão respiratória, coordenação prejudicada, reflexos diminuídos, coma e efeitos deletérios nos sinais vitais. Não foram relatadas evidências de toxicidade em órgãos específicos com o uso de Dormire®.

Tratamento

A respiração, pulsação e pressão arterial devem ser monitoradas e medidas gerais de suporte devem ser empregadas. Deve ser dada atenção à manutenção das vias aéreas desobstruídas e suporte de ventilação, incluindo-se a administração de oxigênio.

Se ocorrer hipotensão, o tratamento pode incluir terapia de reposição com fluidos intravenosos, uso ponderado de vasopressores apropriados à situação clínica ou outras medidas adequadas. Não há informação se a diálise peritoneal, diurese forçada ou hemodiálise tenham qualquer valor no tratamento da superdose com midazolam.

O flumazenil é indicado para reverter parcial ou completamente os efeitos sedativos de Dormire®. Há relatos episódicos de respostas hemodinâmicas adversas associadas com o midazolam após administração de flumazenil a pacientes pediátricos. Antes da administração do flumazenil devem ser instituídas medidas necessárias para assegurar a desobstrução das vias aéreas, a ventilação adequada e estabelecer acesso intravenoso adequado. O flumazenil é um adjunto e não substitutivo para um controle apropriado da superdose de benzodiazepínicos.

Os pacientes tratados com flumazenil devem ser monitorados, pois pode ocorrer uma eventual ressedação, depressão respiratória ou outros efeitos residuais dos benzodiazepínicos por um período apropriado após o tratamento.

O médico deve atentar-se para o risco de convulsão na associação com o tratamento de flumazenil, principalmente em usuários de benzodiazepínicos por longos períodos e por superdose com antidepressivos cíclicos. A bula do flumazenil deve ser consultada antes do seu emprego, com atenção especial às contraindicações, advertências e precauções.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.

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

III - DIZERES LEGAIS:

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

3712
Fls _____
Proc. Nº 023/2023
Ass _____

MS N.º 1.0298.0143

Farm. Resp.: 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

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

R_0143_00

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
11/03/2021	Pendente	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	9. Reações Adversas (VigiMed)	VPS	Solução oral de 2 mg/mL
09/12/2016	2582949/16-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	I- Identificação do medicamento Demais itens foram alterados devido a necessidade de adequação da descrição das informações técnicas.	VP	Solução oral de 2 mg/mL
25/06/2014	0501325/14-9	10457 – SIMILAR – Notificação de Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	——	——	——	——	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/2009 e RDC 60/2012	VP	Solução oral de 2 mg/mL

Fls 3713
Proc. Nº 0232023
Ass

Fls 3714
Proc. Nº 023/2023
Ass

prati donaduzzi

Pantoprazol sódico sesqui-hidratado

Prati-Donaduzzi

Comprimido revestido de liberação retardada

20 mg e 40 mg

Fls 3715
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 ou 40 mg em embalagem com 14, 28, 30, 56, 60, 90, 150 ou 210 comprimidos.

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..... 22,6 mg*
*equivalente a 20 mg de pantoprazol
excipiente q.s.p..... 1 comprimido
Excipientes: carbonato de sódio, crospovidona, manitol, povidona, dióxido de silício, estearato de cálcio, corante óxido de ferro amarelo, corante dióxido de titânio, hipromelose, macrogol, copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de etila, citrato de trietila.

Cada comprimido revestido de liberação retardada de 40 mg contém:
pantoprazol sódico sesqui-hidratado..... 45,1 mg*
*equivalente a 40 mg de pantoprazol
excipiente q.s.p..... 1 comprimido
Excipientes: carbonato de sódio, crospovidona, manitol, povidona, dióxido de silício, estearato de cálcio, corante óxido de ferro amarelo, corante dióxido de titânio, hipromelose, macrogol, copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de etila, citrato de trietila.

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Pantoprazol 20 mg é indicado para:
- Alívio dos sintomas por problemas no estômago e no início do intestino (problemas gastrointestinais) que dependem da secreção do ácido produzido pelo estômago;
- Gastrites (inflamação do estômago) ou gastroduodenites (inflamação do estômago e do início do intestino) agudas ou crônicas e dispepsias não-ulcerosas (dor ou desconforto na região do estômago que não está relacionada com a presença de úlceras);
- Tratamento da doença por refluxo gastroesofágico sem esofagite (doença causada pela volta do conteúdo do estômago para o esôfago sem causar lesão no esôfago), das esofagites leves (inflamação leve no esôfago) e na manutenção de pacientes com esofagite de refluxo cicatrizada, prevenindo as recidivas, em adultos e pacientes pediátricos acima de 5 anos;
- Prevenção das lesões agudas que ocorrem no revestimento do estômago e do início do intestino, induzidas por medicamentos como os anti-inflamatórios não-hormonais.

Pantoprazol 40 mg é indicado para:
- Tratamento de úlcera péptica duodenal (úlcera causada pelo ácido do estômago em contato com o revestimento do início do intestino), úlcera péptica gástrica (úlcera causada pelo ácido no estômago) e das esofagites de refluxo moderadas ou graves (doença causada pela volta do conteúdo do estômago para o esôfago), em adultos e pacientes pediátricos acima de 5 anos. Para as esofagites leves recomenda-se pantoprazol 20 mg;
- Tratamento da Síndrome de Zollinger-Ellison e de outras doenças causadoras de produção exagerada de ácido pelo estômago;
- Para erradicação do *Helicobacter pylori*, (bactéria responsável pela formação de úlceras) com a finalidade de redução da taxa de recorrência de úlcera gástrica ou duodenal causadas por este microrganismo. Neste caso, deve ser associado a dois antibióticos adequados (vide **COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Fls 3716
Proc. Nº 023/2023
Ass

Este medicamento reduz a acidez estomacal, aliviando os sintomas causados por essa acidez em casos de gastrites ou gastroduodenites agudas ou crônicas, dispepsia não ulcerosa e doença por refluxo gastroesofágico.
O pantoprazol previne as lesões gastroduodenais induzidas por medicamentos, com rápido alívio dos sintomas para a maioria dos pacientes.
Este medicamento é classificado como "inibidor de bomba de prótons" (IBP), isto é, inibe uma estrutura localizada dentro de células específicas do estômago (as células parietais) responsáveis pela produção de ácido clorídrico. O pantoprazol atua na etapa final da secreção ácida, independente do estímulo desta. Por meio de um mecanismo de autoinibição, o seu efeito diminui à medida que a secreção ácida é inibida. 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. Após a interrupção da medicação, a produção normal de ácido é restabelecida dentro de três dias.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O pantoprazol não deve ser usado por indivíduos que apresentem alergia (hipersensibilidade) conhecida ao pantoprazol, aos benzimidazólicos substituídos ou aos demais componentes da fórmula.
Em terapia combinada para erradicação do *Helicobacter pylori*, o pantoprazol de 40 mg não deve ser administrado a pacientes com problemas moderados ou graves no fígado ou com problemas nos rins, 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 de idade.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Malignidade gástrica: a resposta sintomática ao pantoprazol não exclui a presença de malignidade gástrica. Antes de se iniciar o tratamento, é necessário excluir a possibilidade de haver úlcera gástrica maligna ou doenças malignas do esôfago, já que o tratamento com pantoprazol pode aliviar os sintomas e retardar o diagnóstico.
Na presença de qualquer sintoma de alarme, como perda significativa de peso não intencional, vômitos recorrentes, dificuldade para engolir, vômitos com sangue, anemia ou fezes sanguinolentas e quando houver suspeita ou presença de úlcera gástrica, deve-se excluir a possibilidade de malignidade (câncer). Informe seu médico, já que o tratamento com pantoprazol pode aliviar os sintomas e retardar o diagnóstico.
Caso os sintomas persistam apesar de tratamento adequado, informe o médico para providenciar investigações adicionais.
Em terapia de longo prazo, especialmente quando o tratamento exceder um ano, recomenda-se acompanhamento médico regular.
***Clostridium difficile*:** o tratamento com IBP pode estar associado a um risco aumentado de infecção por *Clostridium difficile*. Como todos os inibidores de bomba de próton, o pantoprazol pode aumentar a contagem de bactérias normalmente presentes no trato gastrointestinal superior. Por este motivo, o tratamento com pantoprazol pode levar a um leve aumento do risco de infecções gastrointestinais causadas por bactérias como *Salmonella, Campylobacter* e *C. difficile*.
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).
Hipomagnesemia (valor baixo do magnésio no sangue): a 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 da hipomagnesemia incluem tétano, arritmia (falta de regularidade nos batimentos do coração) e convulsão. A hipomagnesemia pode levar à hipocalcemia (baixos níveis de cálcio no sangue) e à hipocalemia (baixos níveis de potássio no sangue), (vide **QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?**).
Influência na absorção de vitamina B12: o tratamento diário com qualquer medicação ácido-supressora, por períodos prolongados (vários anos) pode levar à má absorção da vitamina B12. A deficiência dessa vitamina deve ser considerada em pacientes com a Síndrome de Zollinger-Ellison e outras patologias hipersecretórias que necessitam de tratamento a longo prazo, em pacientes com reservas corporais reduzidas ou fatores de risco para a absorção reduzida de vitamina B12 (como os idosos), em tratamento de longo prazo ou se sintomas clínicos relevantes são observados.
Pantoprazol de 40 mg não é indicado em distúrbios gastrointestinais leves, como por exemplo na dispepsia nervosa. Quando prescrito dentro de uma terapia combinada, as instruções de uso de cada uma das drogas devem ser seguidas.

Fls 3717
Proc. Nº 023/2023
Ass

Reações Cutâneas Graves: Reações na pele (cutâneas) graves, incluindo eritema (vermelhidão) multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (formas graves de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e em grandes áreas do corpo), reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (reação de hipersensibilidade) e pustulose exantemática generalizada aguda (erupções com pus na pele) foram relatados em associação com o uso de Inibidor de Bomba de Prótons (IBPs). Procure seu médico aos primeiros sinais ou sintomas de reações adversas graves na pele para que ele avalie a necessidade de descontinuação do tratamento.

Lúpus Eritematoso Cutâneo Subagudo (LECSA): os medicamentos inibidores da bomba de prótons, como pantoprazol, 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 (dor nas juntas), o paciente deve procurar ajuda médica prontamente e o profissional de saúde deve considerar interromper o produto.

Gravidez e amamentação: pantoprazol não deve ser administrado a gestantes e lactantes, a menos que absolutamente necessário, uma vez que a experiência clínica sobre seu uso em mulheres nessas 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.

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

Idosos: pantoprazol pode ser utilizado por pessoas com mais de 65 anos, porém a dose de um comprimido de 40 mg ao dia só deve ser excedida nos pacientes com infecção por *Helicobacter pylori*, durante uma semana de tratamento.

Pacientes pediátricos acima de 5 anos: o tratamento em pacientes pediátricos deve ser de curta duração (até oito semanas). A segurança do tratamento além de 8 semanas, em pacientes pediátricos não foi estabelecida.

Pacientes com insuficiência hepática: em pacientes com problemas graves do fígado (insuficiência hepática grave), este medicamento deve ser administrado somente com acompanhamento regular do seu médico.

A dose deve ser ajustada para um comprimido de 20 mg ao dia ou um comprimido de 40 mg a cada dois dias. A dose de um comprimido de 20 mg ao dia não deve ser excedida. Se houver aumento nos valores das enzimas hepáticas, o tratamento deve ser descontinuado.

Pacientes com insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal, este medicamento deve ser administrado somente com acompanhamento do seu médico e a dose diária de 40 mg não deve ser excedida.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas: não se espera que este medicamento afete adversamente a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Reações adversas como tontura e distúrbios visuais podem ocorrer. Se afetado, o paciente não deve dirigir nem operar máquinas.

Uso com outras substâncias: este medicamento pode alterar a absorção de medicamentos que necessitam da acidez no estômago para a sua absorção adequada, como o cetoconazol. Isso se aplica também a medicamentos ingeridos pouco antes de pantoprazol. Nos tratamentos de longo-prazo, o pantoprazol (assim como outros inibidores da produção de ácido no estômago) pode reduzir a absorção de vitamina B12 (cianocobalamina).

Não há interação medicamentosa clinicamente importante com as seguintes substâncias testadas: carbamazepina, cafeína, diazepam, diclofenaco, digoxina, etanol, glibenclamida, metoprolol, naproxeno, nifedipina, fenitoína, teofilina, piroxicam e contraceptivos orais contendo levonorgestrel e etinilestradiol.

Uma interação de pantoprazol com outros medicamentos ou compostos, os quais são metabolizados pelo mesmo sistema de enzima, não pode ser excluída. A administração de pantoprazol simultaneamente com os antibióticos claritromicina, metronidazol e amoxicilina não revelou nenhuma interação clinicamente significativa.

Não há restrições específicas quanto à ingestão de antiácidos juntamente com pantoprazol.

A administração concomitante do pantoprazol e clopidogrel não teve efeito clinicamente importante na exposição ao metabólito ativo do clopidogrel ou inibição plaquetária induzida pelo clopidogrel.

Em pacientes que estão sendo tratados com anticoagulantes cumarínicos, é recomendada a monitorização do tempo de protrombina/INR após o início, término ou durante o uso irregular de pantoprazol.

O uso de pantoprazol juntamente com metotrexato (principalmente em doses altas), pode elevar o efeito do metotrexato e/ou seus metabólitos, levando possivelmente à toxicidade do metotrexato.

Fls 3718
Proc. Nº 023/2023
Ass

A coadministração de pantoprazol não é recomendada com inibidores da protease do HIV para os quais a absorção depende da acidez estomacal, tais como o atazanavir, nelfinavir; devido a uma redução significativa na sua biodisponibilidade.
Ingestão com alimentos: não há restrições específicas quanto à ingestão de alimentos juntamente com pantoprazol. Pantoprazol pode ser administrado com ou sem alimentos.
Interferência em exames de laboratório: em alguns poucos casos isolados, detectaram-se alterações no tempo de coagulação com o uso do produto. Portanto, em pacientes tratados com anticoagulantes cumarínicos (varfarina, femprocumona), recomenda-se monitoração do tempo de coagulação após o início e o final ou durante o tratamento com pantoprazol. Níveis aumentados de cromogranina A 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 cromogranina A.
Efeitos de outros medicamentos em pantoprazol: drogas que inibem ou induzem a enzima CYP2C19: Os medicamentos inibidores da enzima CYP2C19, tais como a fluvoxamina, provavelmente aumentam a exposição sistêmica (concentração na circulação sanguínea) do pantoprazol. Os medicamentos indutores da enzima CYP2C19 podem diminuir a exposição sistêmica a pantoprazol.
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?

Você deve manter este medicamento em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). Proteger da luz e umidade.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Pantoprazol 20 mg apresenta-se na forma de um comprimido revestido oblongo, de cor amarela a bege.
Pantoprazol 40 mg apresenta-se na forma de um comprimido revestido circular, de cor amarela a bege.
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?

Seguir as instruções abaixo, a menos que seu médico prescreva algo diferente.
Modo de usar: pantoprazol pode ser administrado com ou sem alimentos.
Posologia
Pantoprazol de 20 mg: a posologia habitualmente recomendada para adultos é de um comprimido de pantoprazol de 20 mg uma vez ao dia. A duração do tratamento fica a critério médico e depende da indicação. Na maioria dos pacientes, o alívio dos sintomas é rápido. Na esofagite por refluxo leve, em geral um tratamento de 4 a 8 semanas é suficiente. Em terapia de longo-prazo, especialmente quando o tratamento exceder um ano, os pacientes devem ser mantidos sob acompanhamento médico regular.
Para crianças maiores de 5 anos, com peso corporal igual ou maior que 15 kg até 40 kg, a dose recomendada é de 20 mg (1 comprimido) uma vez ao dia, por até 8 semanas.
Para crianças com peso corporal maior que 40 kg a dose recomendada é de 40 mg (dois comprimidos), uma vez ao dia, por até 8 semanas.
Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros, com um pouco de líquido.
Este medicamento pode ser administrado antes, durante ou após o café da manhã.
Pantoprazol de 40 mg
Tratamento (cicatrização) de úlcera péptica duodenal, úlcera péptica gástrica e das 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 um período de tratamento de quatro semanas é adequado. Em casos individuais pode ser necessário estender o tratamento para 4 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 dois comprimidos ao dia, particularmente nos casos de pacientes refratários a outros medicamentos antiulcerosos.
Para crianças acima de 5 anos: com peso corporal a partir de 40 kg, a dose recomendada é de 40 mg (1 comprimido), uma vez ao dia, antes, durante ou após o café da manhã, por até 8 semanas. Crianças acima de 5 anos com peso inferior à 40 kg devem utilizar pantoprazol de 20 mg comprimido revestido de liberação retardada.

3719
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Para erradicação do *Helicobacter pylori:* nos casos de úlcera gástrica ou duodenal associados à infecção por *Helicobacter pylori*, a erradicação da bactéria é obtida por meio de terapia combinada com dois antibióticos, motivo pelo qual se recomenda nesta condição administrar este medicamento em jejum. Qualquer uma das seguintes combinações desde medicamento com antibióticos é recomendada, dependendo do padrão de resistência da bactéria:

a) um comprimido de pantoprazol de 40 mg duas vezes ao dia + 1.000 mg de amoxicilina duas vezes ao dia + 500 mg de claritromicina duas vezes ao dia.

b) um comprimido de pantoprazol de 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 de 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. Se após esse período houver necessidade de tratamento adicional com este medicamento (por exemplo, em razão da persistência da sintomatologia) para garantir a cicatrização completa da úlcera, deve-se observar 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 em terapia combinada para erradicação do *Helicobacter pylori*, na qual pacientes idosos também devem tomar durante uma semana a dose usual de dois comprimidos ao dia (80 mg de pantoprazol/dia).

Em caso de redução intensa da função hepática, a dose deve ser ajustada para 1 comprimido de 40 mg a cada dois dias ou 1 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 (dois comprimidos de pantoprazol de 40 mg). Em seguida, a dosagem pode ser aumentada ou reduzida conforme necessário, aplicando-se medições de secreção de ácido gástrico como parâmetro. Doses diárias acima de 80 mg devem ser divididas e administradas duas vezes ao dia (dois comprimidos de pantoprazol de 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-Elisson e outras condições patológicas hipersecretórias não é limitada e deve ser adaptada à necessidade clínica.

Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros, com um pouco de líquido.

Pantoprazol pode ser administrado antes, durante ou após o café da manhã, exceto quando associado a antibióticos para erradicação do *Helicobacter pylori*, quando se recomenda a administração em jejum.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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

Caso você tenha esquecido de tomar uma dose, tome o medicamento assim que possível. Se estiver muito perto do horário da próxima dose, aguarde e tome somente uma única dose. Não tome duas doses ao mesmo tempo ou uma dose extra para compensar a dose perdida.

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?

Este medicamento pode causar as seguintes reações adversas:

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): distúrbios do sono, dor de cabeça, boca seca, diarreia, náusea/vômito, inchaço e distensão abdominal, dor e desconforto abdominal, prisão de ventre, aumento nos níveis de enzimas do fígado, tontura, reações alérgicas como coceira e reações de pele (exantema, *rash* e erupções), fraqueza, cansaço e mal estar.

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): alterações nas células do sangue (agranulocitose), hipersensibilidade (incluindo reações e choque anafilático), aumento no nível de gordura no sangue, alterações de peso, depressão, distúrbios de paladar, distúrbios visuais (visão turva), aumento nos níveis de bilirrubina, urticária, inchaço na pele ou mucosas, dor nas articulações, dor muscular, crescimento de mamas em homens, elevação da temperatura corporal, inchaço periférico.

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): alterações nas células do sangue (leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia), desorientação.

Fls 3720
Proc. Nº 023/2023
Ass

Reações de frequência desconhecida: diminuição nos níveis de sódio/magnésio; alucinação, confusão, dano às células do fígado, coloração amarelada na pele e/ou olhos (icterícia), insuficiência do fígado, inflamação renal, nefrite tubulointersticial (lesão nos rins, com possível progressão para insuficiência dos rins), Síndrome de Stevens-Johnson, eritema (vermelhidão) multiforme e necrólise tóxica epidérmica (formas graves de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e em grandes áreas do corpo), reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (reação de hipersensibilidade), pustulose exantemática generalizada aguda (erupções com pus na pele), sensibilidade à luz, fraturas no quadril, punho ou coluna, hipocalcemia* (baixos níveis de cálcio no sangue), hipocalemia* (baixos níveis de potássio no sangue). Procure seu médico aos primeiros sinais ou sintomas de reações adversas graves na pele para que ele avalie a necessidade de descontinuação do tratamento.*Hipocalcemia (baixos níveis de cálcio no sangue) e / ou hipocalemia (baixos níveis de potássio no sangue) podem estar relacionadas à ocorrência de hipomagnesemia (valor baixo do magnésio no sangue), (vide **O QUE DEVO SABER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO?**) Hipomagnesemia (valor baixo do magnésio no sangue).

Pacientes pediátricos: 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 5 e 16 anos incluem: infecção respiratória alta, dor de cabeça, febre, diarreia, vômito, irritação da pele e dor abdominal.

As reações adversas adicionais relatadas para pacientes pediátricos com frequência ≤ 4%, por sistema corporal, foram:

Geral: reação alérgica, inchaço facial.

Gastrointestinal: prisão de ventre, flatulência, náusea.

Metabólico/nutricional: aumento de triglicerídios, enzimas hepáticas elevadas e creatinoquinase (CK).

Músculo esquelético: dor nas articulações, dor muscular.

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 sensibilidade à luz, boca seca, hepatite, diminuição das plaquetas do sangue, inchaço generalizado, depressão, coceira, diminuição dos glóbulos brancos e visão turva.

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?

No caso de ingestão de doses muito acima das recomendadas, procure imediatamente assistência médica. Não tome nenhuma medida sem antes consultar um médico. Informe ao médico o medicamento que utilizou, a quantidade e os sintomas que está apresentando.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS - 1.2568.0262
Farmacêutico Responsável: Dr. Luiz Donaduzzi
CRF-PR 5842

Registrado e fabricado por:
PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA
Rua Mitsugoro Tanaka, 145
Centro Industrial Nilton Arruda - Toledo - PR
CNPJ 73.856.593/0001-66
Indústria Brasileira

CAC - Centro de Atendimento ao Consumidor
0800-709-9333
cac@pratidonaduzzi.com.br

Fls 3721
Proc. Nº 023/2023
Ass

www.pratidonaduzzi.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

RECICLÁVEL

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Embalagem com 14, 28, 30, 56, 60, 90, 150 ou 210comprimidos revestidos de liberação retardada. Embalagem com 14, 28, 30, 56, 60, 90, 150 , 210, 280 ou 560 comprimidos revestidos de liberação retardada.
14/04/2021	1422533/21-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Embalagem com 14, 28, 30, 56, 60, 90, 150 ou 210 comprimidos revestidos de liberação retardada.
10/08/2020	2655464/20-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Embalagem com 14, 28, 30, 56, 60, 90, 150 ou 210 comprimidos revestidos de liberação retardada.

Fls 3722
Proc. Nº 025/2023
Ass

06/01/2020	0046861/20-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS	VP	Embalagem com 14, 28, 30, 56, 60, 90, 150 ou 210 comprimidos revestidos de liberação retardada.
04/04/2019	0304051/19-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	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?	VP	Embalagem com 14, 28, 30, 56, 60, 90, 150 ou 210 comprimidos revestidos de liberação retardada.
25/01/2019	0078276/19-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Embalagem com 14, 28, 30, 56, 60, 90, 150 ou 210 comprimidos revestidos de liberação retardada.
02/02/2018	0090155/18-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Embalagem com 14, 28, 30, 56, 60, 90, 150 ou 210 comprimidos revestidos de liberação retardada.
06/10/2017	2087027/17-2	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	-	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP	Embalagem com 14, 28, 30, 56, 60, 90, 150 ou 210 comprimidos revestidos de liberação retardada.

Fls 3723
Proc. Nº 0234/2023
Ass

Fls 3724
Proc. Nº 023/2023
Ass

NIFEDIPRESS® retard

nifedipino

MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

Comprimido revestido

20 mg

Fls 3725
Proc. Nº 023/2023
Ass

Nifedipress® retard
nifedipino

comprimido revestido

I– IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome Genérico:
nifedipino

Forma Farmacêutica e Apresentações
Comprimido retard de 20 mg em embalagem contendo 30 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 AO PACIENTE
1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Nifedipress® retard é indicado para o tratamento da pressão alta e da doença coronária (angina de esforço).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
Nifedipress® retard contém a substância ativa nifedipino, que pertence a um grupo de substâncias conhecidas como antagonistas do cálcio. Sua atividade mais importante é dilatar os vasos sanguíneos, diminuindo a resistência ao fluxo de sangue. Assim, o sangue corre livremente pelas artérias, e isso faz diminuir a pressão arterial. O tratamento da pressão alta diminui o risco de ocorrerem complicações no coração, no cérebro e nos vasos sanguíneos. O nifedipino serve também para tratar a dor no peito conhecida como angina do peito, porque essa substância ativa faz com que chegue mais sangue ao coração.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Nifedipress® retard não deve ser usado nas situações a seguir:
- **alergia ao nifedipino ou a qualquer dos outros ingredientes do medicamento.**

Caso haja dúvida com relação a ter tido ou não qualquer alergia ao nifedipino, consulte seu médico;
- **em caso de choque de origem cardíaca;**
- **paciente fazendo uso do antibiótico rifampicina, que é um medicamento que combate infecções;**
- **antes da 20ª semana de gravidez e durante a amamentação.**

Informe ao seu médico caso ocorra gravidez ou início de amamentação durante o uso deste medicamento.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Advertências e Precauções
Nifedipress® retard deve ser usado com precaução nos seguintes casos:
- em pacientes que tem pressão muito baixa (pressão máxima abaixo de 90 mmHg) ou mau funcionamento do coração, o que é chamado de insuficiência cardíaca, ou pessoas que tenham um estreitamento importante da valva aórtica, conhecido como estenose aórtica grave;
- em pacientes com doença do fígado leve, moderada ou grave, pois, poderá ser necessário reduzir a dose do medicamento. A farmacocinética do nifedipino não foi estudada em pacientes com doença do fígado grave. Portanto, o nifedipino deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença do fígado grave;
- uso após a 20ª semana de gestação: exige uma avaliação individual cuidadosa do risco-benefício e somente será considerado se outras opções de tratamento não forem indicadas ou forem ineficazes.
No caso de mulheres grávidas, monitorar cuidadosamente a pressão arterial, inclusive ao se administrar o nifedipino com sulfato de magnésio por via intravenosa, devido à possibilidade de

Fls 3726
Proc. Nº 023/2023
Ass

uma queda acentuada da pressão arterial, o que pode ser prejudicial à mãe e ao feto. Converse com seu médico.
Alguns medicamentos como antibióticos macrolídeos (p.ex. eritromicina), antivirais usados para o tratamento de AIDS (p.ex. ritonavir), antimicóticos azólicos (p.ex. cetoconazol), antidepressivos nefazodona e fluoxetina, quinupristina/dalfopristina, ácido valproico, cimetidina podem aumentar as concentrações de nifedipino no sangue. Portanto, o médico deve monitorar sua pressão arterial se você estiver tomando um desses medicamentos juntamente com o nifedipino e, se necessário, reduzir a dose de nifedipino.
Como este medicamento contém lactose, paciente com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase Lapp ou má absorção de glicose e galactose não devem tomar este medicamento.
Para verificar o uso em Populações Especiais veja item "O que devo saber antes de usar este medicamento?"
- Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
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, particularmente, no início do tratamento, na mudança de medicação ou sob ingestão alcoólica concomitante.

- Gravidez e Amamentação
O nifedipino é contraindicado antes da 20ª semana de gravidez (veja item "Quando não devo usar este medicamento?").
"Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista."

O nifedipino pode ser a causa de insucesso na fertilização artificial em homens que estão tomando o medicamento e não apresentam outras causas que justifiquem esse insucesso.

O nifedipino é eliminado no leite materno. Como não há experiência dos possíveis efeitos em crianças, suspenda a amamentação se iniciar o tratamento com nifedipino.

Interações Medicamentosas
Medicamentos que podem ter seu efeito alterado se tomados com nifedipino:
- medicamentos para o tratamento da pressão alta, como diuréticos, beta-bloqueadores, inibidores da ECA, antagonistas do receptor de angiotensina II (AT-1), outros antagonistas de cálcio, agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos, inibidores da PDE5 e alfa-metildopa, podem ter o seu efeito aumentado;
- beta-bloqueadores, usados para tratar a pressão alta e algumas doenças do coração, podem provocar queda muito forte da pressão e piorar o funcionamento do coração. Esses pacientes devem ser monitorados com muito cuidado;
- digoxina, usada para tratar doenças do coração, principalmente a insuficiência cardíaca, pode ter seu efeito aumentado;
- quinidina, usada para o tratamento das alterações dos batimentos do coração: pode ser necessário ajuste de dose ao se iniciar ou terminar o tratamento com nifedipino, é preciso consultar o médico a respeito;
- tacrolimo, usado em doentes transplantados: quando for administrado junto com nifedipino poderá ser necessário reduzir a dose de tacrolimo.

Medicamentos que alteram o efeito do nifedipino se tomados juntos:
- Os seguintes medicamentos reduzem o efeito de nifedipino:

rifampicina (antibiótico): não pode ser administrada junto com nifedipino; fenitoína, carbamazepina, fenobarbital (antiepilépticos).
- Os seguintes medicamentos podem aumentar o efeito de nifedipino:

antibióticos macrolídeos (exceto a azitromicina), p. ex. eritromicina; antivirais usados para o tratamento de AIDS, p. ex. ritonavir; antifúngicos azólicos, p. ex. cetoconazol; antidepressivos como fluoxetina e nefazodona; quinupristina/dalfopristina (antibióticos); ácido valproico (antiepiléptico); cimetidina (para o tratamento de úlceras do estômago ou do duodeno); cisaprida (para o tratamento de certas doenças do estômago e do intestino).

Fls 3727
Proc. Nº 023/2023
Ass

Interação com Alimentos
Não se deve tomar suco de toronja, conhecida também como grapefruit, enquanto estiver em tratamento com nifedipino, pois poderá ocorrer uma queda maior da pressão. Após o consumo regular de suco de toronja, o efeito pode perdurar por pelo menos três dias após a última ingestão do suco.
Outras Formas de Interação
O nifedipino pode causar um falso aumento dos valores de ácido vanililmandélico urinário determinado por alguns métodos laboratoriais.

"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?
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.
Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.
Os comprimidos só devem ser retirados da embalagem na hora de tomar.
Aspecto físico:
Comprimido redondo, biconvexo, revestido, de cor bege.
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.
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 DE CRIANÇAS.

6- COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Os comprimidos devem ser tomados com um intervalo de 12 horas, não devendo esse intervalo ser menor que 4 horas. O comprimido deve ser engolido inteiro com um pouco de líquido, podendo ser tomado com uma refeição ou não. Suco de toronja deve ser evitado (veja item "O que devo saber antes de usar este medicamento? subitem "Interações com alimentos").
Nifedipress® retard destina-se a tratamentos prolongados. O seu médico dirá exatamente durante quanto tempo você deverá tomar Nifedipress® retard.
Não tome mais comprimidos do que aqueles que o médico receitou.
Geralmente o médico receita 2 comprimidos de Nifedipress® retard por dia.

Informações adicionais para populações especiais
- Crianças e adolescentes
A segurança e eficácia de Nifedipress® retard não foram estabelecidas em crianças com menos de 18 anos de idade.
- Idosos
A farmacocinética de Nifedipress® retard é alterada em pacientes idosos. Assim, é necessária uma dose de manutenção mais baixa quando comparado a pacientes mais jovens.
- Pacientes com disfunção hepática
Deve-se efetuar monitoramento cuidadoso em pacientes com problemas no fígado leve, moderado ou grave e pode ser necessário reduzir a dose. A farmacocinética do nifedipino não foi estudada em pacientes com problema no fígado grave.

- Pacientes com disfunção renal
Baseando-se em dados farmacocinéticos não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com problemas nos rins.

"Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento."
"Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico."
"Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado."

7. O QUE FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Se você se esqueceu de tomar uma ou mais doses, não tome outra dose para compensar a dose esquecida. Aguarde até o momento da próxima dose e continue normalmente o tratamento.

Fls 3728
Proc. Nº 023/2023
Ass

"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?

Como todos os medicamentos, Nifedipress® retard pode provocar efeitos indesejáveis, apesar de nem todos os pacientes os apresentarem.

Se qualquer efeito adverso se tornar grave, ou se você notar qualquer efeito adverso não listado nessa bula, informe seu médico.

Segue a lista de possíveis reações adversas pela frequência.

- Reação comum (≥ 1/100 a < 1/10): dor de cabeça, inchaço, dilatação dos vasos sanguíneos, prisão de ventre e mal-estar geral.

- Reação incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100): reação alérgica, reação alérgica com inchaço na língua e na garganta, podendo dificultar a respiração (angioedema) e resultar em complicações potencialmente fatais, ansiedade, alterações do sono, vertigem, enxaqueca, tontura, tremor, alterações da visão, aceleração ou palpitações das batidas do coração, pressão muito baixa, desmaio, sangramento no nariz, congestão nasal, dor abdominal e gastrintestinal, náusea, indisposição do estômago, gases intestinais, secura na boca, alterações nos exames de sangue que avaliam a função do fígado, vermelhidão inflamatória da pele, cãibras, inchaço das articulações, urina excessiva, dificuldade ou dor ao urinar, dificuldade de ereção, dores inespecíficas e calafrios.

- Reação rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000): coceira, urticária, aparecimento de lesões avermelhadas na pele, sensações anormais na pele como queimação, agulhadas, formigamento, comprometimento da sensibilidade chegando quase à anestesia, crescimento e inflamações das gengivas.

- Reação de frequência desconhecida: agranulocitose (falta ou acentuada redução de leucócitos granulócitos (neutrófilos, basófilos e eosinófilos), que são subtipos específicos dos glóbulos brancos), leucopenia (diminuição de glóbulos brancos do sangue), reação anafilática/anafilactoide (do tipo reação alérgica), hiperglicemia (excesso de açúcar – glicose, no sangue), hipoestesia (perda ou diminuição de sensibilidade em determinada região do organismo), sonolência, dor nos olhos, dor no peito (angina do peito), falta de ar, vômitos, mau funcionamento do esfíncter do esôfago, pele amarelada devido a presença de bile no sangue, inflamação grave da pele, reação alérgica pela luz, manchas roxas na pele, dores articulares e musculares.

Nos pacientes em diálise, com hipertensão maligna e diminuição do volume do sangue, pode ocorrer queda significativa da pressão devido à vasodilatação.

"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 UTILIZAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Se alguém se intoxicar com uma dose excessiva de nifedipino, poderá apresentar os seguintes sintomas: alterações da consciência, podendo entrar em coma, redução da pressão arterial, alteração dos batimentos do coração, aumento do açúcar no sangue, desequilíbrio metabólico, falta de oxigênio no organismo, choque causado pelo mau funcionamento do coração e acúmulo de líquido nos pulmões. O tratamento deverá ser feito no hospital. No caso de superdose, contate seu médico ou o hospital mais próximo.

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

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

Fls 3729
Proc. Nº 023/2023
Ass

CNPJ: 17.875.154/0003-91
Indústria Brasileira

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

VENDA 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

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 3731
Proc. Nº 023/2023
Ass

DORMIRE®
(maleato de midazolam)

Comprimidos revestidos
15 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PACIENTE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA

Fls 3732
Proc. Nº 025/2023
Ass.

I -IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Dormire®
maleato de midazolam

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

Agente benzodiazepínico de curta ação para indução do sono e como pré-medicação para indução de anestesia

APRESENTAÇÕES
Embalagens contendo 20 comprimidos revestidos de 15 mg de maleato de midazolam.

VIA ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido contém:
maleato de midazolam..... 20,345 mg*
* equivalente a 15 mg de midazolam
excipientes q.s.p.....1 comprimido revestido
Excipientes: celulose microcristalina, dióxido de silício, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, lactose monoidratada, amido, talco, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, polissorbato 80 e corante alumínio azul laka nº2.

II -INFORMAÇÕES AO PACIENTE
Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações a seguir. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, por favor, informe ao seu médico.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Dormire® comprimidos só deve ser utilizado quando prescrito pelo seu médico.
Dormire® comprimidos de 15 mg é medicamento de **uso adulto**, indicado para:
• tratamento de curta duração de insônia. Os benzodiazepínicos são indicados apenas quando o transtorno submete o indivíduo.
• sedação, antecedendo procedimentos cirúrgicos ou diagnósticos.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
Dormire® comprimidos pertence a um grupo de medicamentos chamado benzodiazepinas. **Dormire®** comprimidos apresenta efeito sedativo e indutor do sono muito rápido, de grande intensidade. Também exerce efeito contra ansiedade, contra convulsões e é relaxante muscular.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Dormire® comprimidos não deve ser utilizado por crianças ou por qualquer pessoa com alergia conhecida a benzodiazepínicos ou a qualquer substância da fórmula do produto.
Não se deve administrar **Dormire®** comprimidos a pacientes com *miastenia gravis*, doença grave no fígado, (benzodiazepínicos não são indicados para tratar pacientes com doença grave no fígado, pois eles podem causar encefalopatia), insuficiência respiratória grave ou apneia do sono (suspensão da respiração durante o sono).
Dormire® comprimidos não deve ser administrado em crianças, pois as concentrações disponíveis nos comprimidos não permitem a dosagem apropriada para essa população.
Dormire® comprimidos não deve ser administrado junto medicamentos que são potentes inibidores ou indutores de CYP3A (cetoconazol, itraconazol, voriconazol, inibidores de protease de HIV, incluindo formulações reforçadas com ritonavir), e os inibidores da protease do VHC boceprevir e telaprevir (vide item "O que devo saber antes de usar este medicamento? - Interações Medicamentosas").

Fls 3733
Proc. Nº 023/2023
ASS

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Este medicamento contém LACTOSE.

4 . O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Como ocorre com todos os hipnóticos, sedativos e tranquilizantes, o tratamento prolongado pode causar dependência em pacientes predispostos.
Não faça uso de bebidas alcoólicas enquanto estiver em tratamento com **Dormire®** comprimidos, uma vez que o álcool intensifica seu efeito, podendo incluir sedação grave que pode resultar em coma ou morte, depressão respiratória e/ou cardiovascular clinicamente relevante.
Caso tenha doença renal grave, há maior probabilidade de ter reações adversas com uso de **Dormire®**. Seu médico irá dosar **Dormire®** cuidadosamente.

Interações medicamentosas
Dormire® comprimidos pode influenciar ou sofrer influência de outros medicamentos, quando administrados concomitantemente.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Informe ao seu médico se estiver utilizando algum dos medicamentos ou das substâncias mencionadas a seguir, pois podem ocorrer interações entre eles e a substância que faz parte da fórmula de **Dormire®**.

- Medicamentos para pressão ou coração: diltiazem, nitrendipina e verapamil.
- Medicamentos para doenças do sistema nervoso: carbamazepina, fenitoína e nefazodona.
- Antibióticos: azitromicina, eritromicina, rifampicina, teletromicina, roxitromicina, isoniazida e claritromicina.
- Medicamentos para doenças do estômago: cimetidina e ranitidina.
- Antimicóticos (ou antifúngicos) administrados por via oral: cetoconazol, voriconazol, fluconazol, itraconazol e posaconazol.
- Medicamentos que contêm em sua fórmula ciclosporina ou saquinavir ou anticoncepcionais orais.
- Informe também ao seu médico se costuma ingerir bebidas alcoólicas.
- Agentes antirretrovirais: inibidores de protease HIV, como ritonavir, incluindo inibidores da protease reforçados pelo ritonavir, saquinavir e delavirdina, efavirenz.
- Esteroides e moduladores de receptores estrogênicos: gestodeno e raloxifeno.
- Medicamentos para redução de colesterol: atorvastatina.
- Antidepressivos: fluvoxamina.
- Inibidores de tirosina quinase: imatinibe, lapatinibe e idelalisibe.
- Anestésicos intravenosos: propofol
- Inibidores da protease do HCV: boceprevir e telaprevir.
- Medicamentos antieméticos: aprepitanto, netupitanto, casoprepitanto
- Antineoplásicos: mitotano, enzalutamida e vemurafenibe.
- Benzoadipínicos: clobazam

Outros: fentanil intravenoso, bicalutamida, everolimus, ciclosporina, simeprevir, propiverina, berberina, contido também em *Goldenseal*, quercetina, *Panax ginseng*, toranja, *equinacea purpúrea*, *erva de São João*.

Dirigir e operar máquinas
Dormire® comprimidos reduz a atenção, prejudicando atividades como dirigir veículos ou operar máquinas perigosas.
Antes de usar **Dormire®**, você 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 consumir bebidas alcoólicas, é maior a probabilidade de redução da atenção.

Uso na gravidez e durante a amamentação
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-

Fls 3734
Proc. Nº 023/2023
Ass

dentista.

Dormire® comprimidos não deve ser utilizado nos três primeiros meses de gravidez, porque pode causar danos ao feto. Foi sugerido um aumento de malformação congênita associado ao uso de benzodiazepínicos durante o primeiro trimestre da gravidez. Como **Dormire®** comprimidos passa para o leite materno, não deve ser utilizado por mulheres que estejam amamentando.

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.

Até o momento, não há informações de que **Dormire®** comprimidos (maleato de midazolam) possa causar doping.

5 . ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de armazenamento

Dormire® comprimidos revestidos de 15 mg deve ser armazenado em sua embalagem original e mantido em temperatura ambiente, entre 15 e 30ºC, protegido da luz e umidade.

O prazo de validade do produto 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.

Aspectos físicos / Características organolépticas
Os comprimidos revestidos de **Dormire®** possuem formato oblongo, sulcado e de cor azul.

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?

Utilize **Dormire®** comprimidos exatamente como o seu médico prescreveu.
Consulte o seu médico antes de tomar outros medicamentos. Não use nem misture remédios por conta própria.
A dose usual é de um comprimido revestido de 15 mg, que deverá ser deglutido com um pouco de líquido não alcoólico sem mastigar, imediatamente antes de deitar (de preferência já deitado), porque o efeito é muito rápido. **Dormire®** comprimidos pode ser administrado em qualquer horário, desde que você tenha certeza de que poderá dormir sem interrupção durante as sete ou oito horas seguintes.

Uso em pacientes idosos
Pacientes com mais de 60 anos têm maior sensibilidade a **Dormire®** comprimidos que pacientes jovens. O médico deverá iniciar com uma dose menor e observar a reação ao tratamento. Para pacientes idosos e debilitados o médico deve ser sempre consultado sobre a melhor dosagem.

Pacientes com insuficiência hepática
Pacientes com insuficiência hepática grave não devem ser tratados com **Dormire®** (vide "Contraindicações"). Em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada, cuja dose de 7,5 mg não deve ser excedida, Dormire® não poderá ser utilizado pois não é recomendado partir o comprimido revestido de 15 mg, não sendo possível ajustar a dose

Pacientes com insuficiência renal
Em pacientes com insuficiência renal grave, **Dormire®** pode ser acompanhado por sedação mais pronunciada e prolongada, possivelmente incluindo depressão respiratória e cardiovascular clinicamente relevante. **Dormire®** deve, portanto, ser doseado cuidadosamente nesses pacientes e titulado para o efeito desejado. Em pacientes para os quais a

Fls 3735
Proc. Nº 023/2023
Ass.

menor dose deve ser considerada (7,5 mg), Dormire® não poderá ser utilizado pois não é recomendado partir o comprimido revestido de 15 mg, não sendo possível ajustar a dose (vide "Características Farmacológicas").

Pacientes com insuficiência respiratória crônica
Este grupo de pacientes podem ser mais sensíveis aos eventos adversos de **Dormire®**, e uma redução de dose pode ser necessária. Caso seja preciso administrar uma dose de 7,5 mg, Dormire® não poderá ser utilizado pois não é recomendado partir o comprimido revestido de 15 mg, não sendo possível ajustar a dose

Descontinuação do tratamento
Seu médico sabe o momento ideal para terminar o tratamento; no entanto, lembre-se de que **Dormire®** comprimidos não deve ser tomado indefinidamente. Se você utilizar **Dormire®** comprimidos em doses elevadas e interromper o uso repentinamente, seu organismo pode reagir, e, após dois ou três dias sem problema, sintomas que o incomodavam anteriormente podem reaparecer espontaneamente. Não volte a tomar **Dormire®** comprimidos por conta própria, porque essa reação, geralmente, desaparece em dois ou três dias. Para evitar esse tipo de reação, seu médico pode recomendar que você reduza a dose gradualmente durante alguns dias, antes de interromper o tratamento. Novo período de tratamento com **Dormire®** comprimidos pode ser iniciado sempre que houver indicação médica.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Se por algum motivo você se esquecer de tomar **Dormire®**, não tome a dose perdida para recuperá-la. Tome apenas a dose seguinte. Não tome dose dobrada para compensar a que você esqueceu. Em casos de sintomas de abstinência, procure seu médico. Ele tomará as devidas condutas em relação à sua condição clínica (vide "**O que devo saber antes 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?
Dormire® comprimidos é bem tolerado nas doses recomendadas. Os raros efeitos adversos observados ocorrem por causa de seu efeito sedativo, desaparecendo com a redução da dose.
Dormire® comprimidos não deve ser tomado com álcool, porque seu efeito sedativo pode ser intensificado.

Os seguintes efeitos adversos podem ocorrer em associação a **Dormire®** comprimidos:
Sonolência diurna, embotamento emocional (diminuição na habilidade de expressar-se emocionalmente), redução da atenção, confusão mental, fadiga, dor de cabeça, tontura, diminuição do estado de alerta, fraqueza muscular, falta de coordenação dos movimentos ou visão dupla, desorientação, distúrbios emocionais e do humor. Esses fenômenos ocorrem predominantemente no início do tratamento e, em geral, desaparecem com a continuação da administração.
Outros eventos adversos, como distúrbios gastrintestinais (náuseas, vômitos, soluços, constipação intestinal e boca seca), alteração da libido ou reações cutâneas têm sido relatados ocasionalmente. Quando utilizado como prémedicação, este medicamento pode contribuir para sedação pós-operatória.
Reações de hipersensibilidade (reações alérgicas) e angioedema (inchaço da derme) podem ocorrer em indivíduos suscetíveis.
Foram relatadas depressão respiratória e insuficiência cardíaca, incluindo parada cardíaca.

Os seguintes efeitos também foram relatados:

Amnésia
Esquecimento de fatos recentes pode ocorrer em doses terapêuticas, com risco aumentado em doses maiores. Esse efeito pode estar associado a comportamento inadequado.

Depressão

Fls 3736
Proc. Nº 023/2023
Ass

Depressão preexistente pode ser agudizada com o uso de benzodiazepínicos.

Efeitos paradoxais (contraditórios) e psiquiátricos
Efeitos paradoxais, como inquietação, agitação, hiperatividade, nervosismo, ansiedade, irritabilidade, agressividade e, mais raramente, raiva, pesadelos, sonhos anormais, alucinações, comportamento inadequado e outros efeitos comportamentais adversos, podem ocorrer. Nesse caso, o uso do medicamento deve ser descontinuado. A ocorrência desses efeitos é mais provável em pacientes idosos.

Dependência
Como com outros benzodiazepínicos, pode ocorrer dependência com o uso de **Dormire®** comprimidos. O risco é maior para pacientes em uso prolongado e para pacientes com histórico médico de abuso de álcool e/ou drogas. Nesses casos, deve-se adotar um esquema de retirada gradual, evitando-se a interrupção abrupta do tratamento.
Para minimizar o risco de dependência, você deve observar as seguintes recomendações:

- somente utilize **Dormire®** comprimidos quando prescrito por um médico;
- não aumente a dose por conta própria;
- informe ao seu médico caso queira suspender o tratamento;
- seu médico avaliará a necessidade de continuar o tratamento;
- o tratamento prolongado, por mais de duas semanas, com **Dormire®** comprimidos apenas se justifica após cuidadosa reavaliação médica dos riscos e benefícios.

Mesmo em doses terapêuticas pode haver desenvolvimento de dependência: a descontinuação abrupta do tratamento pode resultar em sintomas de abstinência ou rebote, incluindo insônia, alteração de humor, ansiedade e inquietação.

Dependência psicológica pode ocorrer. Abuso tem sido relatado em pacientes com história de abuso de múltiplas drogas.

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.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Sintomas
Os benzodiazepínicos comumente causam sonolência, falta de coordenação dos movimentos voluntários, dificuldade na articulação das palavras, fala de difícil compreensão e movimento lateral rápido dos olhos. Uma superdose de
Dormire® raramente é um risco à vida se o medicamento for administrado sozinho, mas pode resultar na falta de reflexos, parada respiratória, queda da pressão arterial, 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 para pacientes com doença respiratória prévia. Os benzodiazepínicos aumentam os efeitos de outros depressores do sistema nervoso central, incluindo álcool.

Conduta
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 os efeitos cardiorrespiratórios ou para os efeitos no sistema nervoso central.
Caso **Dormire®** tenha sido administrado por via oral, deve-se evitar a absorção adicional por meio de um método apropriado, por exemplo, tratamento com carvão ativado por período de uma ou duas horas. Se o carvão ativado

Fls 3737
Proc. Nº 023/2023
Ass

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, um antagonista benzodiazepínico, que deve ser administrado sob rigorosas condições de monitoramento. O flumazenil tem meia-vida curta (cerca de uma hora). Portanto, os pacientes que estiverem sob uso de flumazenil podem necessitar de monitoramento, quando seus efeitos diminuírem.
O flumazenil deve ser utilizado com extrema cautela na presença de drogas que reduzem o limiar de convulsão (por exemplo, antidepressivos tricíclicos). Consultar a bula do flumazenil para informações adicionais sobre o uso correto desse medicamento.
Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III -DIZERES LEGAIS
Reg. MS Nº 1.0298.0143
Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº10.446

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
O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA

RM_0143_06

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 3738
Proc. Nº 023/2023
Ass

DORMIRE®
(cloridrato de midazolam)

Solução injetável
1 mg/mL e 5 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PACIENTE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

3739
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Dormire®
cloridrato de midazolam

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

Benzodiazepínico de curta ação para pré-medicação, sedação, indução e manutenção da anestesia. Agente indutor do sono.

APRESENTAÇÕES
Solução injetável para uso em infusão intravenosa, injeção intravenosa e intramuscular e administração retal.

Solução injetável de 5 mg/mL de cloridrato de midazolam em embalagens contendo 10 ampolas de 3 mL.
Solução injetável de 5 mg/mL de cloridrato de midazolam em embalagens contendo 10 e/ou 50 ampolas de 10 mL.
Solução injetável de 1 mg/mL de cloridrato de midazolam em embalagens contendo 10 ampolas de 5 mL.

VIA INTRAVENOSA / INTRAMUSCULAR / RETAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução injetável de 1mg/mL contém:
cloridrato de midazolam..... 1,11195 mg*
*equivalente a 1 mg de midazolam.
veículo estéril q.s.p. 1mL
Excipientes: cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis

Cada mL da solução injetável 5 mg/mL de contém:
cloridrato de midazolam.....5, 55975 mg*
*equivalente a 5 mg de midazolam.
veículo estéril q.s.p. .....1 mL
Excipientes: cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE
Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações a seguir. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, por favor, informe ao seu médico.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Dormire® injetável só deve ser utilizado quando prescrito por seu médico.
Dormire® injetável é indicado para induzir o sono em pacientes adultos, pediátricos, incluindo recém-nascidos, sendo utilizado exclusivamente em ambiente hospitalar como sedativo antes e durante procedimentos diagnósticos ou terapêuticos com ou sem anestesia local, como pré-medicação antes da indução da anestesia para procedimentos cirúrgicos em adultos e como sedativo em pessoas internadas em unidades de terapia intensiva.

Fls 3740
Proc. Nº 023/2023
Ass

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Dormire® injetável pertence a um grupo de medicamentos chamado benzodiazepinas.

Dormire® injetável apresenta efeito hipnótico e sedativo muito rápido, de grande intensidade. Também exerce efeito contra ansiedade e convulsões e é relaxante muscular. Após injeção intramuscular ou intravenosa, o paciente não se recorda de eventos que ocorreram durante o período de atividade máxima do medicamento, de curta duração. Fato útil quando o produto é usado antes da anestesia em cirurgias. O início da ação de midazolam ocorre em, aproximadamente, dois minutos após a injeção intravenosa. O efeito máximo é obtido entre cinco a dez minutos.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Dormire® injetável não deve ser utilizado por qualquer pessoa com alergia conhecida a benzodiazepínicos ou a qualquer substância da fórmula do produto.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Como ocorre com todos os hipnóticos, sedativos e tranquilizantes, o tratamento prolongado pode causar dependência em pacientes predispostos.

Não faça uso de bebidas alcoólicas enquanto estiver em tratamento com **Dormire®** injetável, uma vez que o álcool intensifica seu efeito, podendo incluir sedação grave que pode resultar em coma ou morte, depressão respiratória e/ou cardiovascular clinicamente relevante.

Benzodiazepínicos não são recomendados como tratamento principal de transtornos psicóticos.

Dormire® injetável deve ser usado somente em ambiente hospitalar, pois pode causar, embora raramente, reações adversas cardíacas e respiratórias graves. Essas reações incluem depressão respiratória, parada respiratória e/ou parada cardíaca.

Midazolam é um sedativo potente e precisa ser aplicado lentamente. A dose deve ser individualizada, para se atingir a sedação adequada de acordo com a necessidade clínica, a idade e o uso de medicação concomitante.

A ocorrência de tais incidentes com risco à vida é mais provável em adultos acima de 60 anos, naqueles com insuficiência respiratória preexistente, insuficiência hepática ou comprometimento do funcionamento do coração e em pacientes pediátricos com instabilidade cardiovascular, particularmente quando a injeção é administrada muito rapidamente ou em uma dose alta. Os pacientes de alto risco precisam de doses menores e devem ser monitorados continuamente.

Dormire® injetável deve ser utilizado com extrema cautela se você apresentar a síndrome de apneia do sono.

Benzodiazepínicos devem ser administrados com extrema cautela a pacientes com história de abuso de álcool ou drogas.

Caso tenha doença renal grave, há maior probabilidade de ter reações adversas com uso de **Dormire®**. Seu médico irá dosar **Dormire®** cuidadosamente.

Após a administração de **Dormire®**, os pacientes devem receber alta hospitalar ou do consultório de procedimento, apenas quando autorizados pelo médico e se acompanhados por um atendente. Recomenda -se que o paciente esteja acompanhado ao retornar para casa após a alta.

Interações medicamentosas

Dormire® injetável pode influenciar ou sofrer influência de outros medicamentos, quando administrados concomitantemente.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Informe ao seu médico se estiver utilizando algum dos medicamentos ou das substâncias mencionadas a seguir, pois podem ocorrer interações entre eles e a substância que faz parte da fórmula de **Dormire®**.

- Medicamentos para a pressão ou coração: diltiazem, nitrendipina e verapamil.
- Medicamentos para doenças do sistema nervoso: carbamazepina, fenitoína e nefazondona.
- Antibióticos: azitromicina, eritromicina, rifampicina, teletromicina, roxitromicina, isoniazida e claritromicina.
- Medicamentos para doenças do estômago: cimetidina e ranitidina.
- Antimicóticos (antifúngicos) administrados por via oral: cetoconazol, voriconazol, fluconazol, itraconazol e

Fls 3741
Proc. Nº 023/2022
Ass.

posaconazol.
- Medicamentos que contêm em sua fórmula ciclosporina ou saquinavir ou anticoncepcionais orais.
- Informe também ao seu médico se você costuma ingerir bebidas alcoólicas.
- Agentes antirretrovirais: inibidores de protease HIV, como ritonavir, incluindo inibidores da protease reforçados pelo ritonavir, saquinavir e delavirdina, efavirenz.
- Esteroides e moduladores de receptores estrogênicos: gestodeno e raloxifeno.
- Medicamentos para redução de colesterol: atorvastatina.
- Antidepressivos: fluvoxamina.
- Inibidores de tirosina quinase: imatinibe, lapatinibe e idelalisibe.
- Inibidores da protease do HCV: boceprevir e telaprevir.
- Anestesia intravenosa: propofol.
- Medicamentos antieméticos: aprepitanto, netupitanto, casoprepitanto
- Inibidores de agregaração plaquetária: ticagrelor
- Antineoplásicos: mitotano, enzalutamida e vemurafenibe.
- Benzoadipinicos: clobazam
- Antiepiléptico: ácido valproico

Outras interações: fentanil intravenoso, bicalutamida, everolimus, ciclosporina, simeprevir, propiverina, berberina, contido também em *Goldenseal*, quercetina, *Panax ginseng*, toranja, *equinacea purpúrea* e *erva de São João*.

Dirigir e 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 **Dormire®**, você 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 consumir bebidas alcoólicas, é maior a probabilidade de redução da atenção.

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

Dormire® injetável não deve ser utilizado nos três primeiros meses de gravidez porque pode causar danos ao feto. Foi sugerido um aumento de malformação congênita associado ao uso de benzodiazepínicos durante o primeiro trimestre da gravidez. Mulheres que estejam amamentando devem interromper o aleitamento durante 24 horas após a administração de **Dormire®** injetável.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Até o momento, não há informações de que midazolam injetável possa causar *doping*.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
Cuidados de armazenamento
Dormire® injetável deve ser armazenado em sua embalagem original e conservado em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegido da luz. As ampolas de **Dormire®** 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, impressa na embalagem.

O profissional da saúde saberá como armazenar o medicamento depois de aberto.

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.

Fls 3742
Proc. Nº 025/2020
Ass

Aspectos físicos / Características organolépticas
Dormire® injetável é apresentado em ampolas de vidro âmbar, solução límpida, essencialmente livre de partículas visíveis, incolor a levemente amarelada.

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 de crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
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.

O profissional da saúde saberá como preparar o medicamento.

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

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Seu médico saberá quando deverá ser aplicada a próxima dose de **Dormire®** injetável.

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?
Os seguintes efeitos adversos têm sido relatados com **Dormire®** injetável:

Distúrbios do sistema imune: reações de hipersensibilidade (alergia) generalizada [reações de pele, reações cardiovasculares, broncoespasmo (chiado com falta de ar)], angioedema (inchaço da derme) e choque anafilático (reação grave, com choque e falta de ar).

Distúrbios psiquiátricos: estado de confusão, desorientação, distúrbios emocionais e do humor e mudanças na libido. Reações paradoxais (contrárias ao desejado), tais como inquietação, agitação, irritabilidade, movimentos involuntários (incluindo movimentos tipo convulsão epiléptica e tremor muscular), hiperatividade (se mexer demais), nervosismo, hostilidade, raiva, agressividade, ansiedade, pesadelos, sonhos anormais, alucinações, psicose, comportamento inadequado e outros efeitos comportamentais adversos, excitação e agressão paradoxal (em vez de ficar sedado, o paciente fica mais agitado ainda) foram relatados, particularmente, em crianças e idosos.

Dependência: o uso de **Dormire®**, mesmo em doses recomendadas, 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 politoxicodependência.

Distúrbios do sistema nervoso: sedação prolongada, redução da atenção, cefaleia (dor de cabeça), tontura, ataxia (perda de coordenação dos movimentos musculares voluntários), sedação pós-operatória, amnésia anterógrada (incapacidade de lembrar eventos depois da administração do medicamento) cuja duração é diretamente relacionada com a dose. A amnésia anterógrada pode ainda estar presente no fim do procedimento e, em casos isolados, amnésia prolongada tem sido relatada.
Foram relatadas convulsões em lactentes prematuros e neonatos.

Fls 3743
Proc. Nº 023/2023
Ass

Distúrbios cardíacos: eventos adversos cardiorrespiratórios graves têm ocorrido em raras ocasiões. Esses eventos incluem parada cardíaca, hipotensão (pressão baixa), bradicardia (diminuição dos batimentos cardíacos) e efeitos vasodilatadores (aumento do calibre dos vasos sanguíneos, o que pode abaixar a pressão arterial em demasia). 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 é administrada dose elevada (vide "O que devo saber antes de usar este medicamento?").

Distúrbios respiratórios: eventos adversos cardiorrespiratórios graves têm ocorrido em raras ocasiões. Esses eventos incluem depressão respiratória, apneia (suspensão voluntária ou involuntária da respiração), parada respiratória, dispneia (falta de ar) e laringoespasmo (obstrução da respiração pelas vias aéreas superiores, por causa da contração dos músculos da laringe). 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 é administrada dose elevada (vide "O que devo saber antes de usar este medicamento?").

Distúrbios do sistema gastrintestinal: náusea, vômito, constipação intestinal e boca seca.

Distúrbios da pele e anexos: erupção cutânea (erupção na pele, de aspecto avermelhado), urticária (lesões avermelhadas, salientes e com coceira, que mudam de lugar) e prurido (coceira).

Reações locais e gerais: eritema (vermelhidão) e dor no local da injeção, tromboflebite (inflamação da veia com formação de coágulo) e trombose (formação de coágulo de sangue no interior de um vaso sanguíneo).

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.

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 ao Consumidor (SAC).

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Sintomas

Os benzodiazepínicos normalmente causam sonolência, ataxia (perda de coordenação dos movimentos musculares voluntários), disartria (dificuldade em articular as palavras) e nistagmo (movimentos oculares oscilatórios, rítmicos e repetitivos). Uma superdose de **Dormire®** raramente é um risco à vida se o medicamento for administrado isoladamente, mas pode resultar em arreflexia (ausência de reflexos), apneia (suspensão voluntária ou involuntária da respiração), hipotensão (pressão anormalmente baixa), depressão cardiorrespiratória e, em raros casos, coma. Se ocorrer coma, esta normalmente dura por 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 álcool.

Conduta

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 os efeitos cardiorrespiratórios ou efeitos no sistema nervoso central.
Caso **Dormire®** tenha sido administrado por via oral, deve-se evitar a absorção adicional por meio de um método apropriado, como tratamento com carvão ativado por período de uma a duas horas. Se o carvão ativado for usado, é

Fls 3744
Proc. Nº 023/2020
Ass

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, um antagonista benzodiazepínico, que deve ser administrado sob rigorosas condições de monitoramento. O flumazenil tem meia-vida curta (cerca de uma hora). Portanto, os pacientes que estiverem sob uso de flumazenil podem necessitar de monitoramento depois que seus efeitos diminuírem.
O flumazenil deve ser utilizado com extrema cautela na presença de drogas que reduzem o limiar de convulsão (por exemplo, antidepressivos tricíclicos). Consultar a bula do flumazenil para informações adicionais sobre o uso correto desse medicamento.

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

III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS Nº 1.0298.0143

Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº10.446

Registrado por:
CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP
CNPJ 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

Fabricado por:
Cristália - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo – SP

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
11/06/2021	------	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	I -IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO (APRESENTAÇÕES)	VP/VPS	5 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 10 ML
11/03/2021	0957925/21-7	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	9. Reações Adversas (VigiMed)	VPS	15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10 1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML
06/07/2020	2170199/20-7	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	VP 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 8 . POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10
23/06/2020	1996330/20-1	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO (APRESENTAÇÕES) VP 6 - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 8 - POSOLOGIA E MODO DE USAR 9 - REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10 1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML
12/07/2019	0616701/19-2	10450 – SIMILAR– Notificação	------	------	------	------	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP VPS	5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 10 ML 1 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 10 ML

Fls 3745
Proc. Nº 025/2023
Ass.

		deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12							1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML 15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10
02/07/2019	0579848/19-5	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	VPS: - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS VP: - I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP VPS	5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 3 ML 1 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 10 ML 1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML 15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10
21/02/2019	0165212/19-5	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	VPS: I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS VP: I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP VPS	5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 3 ML 1 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 10 ML 1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML 15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10
							8. QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?		
31/10/2018	1049233/18-0	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/06/2016	1877252/16-8	Alteração de local de fabricação do medicamento de liberação convencional	01/10/2018	III – DIZERES LEGAIS	VP VPS	5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 3 ML 1 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 10 ML 1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML
21/08/2018	0825148/18-7	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/08/2012	0636352/12-1	10206 – SIMILAR - Alteração maior de excipiente	09/07/2018	I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP VPS	15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10
15/12/2017	2290800/17-5	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de	------	------	------	------	VPS: 5. ADVERTENCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS VP:	VP VPS	5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 3 ML 1 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 10 ML 1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML

Fls 3746
Proc Nº 0234/2022
Ass

		Texto de Bula – RDC 60/12					8. QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?		5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML 15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10
31/07/2017	1596346/17-2	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML
19/07/2017	1499232/17-9	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	I- Identificação do Medicamento	VP VPS	1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML
08/06/2017	1134946/17-8	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	I- Identificação do Medicamento	VPS	5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 3 ML 1 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 10 ML 1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML
18/05/2017	0929264171	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	VPS: Características Farmacológicas Contraindicações Adivertencias e Precauções Interações Medicamentosas Posologia e modo de usar Reações Adversas VP: Como este medicamento funciona? Quando não devo usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP VPS	5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 3 ML 1 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 10 ML 1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML 15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10
09/12/2016	2582949/16-1	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	I- Identificação do medicamento 5- Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP/VPS	15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10

Fls 3747
Proc. Nº 0242023
Ass.

04/07/2016	2026139/16-0	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	8- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 3 ML 1 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 10 ML 1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML 15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10
06/03/2014	0162121/14-1	10457 – SIMILAR– Notificação de Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Dormonid® (Roche), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em06/09/2013	VP/VPS	5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 3 ML 1 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 10 ML 1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML 15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10

Fls 3748
Proc. Nº 023/2023
Ass

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

3749
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Dormire®
cloridrato de midazolam

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Solução
2 mg/mL

BULA PARA O PACIENTE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 3750
Proc. Nº 023/2023
Ass

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
DORMIRE®
cloridrato de midazolam

APRESENTAÇÕES
Embalagens contendo12 frascos com 10 mL de solução acompanhados de 12 dosadores oralpack.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES

Composição:
Cada mL da solução contém:
cloridrato de midazolam..... 2,2239 mg*
* equivalente a 2,0 mg de midazolam
veículo q.s.p. ..... 1 mL
Excipientes: sorbitol, glicerol, ácido cítrico, citrato de sódio, benzoato de sódio, sucralose, edetato de sódio, corante vermelho ponceau XR4, aroma de morango, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água purificada.

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Dormire® solução é indicado para uso em pacientes adultos e pediátricos acima de 6 meses de idade como sedativo, ansiolítico e para produção de amnésia antes de procedimentos de diagnósticos, terapêuticos ou endoscópicos, ou antes de indução de anestesia.

O Dormire® solução é indicado para uso somente em ambiente hospitalar ou ambulatorial e não para uso crônico ou domiciliar (ver item "5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

O midazolam é associado com alta incidência de diminuição completa ou parcial de memória pelas horas subsequentes.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
O midazolam é o composto ativo de Dormire® solução e faz parte de uma classe de medicamentos chamados benzodiazepínicos. Ele age no sistema nervoso central para causar sonolência, relaxamento muscular, perda de memória em curto prazo, e para reduzir a ansiedade antes de procedimentos médicos ou cirúrgicos, sendo, portanto, indicado para uso somente em ambiente hospitalar ou ambulatorial.

O flumazenil reverte prontamente a ação do midazolam.

Farmacocinética
O midazolam é rapidamente absorvido após administração oral, com as concentrações plasmáticas máximas de uma dose ocorrendo dentro de 20 a 50 minutos.

Em pacientes adultos e pediátricos com idade superior a um ano, a ligação do midazolam às proteínas plasmáticas, principalmente a albumina, é de aproximadamente 97%. O volume de distribuição de midazolam varia de 1 a 2,5 L/kg e pode aumentar em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal crônica, ou em pacientes obesos.

O midazolam é metabolizado principalmente no fígado e no intestino pela isoenzima CYP3A4. A meia-vida de eliminação média varia de 2,2 a 6,8 horas após doses orais unitárias de 0,25, 0,5 e 1 mg/kg de midazolam solução oral.

Estudos sugerem uma variabilidade interindividual na farmacocinética do fármaco em crianças, podendo estar relacionada às distintas faixas etárias, o que torna necessária a individualização das doses.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
O Dormire® solução é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao fármaco ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

Fls 3751
Proc. Nº 023/2022
Ass

Os benzodiazepínicos são contraindicados para pacientes com glaucoma de ângulo estreito. Os benzodiazepínicos podem ser usados em pacientes com glaucoma de ângulo aberto, somente se estiverem recebendo terapia apropriada.

Este medicamento é contra-indicado para o uso em pacientes com glaucoma de ângulo estreito e com hipersensibilidade aos componentes da fórmula do Dormire® solução.

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 meses.

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

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Dormire® solução só deve ser administrado em hospitais ou ambulatórios, incluindo-se consultórios médicos e odontológicos, que possam realizar a monitorização contínua da função respiratória e cardíaca durante o procedimento e período de recuperação. O Dormire® solução nunca deve ser utilizado sem a individualização das doses.

Os pacientes devem ser continuamente monitorizados e observados por um profissional da saúde em relação aos sinais precoces de hipoventilação, obstrução das vias aéreas ou apneia, através de meios de detecção como a oximetria de pulso. Estas complicações podem progredir para hipóxia e/ou parada cardíaca a não ser que medidas efetivas sejam adotadas imediatamente.

Deve haver disponibilidade imediata de oxigênio, medicamentos para ressuscitação, o agente reversor específico flumazenil e equipamentos de ventilação e intubação, adequados para a idade e tamanho do paciente, assim como pessoal treinado e habilitado no seu uso.

Uso concomitante com inibidores ou indutores da isoenzima CYP3A4
A profundidade e duração dos efeitos do Dormire® solução são alteradas quando este é usado concomitantemente a inibidores ou indutores da isoenzima CYP3A4. Devido ao potencial para intensificar e prolongar a sedação e a depressão respiratória, Dormire® somente deverá ser coadministrado a cetoconazol, itraconazol e saquinavir se for absolutamente necessário e com equipamento apropriado e pessoal disponível para controle de insuficiência respiratória.
Pacientes que utilizam inibidores da CYP3A4 devem ser tratados com a menor dose recomendada de Dormire® solução e o médico deve esperar um efeito mais intenso e prolongado do medicamento.

Reações adversas respiratórias e uso concomitante com depressores do SNC
Pacientes com alterações do aparelho respiratório, doença cardíaca congênita cianótica, sepse ou doença pulmonar grave estão mais propensos a reações respiratórias.
Ocorreram reações adversas respiratórias sérias após a administração de midazolam oral, mais frequentemente quando este foi utilizado junto a outros depressores do Sistema Nervoso Central (SNC), como barbitúricos, álcool, narcóticos, agonistas opioides, sedativos e anestésicos. Esses eventos incluem: hipoventilação, depressão respiratória, obstrução das vias aéreas, dessaturação de oxigênio e hipóxia, apneia e, raramente, parada respiratória e/ou cardíaca.
Os pacientes pediátricos com maior risco cirúrgico podem necessitar de doses menores, mesmo sem a coadministração de medicamentos depressores do SNC. Pacientes pediátricos com comprometimento cardíaco ou respiratório podem ser mais sensíveis ao efeito depressor respiratório do Dormire®. Os pacientes pediátricos em procedimentos envolvendo as vias aéreas superiores, tais como endoscopia superior ou cuidados odontológicos, são particularmente vulneráveis a episódios de dessaturação e hipoventilação, devido à obstrução parcial das vias aéreas.
A eficácia e segurança de midazolam estão relacionadas com a dose administrada ao paciente, seu estado clínico e o uso de medicamentos concomitantes capazes de deprimir o SNC. Os efeitos esperados podem variar de sedação moderada a níveis profundos de sedação com perda potencial dos reflexos protetores, particularmente quando coadministrado com depressores do SNC. Recomenda-se vigilância para detecção precoce dos eventos acima.

Reações paradoxais
Reações como agitação, movimentos involuntários (incluindo movimentos tônicos/clônicos e tremor muscular), hiperatividade e combatividade foram descritas para pacientes adultos e pediátricos. Assim, deve ser considerada a possibilidade de reações paradoxais. Se essas reações ocorrerem, a resposta a cada dose administrada de Dormire® solução e todos os outros medicamentos, incluindo-se os anestésicos locais, deve ser avaliada antes do procedimento. Foi relatada a reversão dessas respostas, com o uso de flumazenil, tanto em pacientes adultos como em pediátricos.

Fls 3752
Proc. Nº 023/2023
Ass

Amnésia

Dormire® solução causa amnésia (efeito frequentemente desejável antes e durante procedimentos cirúrgicos) usualmente nas primeiras horas após a ingestão do medicamento. Antes de administração de Dormire®, os pacientes devem se assegurar que poderão ter um período ininterrupto de sono de sete a oito horas. A diminuição parcial ou completa da memória após o uso de midazolam oral em procedimentos cirúrgicos tem sido demonstrada em vários estudos. A amnésia após o procedimento cirúrgico foi maior quando o midazolam oral foi usado como pré-medicação, do que com o placebo, sendo este fenômeno geralmente considerado um benefício. Em um estudo, 69% dos pacientes que usaram midazolam, não se lembraram da colocação da máscara, contra 6% dos pacientes do grupo placebo.

Dependência e Abuso

Dormire® solução não é indicado para uso crônico.

Os benzodiazepínicos podem causar dependência física, resultando em sintomas de abstinência nos pacientes que fazem a descontinuação abrupta do fármaco. Entre os sintomas de abstinência que ocorrem em pacientes pediátricos estão: distensão abdominal, náusea, vômito e taquicardia.

Carcinogênese, Mutagênese e Diminuição de Fertilidade

Carcinogênese

Ao administrar midazolam em camundongos fêmeas (10 vezes a dose oral mais alta de 1,0 mg/kg, para paciente pediátrico, em base de mg/m²) por um período de 2 anos, houve um aumento significativo na incidência de tumores hepáticos. Em dose alta (19 vezes a dose pediátrica) em ratos machos, houve um aumento pequeno, mas estatisticamente significativo de tumores benignos de células foliculares tireoidianas.

Mutagênese

O midazolam não teve atividade mutagênica em *Salmonella typhimurium* (5 cepas bacterianas), nas células de pulmão de hamster Chinês (V79), linfócitos humanos ou em ensaio de micronúcleo realizado em camundongo.

Diminuição de Fertilidade

O estudo de reprodução em ratos machos e fêmeas não mostrou qualquer diminuição de fertilidade nas doses de até 16 mg/kg/ dia por via oral (3 vezes a dose humana de 1,0 mg/kg, em base de mg/m²).

Populações Especiais

Pacientes com disfunção hepática

A farmacocinética do midazolam é alterada pela doença hepática crônica. Midazolam deverá ser titulado para o efeito desejado em pacientes com doença hepática crônica.

Pacientes com doença cardíaca

Após administração oral de 7,5 mg de midazolam oral a pacientes adultos com insuficiência cardíaca congestiva, a meia-vida do midazolam foi 43% mais alta do que nos indivíduos controle. Um estudo sugere que a hipercarbia (aumento da concentração de CO_2) ou hipóxia (diminuição da concentração de oxigênio) após a pré-medicação com midazolam oral pode colocar em risco crianças com doença cardíaca congênita e hipertensão pulmonar, embora não se conheçam relatos de crises hipertensivas pulmonares desencadeadas pela pré-medicação.

Idosos

A segurança e a eficácia deste medicamento em pacientes idosos não foram completamente estudadas. Portanto, não existem dados disponíveis do regime de doses. Em um estudo em indivíduos idosos administrando-se 7,5 mg de midazolam como pré-medicação, antes da anestesia geral, notou-se 60% de incidência de hipoxemia (pO2 < 90% por mais que 30 segundos) em algum momento durante o procedimento cirúrgico, contra 15% do grupo não pré-medicado. Até que mais informações estejam disponíveis, recomenda-se que este medicamento não seja utilizado por pacientes idosos.

Gravidez - Categoria de risco D

Embora Dormire® solução não tenha sido estudado em pacientes grávidas, alguns estudos mostraram um aumento no risco de malformação congênita, associado ao uso de fármacos benzodiazepínicos, como o diazepam e o

Fls 3753
Proc. Nº 025/2022
Ass

clordiazepóxido. Se o medicamento for usado durante a gravidez a paciente deve ser informada do perigo potencial para o feto.

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

Trabalho de Parto e Parto
São encontrados em humanos, níveis séricos mensuráveis de midazolam no sangue venoso materno, sangue venoso e arterial do cordão umbilical e no fluido amniótico, indicando a passagem do fármaco para a placenta.
O uso do Dormire® solução em obstetrícia não foi avaliado em estudos clínicos. Pelo fato de o midazolam ser transferido para a placenta e porque outros benzodiazepínicos que foram administrados nas últimas semanas de gravidez provocaram depressão no sistema nervoso central de recém-nascidos, o Dormire® solução não é recomendado para o uso obstétrico.

Lactação

O midazolam é excretado no leite humano, portanto, Dormire® deve ser administrado com cautela a lactantes.

Uso em Prematuros e Recém-Nascidos
O Dormire® solução não foi estudado em pacientes pediátricos com menos de 6 meses, sendo contraindicado nesta população.

Efeito na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas
A decisão de quando o paciente poderá novamente empenhar-se em atividades que requerem atenção, como operar máquinas perigosas ou dirigir veículos, deve ser individualizada. Testes grosseiros de recuperação dos efeitos do Dormire® solução não devem ser confiáveis para prever o tempo de reação sob estresse.

Recomenda-se que nenhum paciente opere máquinas perigosas ou dirija veículos, até que os efeitos do fármaco como a sonolência, tenham desaparecido ou mesmo até um dia inteiro após a cirurgia e anestesia.

Interações Medicamentosas

Inibidores de Isoenzimas CYP3A4
O midazolam oral deverá ser administrado com cautela a pacientes tratados com fármacos conhecidamente inibidores do sistema enzimático citocromo P450 3A4 (por exemplo: alguns fármacos da classe dos antimicóticos azólicos, inibidores da protease, antagonista do canal de cálcio e antibióticos macrolídeos). Fármacos como a eritromicina, diltiazem, verapamil, cetoconazol, fluconazol, itraconazol, ritonavir e nelfinavir podem resultar em sedação aumentada e prolongada quando administrados concomitantemente com midazolam.

Indutores de Isoenzimas CYP3A4
Estudos em adultos demonstraram que os indutores do citocromo P450, tais como a rifampicina, carbamazepina e fenitoína induzem o metabolismo e causam um decréscimo acentuado no Cmax e na ASC do midazolam oral. Embora estudos clínicos não tenham sido realizados especificamente com fenobarbital, espera-se efeitos similares nos parâmetros farmacocinéticos do midazolam. Deve-se ter cautela quando Dormire® solução for administrado a pacientes recebendo estes medicamentos, levando em consideração o ajuste de doses.

Depressores do Sistema Nervoso Central
Foi relatado um caso de sedação inadequada com hidrato de cloral e depois com midazolam oral, devido à possível interação com metilfenidato administrado cronicamente à uma criança de 2 anos de idade com história de Síndrome de Williams. A dificuldade em atingir uma sedação adequada, pode ter sido o resultado da absorção diminuída dos sedativos, devido aos efeitos gastrintestinais e estimulantes do metilfenidato.
O efeito sedativo do Dormire® solução é acentuado pela administração concomitante de medicamentos depressores do sistema nervoso central, particularmente os opioides (por exemplo: morfina, meperidina e fentanila), propofol, cetamina, óxido nitroso, secobarbital e droperidol. Consequentemente, a dose de Dormire® solução deve ser ajustada de acordo com o tipo e a quantidade de medicamentos concomitantemente administrados e a resposta clínica desejada.
Não foram observadas interações significativas com pré-medicações comuns (tais como atropina, escopolamina, glicopirrolato, diazepam, hidroxizina e outros relaxantes musculares) ou anestésicos locais, bem como azitromicina, magnésio, nitrendipino e terbinafina.

Fls 3754
Proc. Nº 023/2023
Ass

Alterações de Exames Laboratoriais
Midazolam não demonstrou interferir com os resultados obtidos em testes de laboratório clínico.

Interações com Álcool
O álcool tem seu efeito aumentado quando consumido com benzodiazepínicos, portanto, deve-se ter cautela na ingestão simultânea de álcool durante o tratamento com midazolam.

Interação Alimentar
Dormire® solução não deverá ser ingerido com sucos de frutas cítricas, particularmente *grapefruit* (toranja).

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento, especialmente medicamentos para pressão arterial e antibióticos, incluindo medicamentos sem prescrição médica.

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?
Dormire solução deve ser conservado à temperatura ambiente (entre 15 ºC e 30ºC), protegido da luz.

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 embalegem.

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

Características físicas e organolépticas
A solução oral é apresentada, límpida, isenta de partículas estranhas, de coloração vermelha e sabor de morango.

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 utiliza-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Dormire® solução não é indicado para uso crônico ou para administração por vias diferentes da recomendada .
Dormire® solução não deve ser utilizado sem a individualização das doses.

Monitoramento
Dormire® solução somente deve ser usado em ambientes hospitalares e ambulatoriais incluindo-se consultórios médicos e odontológicos que possam fornecer monitoramento das funções cardíaca e respiratória, por profissionais especificamente treinados no uso de anestésicos e no controle efetivo dos efeitos respiratórios dos anestésicos, incluindo-se a ressuscitação cardíaca e respiratória do grupo etário em tratamento. Deve ser assegurada a disponibilidade imediata de medicamentos para ressuscitação e equipamentos apropriados de ventilação e intubação adequados para idade e tamanho do paciente, bolsa/válvula/máscara e de pessoal treinado e habilitado no seu uso (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"). Recomenda-se que o flumazenil esteja imediatamente disponível). Deve-se monitorizar continuamente as funções cardíaca e respiratória do paciente durante o procedimento e recuperação.

A eficácia e a segurança de Dormire® solução são relacionadas às doses administradas, estado clínico individual de cada paciente e o uso concomitante de outros medicamentos (ver item "6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS"). Efeitos antecipados podem variar de sedação leve a níveis profundos de sedação com a perda potencial dos reflexos protetores.

Posologia
Considerar protocolos clínicos e preparo adequado para sedação.

Fls 3755
Proc. Nº 023/2023
Ass

O Dormire® solução é indicado como dose única. Em geral, recomenda-se que a dose seja individualizada e modificada, baseando-se na idade do paciente, nível de ansiedade e necessidade médica.

Pacientes pediátricos de 6 meses a 16 anos de idade: 0,25 - 0,50 mg/kg em dose única, dependendo do estado clínico e efeito desejado (máximo de 20 mg).

Pacientes pediátricos mais novos (6 meses a 6 anos de idade) e menos cooperativos podem exigir doses superiores à habitual, de até 1 mg/kg (máximo 20 mg), e podem necessitar de monitoramento restrito.

Uma dose de 0,25 mg/kg pode ser suficiente para pacientes mais velhos (6 a 16 anos) ou cooperativos, especialmente se a intensidade antecipada e a duração da sedação for menos crítica.

Para todos os pacientes pediátricos, a dose de 0,25 mg/kg deverá ser considerada, quando o Dormire® solução for administrado em pacientes com comprometimento cardíaco ou respiratório, outros pacientes com maior risco cirúrgico, e pacientes que receberam, concomitantemente, narcóticos ou outros depressores do sistema nervoso central.

Em pacientes pediátricos obesos, a dose deverá ser calculada baseando-se no peso corpóreo ideal.

Modo de Usar

Inserção do adaptador do frasco
1.Separe o frasco a ser utilizado e um envelope contendo dosador oral e adaptador.
2.Remova a tampa do frasco.
3.Encaixe o adaptador no gargalo do frasco.

Uso do dosador oral
1.Remova a tampa do dosador.
2.Insira a ponta do dosador firmemente na abertura do adaptador.
3.Vire o conjunto inteiro (frasco e dosador) de cabeça para baixo.
4.Puxe o êmbolo do dosador até que a quantidade desejada de medicamento seja alcançada.
5.Retorne o conjunto para a posição original e retire cuidadosamente o dosador do frasco.
6.A medicação poderá ser administrada diretamente do dosador ou ser transferida para um copo antes da dispensação.
7.Não misture Dormire® solução com nenhum outro líquido antes da dispensação.

Obs.: Se a quantidade de Dormire® solução a ser administrada for superior a 5 mL, repita o procedimento retirando do frasco a dose complementar de medicação.

Importante: Utilizar a seringa dosadora para retirar a quantidade necessária para cada paciente. Transferir o conteúdo da seringa dosadora para uma colher ou copo para a administração ao paciente. Lavar cuidadosamente a seringa dosadora com água corrente para a próxima utilização. Caso dispensar a medicação diretamente com a seringa dosadora, inutilizá-la após o uso.

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

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

Uma vez que este medicamento é administrado por um profissional da saúde em ambiente hospitalar ou ambulatorial não deverá ocorrer esquecimento do seu uso. Este medicamento é utilizado sob demanda (necessidade do paciente) de acordo com critério clínico.

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

8. QUAIS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Reação comum (>1/10): Náusea, vômito, sonolência excessiva, sonolência, dessaturação.

Fls 3756
Proc. Nº 023/2023
Ass

Reações adversas com frequências desconhecidas:

- Sem informações detalhadas: Eletroencefalograma anormal, comprometimento da cognição, movimentos involuntários, sintomas de abstinência que incluem distensão abdominal, náuseas, vômitos e taquicardia.

- Ocorrências: urticária, rash.

- Estudos clínicos: Comportamento anormal (pesadelos, falta de apetite, ansiedade, negativismo e enurese), transtornos psicóticos, depressão respiratória, retirada induzida de Midazolam pode ser a causa do início das convulsões em pacientes de unidade de terapia intensiva.

Reações adversas graves: Parada cardíaca (geralmente em combinação com fármacos depressores do SNC (Sistema Nervoso Central), movimentos involuntários, dessaturação (sangue), parada respiratória, depressão respiratória.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento.

Informe a empresa sobre o aparecimento de reações indesejáveis e problemas com este medicamento, entrando em contato através do Sistema de Atendimento ao Consumidor (SAC)

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?

As manifestações relatadas de superdose com Dormire® são similares àquelas observadas com outros benzodiazepínicos, incluindo sintomas como sedação, sonolência, confusão, depressão respiratória, coordenação prejudicada, reflexos diminuídos, coma e efeitos deletérios nos sinais vitais. Não foram relatadas evidências de toxicidade em órgãos específicos com o uso de Dormire®.

Tratamento

A respiração, pulsação e pressão arterial devem ser monitoradas e medidas gerais de suporte devem ser empregadas. Deve ser dada atenção à manutenção das vias aéreas desobstruídas e suporte de ventilação, incluindo-se a administração de oxigênio.

Se ocorrer hipotensão, o tratamento pode incluir terapia de reposição com fluidos intravenosos, uso ponderado de vasopressores apropriados à situação clínica ou outras medidas adequadas. Não há informação se a diálise peritoneal, diurese forçada ou hemodiálise tenham qualquer valor no tratamento da superdose com midazolam.

O flumazenil é indicado para reverter parcial ou completamente os efeitos sedativos de Dormire®. Há relatos episódicos de respostas hemodinâmicas adversas associadas com o midazolam após administração de flumazenil a pacientes pediátricos. Antes da administração do flumazenil devem ser instituídas medidas necessárias para assegurar a desobstrução das vias aéreas, a ventilação adequada e estabelecer acesso intravenoso adequado. O flumazenil é um adjunto e não substitutivo para um controle apropriado da superdose de benzodiazepínicos.

Os pacientes tratados com flumazenil devem ser monitorados, pois pode ocorrer uma eventual ressedação, depressão respiratória ou outros efeitos residuais dos benzodiazepínicos por um período apropriado após o tratamento.

O médico deve atentar-se para o risco de convulsão na associação com o tratamento de flumazenil, principalmente em usuários de benzodiazepínicos por longos períodos e por superdose com antidepressivos cíclicos. A bula do flumazenil deve ser consultada antes do seu emprego, com atenção especial às contraindicações, advertências e precauções.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.

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

III - DIZERES LEGAIS:

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 3757
Proc. Nº 023/2023
Ass

MS N.º 1.0298.0143

Farm. Resp.: 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

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

R_0143_00

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
11/03/2021	Pendente	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	9. Reações Adversas (VigiMed)	VPS	Solução oral de 2 mg/mL
09/12/2016	2582949/16-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	I- Identificação do medicamento Demais itens foram alterados devido a necessidade de adequação da descrição das informações técnicas.	VP	Solução oral de 2 mg/mL
25/06/2014	0501325/14-9	10457 – SIMILAR – Notificação de Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/2009 e RDC 60/2012	VP	Solução oral de 2 mg/mL

Fls 3758
Proc. Nº 0232023
Ass

Fls 3759
Proc. Nº 023/2023
Ass

LEVOFLOXACINO

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Comprimido Revestido
500mg

Geolab

MODELO DE BULA PARA O PACIENTE

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

Fls 3760
Proc. Nº 023/2023
Ass

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. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é indicado no tratamento de infecções bacterianas causadas por agentes sensíveis ao levofloxacino, 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. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O **levofloxacino** é um medicamento pertencente ao grupo dos fármacos conhecidos como antibióticos. O **levofloxacino** é indicado para o tratamento de infecções causadas por bactérias sensíveis ao **levofloxacino** como:

Aeróbios Gram-positivos

Fls 3761
Proc. Nº 023/2023
Ass

Enterococcus (*Streptococcus*) *faecalis*
Staphylococcus aureus (MSSA)
Staphylococcus epidermidis (MSSE)
Staphylococcus saprophyticus
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae (incluindo cepas de *S. peneumoniae* resistentes a múltiplas drogas [MDRSP*])
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), segunda geração de cefalosporinas, 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 catarrhalis
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Outros microorganismos
Chlamydia pneumoniae
Mycoplasma pneumoniae

A ação do medicamento inicia-se logo após a sua administração, continuando progressivamente com o decorrer do tratamento, até a eliminação da infecção.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento é contraindicado se você apresentar hipersensibilidade (alergia) ao levofloxacino, a outros agentes antimicrobianos derivados das quinolonas ou a quaisquer outros componentes da fórmula do produto.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Converse com seu médico se alguma das situações abaixo se aplicar a você:

Reações anafiláticas e/ou de hipersensibilidade (alergia)

Reações anafiláticas e/ou de hipersensibilidade (alergia) 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 (queda de pressão), convulsões, perda da consciência, formigamento, angioedema (inchaço), obstrução das vias aéreas, dispneia (falta de ar), 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 (alergia).

Fls 0176
Proc. Nº 023/2023
Ass.

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 severos e geralmente ocorrem após a administração de doses múltiplas. As manifestações clínicas, isoladas ou associadas, podem incluir: febre, erupção cutânea ou reações dermatológicas severas; vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos); artralgia (dor nas articulações); mialgia (dores musculares); doença do soro (uma reação alérgica que causa febre, mal estar, dor no corpo, dor articular, queda de pressão etc); pneumonite alérgica; nefrite intersticial; falência ou insuficiência renal aguda; hepatite; icterícia; falência ou necrose hepática aguda; anemia, inclusive 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 (alergia) e medidas de suporte devem ser adotadas.

Hepatotoxicidade (dano ao fígado)

Foram recebidos relatos pós-comercialização muito raros de hepatotoxicidade severa (incluindo hepatite aguda e eventos fatais) de pacientes tratados com o levofloxacino. Caso se desenvolva, sinais e sintomas de hepatite, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente.

Miastenia grave (doença neuromuscular que causa fraqueza muscular)

O levofloxacino pode aumentar 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 se você tem histórico conhecido de miastenia grave.

Efeitos no sistema nervoso central

Foram relatados convulsões, psicoses tóxicas (alteração neurológica) 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, alucinações, paranoia, depressão, pesadelos, insônia e, raramente, pensamentos ou atos suicidas, incluindo suicídio consumado, especialmente em pacientes com histórico clínico de depressão ou um 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 medicamento 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 Sistema Nervoso Central, suspeitos ou confirmados, que possam predispor a convulsões ou diminuir o limiar de convulsão (por exemplo, arteriosclerose cerebral 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 acometendo axônios curtos e longos (doenças neurológicas) resultando em parestesias (sensação de formigamento), hipoestesias (diminuição da sensibilidade), disestesias (alteração da sensibilidade) e fraqueza. Os sintomas podem ocorrer logo após o início do tratamento e podem ser irreversíveis. Caso ocorra qualquer um dos sintomas acima o levofloxacino deve ser descontinuado imediatamente.

3763
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Colite pseudomembranosa (inflamação do cólon)

Colite pseudomembranosa foi relatada com quase todos os agentes antibacterianos, incluindo o levofloxacino e pode variar, em intensidade, desde leve até potencial risco de vida. Por isso, informe seu médico caso você tenha diarreia após a administração de levofloxacino. 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 o *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. O levofloxacino deve ser evitado caso você tenha histórico de prolongamento do intervalo QT, hipocalemia (diminuição do potássio) não tratada ou estiver 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 concomitantemente recebendo corticosteróides, especialmente os idosos. O tratamento com levofloxacino deve ser descontinuado se você apresentar dor, inflamação ou ruptura de tendão. Você deve repousar e evitar exercícios até que o diagnóstico de tendinite ou ruptura de tendão tenha sido seguramente descartado. 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 (dos rins), pois o medicamento é excretado principalmente pelo rim. Se você tem insuficiência renal é necessário o ajuste das doses para evitar o acúmulo de levofloxacino devido à diminuição da depuração.

Fototoxicidade

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. 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 cuidadosa monitoração da glicose sanguínea, especialmente em pacientes diabéticos. Se ocorrer uma reação hipoglicemiante, o tratamento com levofloxacino deve ser interrompido.

Cristalúria (presença de cristais na urina)

Embora não tenha sido relatada cristalúria nos testes clínicos realizados com o levofloxacino, é importante que você se mantenha hidratado para prevenir a formação de urina altamente concentrada.

Fls 3764
Proc. Nº 023/2023
Ass

Distúrbios Oftalmológicos (danos nos olhos)

Existem dados disponíveis sobre a ocorrência de descolamento de retina e uveíte associada ao uso sistêmico de fluoroquinolonas, incluindo o levofloxacino. Portanto, caso você apresente alterações na visão ou algum outro sintoma ocular, procure imediatamente um oftalmologista.

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 amamentação

Gravidez

O **levofloxacino** deverá ser utilizado durante a gravidez somente se o benefício esperado superar o risco potencial para o feto.

Amamentação

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 medicamento, 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 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, você não deve dirigir veículos, operar máquinas ou dedicar-se a outras atividades que exijam coordenação e alerta mental até que se saiba qual a reação individual frente ao medicamento.

Interações medicamentosas e outras formas de interação

- 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.
- 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

Fls. 3765
Proc. Nº 023/2023
Ass.

devem ser cuidadosamente monitorados e os necessários ajustes em suas doses devem ser realizados, se necessário, quando o levofloxacino for administrado em conjunto. Reações adversas, incluindo convulsões, podem ocorrer com ou sem a elevação do nível de teofilina no soro.

- A administração concomitante do levofloxacino com a digoxina não exige modificação das doses de **levofloxacino** ou de digoxina.
- A administração concomitante do levofloxacino com ciclosporina não exige 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 ao mesmo tempo, o tempo de protrombina ou outros testes de coagulação aceitáveis devem ser monitorados cuidadosamente, principalmente em pacientes idosos.
- Não se observou efeito significativo da probenecida ou da cimetidina na Cmax do levofloxacino em estudo clínico com indivíduos saudáveis. A AUC e a $t_{1/2}$ do levofloxacino foram maiores, enquanto o CLr foi menor durante tratamento concomitante de levolfoxacino com probenecida ou cimetidina comparadas a levolfoxacino apenas. Entretanto estas alterações não requerem ajuste de dose de levolfoxacino quando coadministrado com probenecida ou cimetidina.
- A administração concomitante de fármacos anti-inflamatórios não-esteróidais e de derivados quinolônicos, incluindo o levofloxacino, pode aumentar o risco de estimulação do Sistema Nervoso Central e de convulsões.
- Alterações dos níveis de glicose sanguínea, incluindo hiperglicemia (aumento) e hipoglicemia (dimuição), foram relatadas em pacientes tratados concomitantemente com quinolonas e agentes antidiabéticos. Portanto, recomenda-se monitoramento cuidadoso da glicose sanguínea quando esses agentes forem administrados em conjunto.
- 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.
- É desaconselhável a ingestão de bebidas alcoólicas durante o tratamento com **levofloxacino**.

Medidas gerais de higiene devem ser observadas para controlar fontes de infecções ou de reinfecções.

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?

O **levofloxacino** deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C a 30°C), protegido da umidade.

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

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

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

Fls 3766
Proc. Nº 023/2023
Ass.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A dose usual para pacientes adultos, com função renal normal, é de 500mg, por via oral, a cada 24 horas.

Os comprimidos podem ser ingeridos independentemente das refeições. Caso necessário, a administração de antiácidos contendo cálcio, magnésio ou alumínio, bem como de sucralfato, cátions divalentes ou trivalentes como ferro, ou preparações polivitamínicas contendo zinco deve ser feita duas horas antes ou duas horas após a administração de **levofloxacino**.

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.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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

Se você se esquecer de tomar seu medicamento, tome a próxima dose normalmente e continue seu tratamento como recomendado pelo médico. Não dobre a dose.

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?

Dados de estudos clínicos

Você pode ter efeitos indesejáveis ao usar **levofloxacino**, a seguir estão listadas algumas reações adversas relatadas em estudos clínicos relacionadas ao tratamento com levofloxacino.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- **Infecções:** moniliase
- **Distúrbios psiquiátricos:** insônia;
- **Distúrbios do sistema nervoso:** cefaleia, tontura;
- **Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:** dispneia;
- **Distúrbios gastrintestinais:** náusea, diarreia, constipação, dor abdominal, vômitos, dispepsia;
- **Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:** erupção cutânea, prurido;
- **Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas:** vaginite;
- **Distúrbios gerais:** dor torácica.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- **Infecções:** moniliase 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, distúrbios do sono, anorexia, sonhos anormais;

- **Distúrbios do sistema nervoso:** tremores, convulsões, parestesias, vertigem, hipertonia, hipocinesia, marcha anormal, sonolência, síncope;

- **Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:** epistaxe;

- **Distúrbios cardíacos:** parada cardíaca, palpitação, taquicardia ventricular, arritmia ventricular;

- **Distúrbios vasculares:** flebite;

- **Distúrbios gastrintestinais:** gastrite, estomatite, pancreatite, 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 musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:** tendinite, artralgia, mialgia, dor esquelética;

- **Distúrbios renais e urinários:** função renal anormal, insuficiência renal, aguda.

Dados pós-comercialização

Reações adversas a medicamentos provenientes de relatos espontâneos durante a experiência pós-comercialização mundial com levofloxacino estão listas a seguir.

As frequências abaixo refletem as taxas relatadas de reações adversas ao medicamento 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, incluindo relatos isolados):

- **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) [alteração rara na pele que se caracteriza pelo desenvolvimento repentino de pústulas (pequenas saliências na pele que se enchem de líquido ou pus) sobre áreas avermelhadas, acompanhada por febre alta e baixa de leucócitos (um tipo de célula branca) do sangue]; 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, anemiahemolítica e eosinofilia.

- **Distúrbios renais e urinários:** nefrite intersticial.

Fls 3787
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 3768
Proc. Nº 023/2023
Ass

- **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.

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?

Se você ingeriu uma grande quantidade de **levofloxacino** comprimidos e se a ingestão for ainda recente, você deve procurar atendimento médico imediatamente. Pode ser administrado carvão ativado para auxiliar na remoção do fármaco ainda não absorvido. Você deverá ficar 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 uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

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.

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	VP	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. Para que este medicamento é indicado? 2. Como este medicamento funciona? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	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	VP	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	4. O que devo saber antes de usar este medicamento	VP	500MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 7 500MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10

Fls 3769
Proc nº 923/2023
Ass.

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	4. O que devo saber antes de usar este medicamento	VP	500MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 7 500MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10

Fls 3770
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 3771
Proc. Nº 023/2023
Ass

Anexo A

Folha de rosto para a bula

ivermectina

Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda.

Comprimido

6mg

ivermectina

Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999

Fls 3772
Proc. Nº 023/2023
Ass

APRESENTAÇÃO

Comprimidos (6mg): 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.....6mg

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 AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

A ivermectina é indicada para o tratamento de várias condições causadas por vermes ou parasitas.

Estudos demonstram que a ivermectina funciona no tratamento das seguintes infecções:

Estrongiloidíase intestinal: causada por um parasita denominado *Strongyloides stercoralis*.

Oncocercose: causada por um parasita denominado *Onchocerca volvulus*.

Filariose (elefantíase): causada pelo parasita *Wuchereria bancrofti*.

Ascaridíase (lombriga): causada pelo parasita *Ascaris lumbricoides*.

Escabiose (sarna): causada pelo parasita *Sarcoptes scabiei*.

Pediculose (piolho): causada pelo parasita *Pediculus humanus capitis*.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A ivermectina é um medicamento que atua contra várias espécies de parasitas e vermes. Sua ação se dá por meio da paralisação da musculatura de vermes e parasitas, ocasionando a morte e eliminação desses do seu corpo.

Este medicamento é rapidamente absorvido por via oral, atingindo uma concentração máxima no sangue em 4 horas, sendo eliminado em até 18 horas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes alérgicos à ivermectina ou a algum dos componentes da fórmula, por pacientes com meningite ou outras afecções do Sistema Nervoso Central.

O uso deste medicamento juntamente com medicamentos que agem no Sistema Nervoso Central tais como os barbituratos, benzodiazepínicos, ácido valpróico e oxibato de sódio não é recomendado.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças com menos de 15 kg ou menores de 5 anos.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Precauções

Após o tratamento com ivermectina, os pacientes com dermatite de origem oncológica podem apresentar maior probabilidade que outros de sofrer reações adversas graves, especialmente edemas ("inchaços") e agravamento da oncodermatite.

Estrongiloidíase: é necessário realizar exames de fezes para acompanhamento e comprovação da cura.

Oncocercose: o tratamento com ivermectina não elimina os parasitas *Onchocerca* adultos podendo ser necessário um novo tratamento.

Filariose (elefantíase): o tratamento elimina apenas as microfilárias, portanto, não haverá reversão das alterações clínicas já existentes decorrentes dos parasitas adultos.

Ascaridíase (lombriga): é necessário realizar exames de fezes para acompanhamento e comprovação da cura.

3
Fls 3773
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Pediculose (piolho) e Escabiose (sarna): deve ser realizada reavaliação médica em 1 a 2 semanas para comprovação da cura. Nesses casos também devem ser tratadas as pessoas que tiveram contato com o paciente e que estão infestadas pelo parasita.

Estrongiloidíase em hospedeiros imunocomprometidos (com baixa imunidade): em pacientes com baixa imunidade (incluindo os portadores de HIV) em tratamento de estrongiloidíase intestinal, pode ser necessário repetir a terapia. O tempo de tratamento e a dose adequada serão avaliados individualmente pelo médico assistente.

Sarna crostosa em hospedeiros imunocomprometidos (com baixa imunidade): em pacientes com baixa imunidade (incluindo os portadores de HIV) em tratamento de sarna crostosa, pode ser necessário repetir a terapia.

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

Amamentação: a ivermectina é excretada no leite materno em baixas concentrações. O uso deste medicamento durante a amamentação somente deve ser feito quando indicado pelo médico.

Pediatria: 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 esses pacientes não deve ser realizado.

Pacientes idosos: considerar uma maior frequência de comprometimento da função do fígado, dos rins, e/ou do coração e outras doenças existentes, bem como medicações que estejam em uso comum nesta população.

Advertências
Os pacientes portadores de oncocercose podem apresentar reações na pele ou mesmo sistêmicas.

Para evitar futuras infestações por parasitas, as seguintes medidas podem ser adotadas:
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, procure orientação médica para o correto tratamento simultâneo de todos os infestados para evitar-se a reinfestação cruzada entre os membros da família.

Para mais informações sobre os cuidados não medicamentosos, converse com o seu médico ou procure um serviço de saúde.

Interações medicamentosas
A ivermectina deve ser administrada com cautela em pacientes em uso de medicamentos que deprimem o Sistema Nervoso Central, como medicamentos para o tratamento de insônia, ansiedade, alguns analgésicos ou mesmo bebidas alcoólicas.
Relatórios pós-comercialização demonstraram que o aumento da INR (um exame laboratorial que avalia uma via da coagulação do sangue) foi raramente relatado quando a ivermectina foi coadministrada com varfarina.
Avise o seu médico se estiver fazendo uso de varfarina, pois, o uso dos dois medicamentos necessitará do acompanhamento de exames que monitoram a coagulação do sangue.
Não é recomendado o uso concomitante deste medicamento com benzodiazepínicos.

Fls 3774
Proc. Nº 023/2023
Ass

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz e umidade.
Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade impresso na embalagem externa.

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:
A ivermectina 6mg: comprimido circular branco a levemente amarelado, isento de material estranho.

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

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Os comprimidos de ivermectina devem ser ingeridos com água. Em geral, uma dose única do medicamento é suficiente para a eliminação de parasitas. A necessidade, ou não, de repetir o tratamento dependerá de avaliação médica e/ou realização de testes laboratoriais.

Estrongiloidíase – Filariose – Ascaridíase – Escabiose – Pediculose
A dosagem recomendada de ivermectina para o tratamento destas condições causadas por parasitas 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 dos vermes ou parasitas (veja item 4. **O que devo saber antes de usar este medicamento? - 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
36 a 50	1 ½ comprimido
51 a 65	2 comprimidos
PESO CORPORAL (Kg)	**DOSE ORAL ÚNICA**
66 a 79	2 ½ compridos
≥80	200 mcg/Kg

Estrongiloidíase: você deve se submeter a repetidos exames de fezes para documentar a ausência de infecção por *Strongyloides stercoralis.*

Ascaridíase (lombriga): você deve se submeter a exames de fezes para acompanhamento e comprovação da cura.

Filariose (elefantíase): você deve continuar com acompanhamento médico, pois a ivermectina não elimina as formas adultas da *Wuchereria bancrofti.*

Escabiose (sarna): você deve retornar ao médico após 1 ou 2 semanas para se certificar da cura.

Pediculose (piolho): as lêndeas que estiverem mais aderidas deverão ser removidas manualmente, ou utilizando-se um pente fino. Isto deve ser repetido até que se tenha certeza que não haja mais lêndeas no paciente.

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

Fls 3775
Proc. Nº 023/2023
Ass.

intervalo entre doses usado de forma mais comum foi de doze meses. No tratamento individual de pacientes, pode 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

O tratamento com ivermectina não elimina os parasitas *Onchocerca* adultos e, portanto, normalmente é necessário o acompanhamento e novo tratamento.

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?
Esse item não é aplicável a este medicamento, pois trata-se de medicamento de dose única.
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 possíveis reações adversas são leves e transitórias: diarreia, náusea, falta de disposição, dor abdominal, falta de apetite, constipação e vômitos. Também podem ocorrer: tontura, sonolência, vertigem, tremor, coceira, lesão de pele e urticária. Inchaço no rosto e membros, diminuição da pressão do sangue ao levantar-se e batimentos acelerados do coração. Estas reações são de frequência desconhecida.

Oncocercose: as reações alérgicas após o tratamento com ivermectina provocam reação do tipo Mazzotti caracterizada por: dor nas articulações, dor abdominal, aumento no tamanho e na sensibilidade dos gânglios, principalmente os gânglios da região inguinal (da virilha), do pescoço e das axilas, além de coceira, inchaço, lesões na pele até urticária e febre.
Reações oculares durante o tratamento da oncocercose são raras e podem estar ligadas à doença. Raramente podem tornar-se graves ou associadas com perda de visão, mas de forma geral, são resolvidas sem a necessidade de tratamento com corticosteroides.

Estrongiloidíase: as seguintes reações adversas foram relatadas durante o tratamento com ivermectina: Reações relacionadas ao corpo como um todo: fraqueza/fadiga, dor abdominal. Reações gastrintestinais: anorexia, constipação, diarreia, náusea, vômito. Reações relacionadas ao Sistema Nervoso Central: tontura, sonolência, vertigem, tremor. Reações na pele: coceira, erupção cutânea e urticária.

Gerais
As seguintes reações adversas foram relatadas com o uso da droga:

Dor de cabeça e nos músculos relacionada ao medicamento ocorreu em menos de 1% dos pacientes.

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 graves (93 casos). As reações graves mais frequentes foram diminuição da pressão relacionada à posição do corpo sintomática e falta de ar intensa. Não houve nenhum caso de morte pós-tratamento. Dentro das reações adversas mais comuns, relatou-se: dor de cabeça, dor muscular, falta de ar, dores pelo corpo, febre, reações na pele, enjoo, falta de apetite, vômitos, inchaço no rosto e membros. Podemos dizer que as reações adversas graves foram classificadas nesta população como incomuns (> 1/1000 e ≤ 1/100 casos).

Experiência Pós-comercialização
As seguintes reações adversas foram relatadas:

Oncocercose
Sangramento na conjuntiva (membrana que recobre a parte branca – esclera – do olho).

Fls 3776
Proc. Nº 023/2023
Ass

Todas as indicações
Diminuição ou queda na pressão do sangue (principalmente relacionada à posição do corpo), crise de falta de ar, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (ambas reações graves com bolhas, feridas e alterações dolorosas na pele e mucosas), ataques convulsivos, inflamação do fígado, aumento das enzimas do fígado e aumento da bilirrubina. Neurotoxicidade incluindo alteração da consciência de gravidade variável (por exemplo, sonolência, estupor e coma), confusão, desorientação e morte.

Alterações em exames de laboratório: alterações no exame de sangue chamado hemograma, aumento das enzimas do fígado.

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?
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 foram relatados com maior frequência: lesões cutâneas, urticária, dermatite de contato, inchaço, dor de cabeça, tontura, falta de disposição, enjoos, vômitos, dor abdominal, diarreia, ataques convulsivos, alteração do equilíbrio, falta de ar, alterações na sensibilidade.
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.
Em casos de intoxicação acidental, procure assistência médica imediatamente.

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

DIZERES LEGAIS
M.S: 1.0392.0167

Farm. Resp.: Dra. Angelina Fernandes
CRF-GO n° 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
24/07/2023	-	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 3777
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 3778
Proc. Nº 0/23/2023
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
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

Fls 3779
Proc. Nº 023/2023
Ass

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 3780
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 3781
Proc. Nº 023/2023
Ass

ISORDIL®
dinitrato de isossorbida

EMS SIGMA PHARMA LTDA

Comprimido de 10 mg

Comprimido sublingual de 5 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
ISORDIL®
dinitrato de isossorbida

Fls 3782
Proc. Nº 023/2023
Ass

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 AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
ISORDIL® é indicado na profilaxia (prevenção) da dor isquêmica cardíaca (angina) e na insuficiência cardíaca congestiva aguda e crônica.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
O dinitrato de isossorbida, por possuir uma ação miorrelaxante direta sobre a circulação coronariana e circulação venosa, faz com que haja um aumento do fluxo coronário e redução da pré-carga. Ao dilatar as veias, há uma diminuição do retorno venoso, do volume cardíaco, da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, consequentemente, reduzindo a pré-carga e o consumo de oxigênio.

A pressão capilar pulmonar e a pressão na artéria pulmonar também são reduzidas, sendo este o mecanismo básico da melhora da performance cardíaca.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
ISORDIL® está contraindicado a pacientes alérgicos ao dinitrato de isossorbida ou a qualquer outro componente da fórmula.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Como para qualquer nitrato, recomenda-se cautela na administração de **ISORDIL®** a pacientes com glaucoma, hipertireoidismo (aumento do funcionamento da tireoide), anemia grave, 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 em uso de diuréticos, ou naqueles pacientes em uso de sildenafila.

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.

Fls 3783
Proc. Nº 023/2023
Ass

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

Informar ao médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar o médico se está amamentando.

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

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-se 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.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Aspecto do medicamento:
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. 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?
Comprimido de 10 mg
Os comprimidos de **ISORDIL®** oral deverão ser ingeridos, sem mastigar, com a ajuda de um pouco de líquido.
ISORDIL® deve ser administrado por via oral.

Angina Pectoris:
Profilaxia das crises (angina estável crônica)
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:
Comprimidos orais: 20 a 40 mg, quatro vezes ao dia, a cada 6 horas ou segundo critério médico (máx. 240 mg/d).

Comprimido sublingual de 5 mg
Os comprimidos de **ISORDIL®** sublingual devem ser colocados e mantidos abaixo da língua, até completa dissolução.

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.

Fls 3784
Proc. Nº 023/2023
Ass

Insuficiência Cardíaca Congestiva:
Comprimidos sublinguais: 5 a 10 mg, a cada 2 horas, ou segundo critério médico.

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

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Tome a dose assim que se lembrar dela. Entretanto, se estiver próximo o horário da dose seguinte, pule a dose esquecida e continue o tratamento conforme prescrito. Não utilize o dobro da dose para compensar uma dose esquecida.

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

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
Este medicamento pode causar algumas reações adversas:

Reações muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): vermelhidão na pele, dores de cabeça, enjoos, nervosismo, hipotensão ortostática (queda da pressão), taquiarritmia (aumento da frequência cardíaca) e vômito.
Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): síncopes (desmaios), aumento de angina (dor no peito) e hipertensão (aumento da pressão sanguínea).
Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): metemoglobinemia (incapacidade do ferro presente na hemoglobina – o pigmento vermelho do sangue – de transportar o oxigênio).

Episódios passageiros de vertigem (tontura) e fraqueza, além de outros sinais de isquemia cerebral, associados à hipotensão postural (queda da pressão sanguínea), 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.

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?
Se alguém utilizar uma grande quantidade deste medicamento, é importante que seja encaminhado para o centro de saúde mais próximo.

Alguns sintomas podem estar presentes nos casos de superdosagem: queda imediata da pressão sanguínea; dor de cabeça persistente e latejante; tontura; palpitação (sensação dos batimentos cardíacos rápidos e fortes); distúrbios visuais; eritema e sudorese (em seguida, a pele torna-se fria); náusea e vômito (possivelmente com cólica e mesmo diarreia sanguinolenta); desmaios (especialmente na posição ereta); hiperpneia (aumento da frequência respiratória) inicial, dispneia (falta de ar) e respiração lenta; pulsação lenta; parada cardíaca; aumento da pressão intracraniana com sintomas de confusão e febre moderada; paralisia e coma seguidos por convulsões e possivelmente morte devido a colapso circulatório.

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

Fls 3785
Proc. Nº 023/2023
Ass

III - DIZERES LEGAIS
MS-1.3569.0015
Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho
CRF-SP n° 22.883

Registrado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
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-pac-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 3786
Proc. Nº 0232023
Ass

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.

Fls 3787
Proc. Nº 0231/2023
Ass.

									Embalagem contendo 30, 90*, 120*, 450** ou 500** unidades. *Embalagem fracionável ** Embalagem hospitalar

Fls 3788
Proc. Nº 0233/2023
Ass

Fls 3789
Proc. Nº 025/2023
Ass

ESPIRONOLACTONA

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Comprimido
25mg e 50mg

Geolab

MODELO DE BULA PARA O PACIENTE

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

espironolactona

Medicamento genérico, Lei n° 9.787 de 1999

Fls 3790
Proc. Nº 023/2023
Ass.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Comprimido de 25mg e 50mg: Embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

espironolactona.....25 ou 50mg

Excipientes: sulfato de cálcio di-hidratado, amido, povidona e estearato de magnésio.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

A **espironolactona** é indicada no tratamento da hipertensão essencial (aumento da pressão arterial sem causa determinada), distúrbios edematosos (relacionados a inchaço), tais como: edema e ascite (acúmulo e líquido dentro do abdome) relacionados a insuficiência cardíaca congestiva (quando o coração torna-se incapaz de bombear sangue em quantidade suficiente para suprir as necessidades do corpo), cirrose hepática (perda importante de células do fígado e comprometimento de suas funções) e síndrome nefrótica (doença renal que leva à perda de proteína na urina), edema idiopático (inchaço sem causa aparente); como terapia auxiliar na hipertensão maligna (tipo grave de pressão arterial elevada). A **espironolactona** é indicada na prevenção da hipopotassemia (diminuição dos níveis sanguíneos de potássio) e hipomagnesemia (diminuição dos níveis sanguíneos de magnésio) em pacientes tomando diuréticos. A **espironolactona** é indicada para o diagnóstico e tratamento do hiperaldosteronismo primário (aumento dos níveis sanguíneos de aldosterona – hormônio renal – sem causa aparente) e tratamento pré-operatório de pacientes com hiperaldosteronismo primário.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A **espironolactona** atua como diurético (aumenta a eliminação de água através da urina) e como anti-hipertensivo (diminui a pressão arterial) por este mecanismo.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento é contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade à espironolactona ou a qualquer componente da fórmula; a pacientes com insuficiência renal aguda (diminuição aguda da função dos rins), diminuição significativa da função renal, anúria (perda da capacidade de urinar), hiperpotassemia (aumento dos níveis sanguíneos de potássio) ou doença de Addison, hipercalemia (aumento dos níveis sanguíneos de potássio) ou com uso concomitante de eplerenona.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

3791
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

O uso de **espironolactona** em mulheres grávidas requer a avaliação de seus benefícios bem como dos riscos que possam acarretar à mãe ou ao feto.

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

Caso o uso de **espironolactona** durante o período da amamentação seja considerado essencial, um método alternativo de alimentação para a criança deve ser instituído. Informe ao seu médico se estiver amamentando.

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

É muito importante informar ao seu médico caso esteja usando outros medicamentos antes do início ou durante o tratamento com **espironolactona**.

Há casos relatados de hiperpotassemia (aumento dos níveis sanguíneos de potássio) grave em pacientes que fazem uso de diuréticos poupadores de potássio, incluindo **espironolactona** e inibidores da ECA (como captopril e enalapril). A hiperpotassemia pode ser fatal. É crítico monitorar e ajustar o potássio sérico em pacientes com insuficiência cardíaca grave recebendo espironolactona. Evitar uso de outros diuréticos poupadores de potássio.

A **espironolactona** pode potencializar o efeito de outros diuréticos e anti-hipertensivos quando administrados concomitantemente. A dose desses medicamentos deverá ser reduzida quando **espironolactona** for incluído a o tratamento.

A **espironolactona** reduz a resposta vascular à norepinefrina (substância estimulante do sistema cardiovascular). 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 (tempo de permanência na corrente sanguínea) da digoxina.

Foi demonstrado que medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides como ácido acetilsalicílico, indometacina e ácido mefenâmico diminuem o efeito diurético do **espironolactona**.

A **espironolactona** aumenta o metabolismo da antipirina.

A **espironolactona** pode interferir na análise dos exames de concentração plasmática (no sangue) de digoxina.

Acidose metabólica hipercalêmica (aumento dos níveis de potássio na corrente sanguínea) foi relatada em pacientes que receberam **espironolactona** concomitantemente a cloreto de amônio ou colestiramina.

Coadministração de **espironolactona** e carbenoxolona podem resultar em eficácia reduzida de qualquer uma dessas medicações.

A **espironolactona** pode aumentar os níveis de PSA (marcador de câncer de próstata) em pacientes com câncer de próstata tratados com abiraterona.

Uma vez que **espironolactona** pode causar reações como sonolência ou tontura, sintomas esses que podem interferir nas habilidades físicas ou psíquicas para a realização de tarefas potencialmente arriscadas como dirigir veículos e operar máquinas, recomenda-se que tenha cautela se estiver sob tratamento com este medicamento.

Este medicamento pode causar doping.

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?

A **espironolactona** deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C a 30°C). Proteger da umidade.

Caso a utilização do produto requeira a formação de suspensão, este medicamento deve ser armazenado em ambiente refrigerado (2° a 8° C) por até, no máximo, 30 dias.

Fls 3792
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

A **espironolactona** apresenta-se na forma de comprimido circular biconvexo, liso de cor branco a quase branco, sem vinco.

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?

Adultos: A dose diária pode ser administrada em doses fracionadas ou em dose única.

Hipertensão Essencial: Dose usual de 50 a 100mg por dia, que nos casos resistentes ou graves pode ser gradualmente aumentada. Em intervalos de duas semanas, até 200mg/dia. O tratamento deve ser mantido por no mínimo duas 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: Dose usual de 100mg/dia. Em casos resistentes ou graves, a dosagem pode ser gradualmente aumentada podendo variar entre 25mg e 200mg diariamente. A dose habitual de manutenção deve ser determinada para cada paciente.

Cirrose hepática: Se a relação sódico urinário/potássio urinário (Na^+/K^+) for maior que 1(um), a dose usual é de 100mg/dia. Se essa relação for menor do que 1(um), a dose recomendada é de 200mg/dia a 400mg/dia. A dose de manutenção deve ser determinada para cada paciente.

Síndrome Nefrótica: A dose usual em adultos é de 100mg/dia a 200mg/dia. A **espironolactona** não demonstrou afetar o processo patológico básico, e seu uso está aconselhado somente se outra terapia for ineficaz.

Edema Idiopático: Dose habitual é de 100mg por dia.

Edema em Crianças: A dose diária inicial é de aproximadamente 3,3mg por kg de peso administrada em dose fracionada. A dosagem deverá ser 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: A dosagem de 25mg a 100mg por 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 de 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: A **espironolactona** é administrada em uma dosagem diária de 400mg por 3 ou 4 semanas. A correção da hipopotassemia e hipertensão revelam evidencia presuntiva ou o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário.

3793
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Teste a curto prazo: A **espironolactona** e administrada em uma dosagem diária de 400mg por 4 dias. Se o potássio sérico (sanguíneo) 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, a **espironolactona** pode ser administrada em doses diárias de 100mg a 400mg como preparação para a cirurgia. Para pacientes considerados inaptos para cirurgia, a **espironolactona** pode ser empregada como terapia de manutenção de longo prazo, com o uso da menor dose efetiva individualizada para cada paciente.

Hipertensão Maligna: Somente como terapia auxiliar e quando houver excesso de secreção de aldosterona, hipopotassemia e alcalose metabólica (diminuição da acidez do sangue). A dose inicial é de 100mg/dia, aumentada quando necessário a intervalos de duas semanas para até 400mg/dia. A terapia inicial pode incluir também a combinação de outros fármacos anti-hipertensivos a **espironolactona**. Não reduzir automaticamente a dose dos outros medicamentos como recomendado na hipertensão essencial.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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

Caso você se esqueça de tomar **espironolactona** no horário estabelecido pelo seu médico, tome-o assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, pule a dose esquecida e tome à próxima, continuando normalmente o esquema de doses recomendado pelo seu médico. Neste caso, não tome o medicamento em dobro para compensar doses esquecidas. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

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

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

É muito importante informar ao seu médico o aparecimento de qualquer reação desagradável durante o tratamento com **espironolactona**, tais como:

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): hiperpotassemia.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): estado de confusão mental, tontura, náusea, prurido (coceira), *rash* (erupção cutânea), câibras nas pernas, insuficiência renal aguda, ginecomastia (aumento das mamas), dor nas mamas (em homens), mal-estar.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): neoplasma (tumor) benigno de mama (em homens), distúrbios eletrolíticos (dos minerais do sangue), função hepática (do fígado) anormal, urticária (alergia de pele), distúrbios menstruais, dor nas mamas (em mulheres).

Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): agranulocitose (redução severa do número de glóbulos brancos que aumenta a probabilidade de infecções), leucopenia (diminuição dos glóbulos brancos no sangue), trombocitopenia (redução do número de plaquetas no sangue), alteração na libido (desejo sexual), distúrbio gastrointestinal, necrólise epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SJS) erupção ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), alopecia (perda de cabelo), hipertricose (crescimento anormal de pelos).

3794
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento.

Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Superdose aguda poderá ser manifestada por náusea, vômitos, sonolência, confusão mental, erupção cutânea maculopapular (manchas e/ou pequenos nódulos na pele) ou eritematosa (vermelhidão na pele) ou diarréia. 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 uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.

Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

DIZERES LEGAIS:

Registro M.S. nº 1.5423.0266

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 07/04/2022.

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 de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/01/2018	0020797/18-7	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/01/2018	0020797/18-7	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	--	Versão Inicial	VP	25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
27/09/2018	0938966/18-1	10452 GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2018	0938966/18-1	10452 GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2018	6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
06/07/2022	---	10452 GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/07/2022	---	10452 GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/07/2022	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30

Fls 3795
Proc. Nº 0231/2023
Ass
V.02 - 2022

Fls 3796
Proc. Nº 023/2023
Ass

TEUTO

dexametasona

Comprimido 4mg

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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 AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é destinado ao tratamento de condições nas quais os efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores (diminuição da atividade de defesa do organismo) dos corticosteroides (classe medicamentosa da dexametasona) são desejados, incluindo distúrbios reumáticos/artríticos, cutâneos, oculares, glandulares, pulmonares, sanguíneos e gastrintestinais.

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 (outras reações ao soro), reações de hipersensibilidade a medicamentos (efeito adverso não especificado de droga ou medicamento).

Fls 3797
Proc. Nº 023/2023
Ass

Doenças reumáticas: como terapia auxiliar na administração em 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.

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 (eosinofilia pulmonar, não classificada em outra parte) 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 adultos, trombocitopenia secundária em adultos, anemia hemolítica adquirida (autoimune), aplasia pura da série vermelha, adquirida (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: dexametasona pode ser usada 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 de dexametasona. 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 dexametasona por via oral. O uso de dexametasona 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. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

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 (das substâncias eletrolíticas como os sais do organismo) é leve. A dexametasona é usada principalmente em afecções alérgicas e inflamatórias e outras doenças que respondem aos glicocorticoides.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A dexametasona é contraindicada nos casos de infecções fúngicas sistêmicas (infecções no organismo causadas por fungos), hipersensibilidade (alergia) a sulfitos ou a qualquer outro componente do medicamento e administração de vacinas de vírus vivo (vide "O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ").

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Os corticosteroides podem exacerbar infecções fúngicas (por fungos) sistêmicas e, portanto, não devem ser usados na presença de tais infecções a menos que sejam necessárias para controlar reações da droga devido à anfotericina b (medicamento usado para inibir o crescimento dos fungos). Além disso, existem casos relatados em que o uso concomitante de anfotericina b e hidrocortisona foi seguido de aumento do coração e insuficiência congestiva (incapacidade do coração efetuar as suas funções de forma adequada).

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 ocorrerem com os derivados sintéticos (dexametasona), 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 prejudicar a 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 (dor muscular), artralgia (dor nas articulações) e mal-estar. Isso pode ocorrer mesmo em pacientes sem sinais de insuficiência das suprarrenais (glândula responsável pela produção de alguns hormônios).

Fls 3799
Proc. Nº 023/2023
Ass

A administração das vacinas com vírus vivos é contraindicada caso esteja recebendo doses imunossupressoras de corticosteroides. Se forem administradas vacinas com vírus ou bactérias inativadas em indivíduos recebendo doses imunossupressoras de corticosteroides, a resposta esperada de anticorpos séricos pode não ser obtida. Entretanto, pode realizar-se processos de imunização em pacientes que estejam recebendo corticosteroides como terapia de substituição como, por exemplo, na doença de Addison (doença rara onde as glândulas adrenais não produzem hormônio cortisol e, algumas vezes, a aldosterona, em quantidade suficiente).
O uso de dexametasona comprimido na tuberculose ativa deve restringir-se aos casos de doença fulminante ou disseminada, em que se usa o corticosteroide para o controle da doença, em 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 moléstia. Durante tratamento corticosteroide prolongado, esses pacientes devem receber quimioprofilaxia.
Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose.
Os esteroides devem ser utilizados com cautela em colite ulcerativa inespecífica (inflamação dos intestinos com formação de feridas), se houver probabilidade de iminente perfuração, abscessos ou outras infecções piogênicas (com pús), diverticulite (inflamação de parte do intestino grosso), anastomose intestinal recente (ligação de partes do intestino), úlcera péptica ativa ou latente, insuficiência renal (dos rins), hipertensão (aumento da pressão arterial), osteoporose e miastenia gravis (doença que acomete os nervos e músculos causando cansaço). 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 (rompimento de vasos com mistura da medula óssea com o sangue, obstruindo os vasos capilares) como possível complicação do hipercortisonismo (aumento da produção do hormônio cortisol).
Nos pacientes com hipotireoidismo (diminuição da função da tireoide) e nos cirróticos há maior efeito dos corticosteroides.
Em alguns pacientes os esteroides podem aumentar ou diminuir a motilidade (movimento) 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.
O uso prolongado dos corticosteroides pode produzir catarata sub-capsular posterior (opacidade na parte superior do cristalino), glaucoma (aumento da pressão intraocular) 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

Fls 3800
Proc. Nº 023/2023
Ass

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.

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 de risco.

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.

Interações medicamentosas

Medicamento-medicamento

Gravidade: Moderada

Efeito da interação: deve ser utilizado cautelosamente na hipoprotrombinemia (risco aumentado de hemorragia).

Medicamento: ácido acetilsalicílico.

Efeito da interação: diminuição da eficácia da dexametasona.

Medicamento: fenitoína, fenobarbital, rifampicina.

Medicamento-exame laboratorial e não laboratorial

A difenil-hidantoína (fenitoína), o fenobarbital, a efedrina e a rifampicina podem acentuar a depuração metabólica (metabolismo) 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 caso esteja recebendo simultaneamente corticosteroides e anticoagulantes cumarínicos, dadas as referências de que os corticosteroides têm alterado a resposta a estes anticoagulantes.

Quando os corticosteroides são administrados simultaneamente com diuréticos espoliadores de potássio, os pacientes devem ser observados estritamente quanto ao seu desenvolvimento de hipocalemia (redução dos níveis de cálcio no sangue).

Fls 3801
Proc. Nº 023/2023
Ass

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Características do medicamento: Comprimido circular biconvexo sem vinco de cor branca.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Os comprimidos 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. A dexametasona deve ser utilizada apenas sob orientação médica.
O tratamento é regido pelos seguintes princípios gerais: as necessidades posológicas são variáveis e individualizadas segundo a gravidade da moléstia e a sua resposta. 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-substituta à 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.
Durante tratamento prolongado deve-se proceder, 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.
Caso pare de tomar dexametasona após terapia prolongada, você poderá experimentar sintomas de dependência incluindo febre, dor muscular, dor nas articulações e desconforto geral.
Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Fls 3802
Proc. Nº 023/2023
Ass

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

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

Deve-se tomar dexametasona conforme a prescrição. Se você deixou de tomar uma dose, deverá tomar a dose seguinte como de costume, isto é, na hora regular e sem duplicar a dose.

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

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

A 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 (aumento da pressão arterial).

Musculoesqueléticas: fraqueza muscular, miopatia esteroide (doença muscular), perda de massa muscular, osteoporose (doença que atinge os ossos), 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 (inflamação do pâncreas), distensão abdominal e esofagite ulcerativa (inflamação do esôfago com formação de ferida).

Dermatológicos: retardo na cicatrização de feridas, adelgaçamento e fragilidade da pele, acne (espinha), petéquias e equimoses (manchas vermelhas na pele), eritema (vermelhidão), hipersudorese (aumento do suor), possível supressão das reações aos testes cutâneos, reações cutâneas outras, tais como: dermatite alérgica (reação alérgica da pele), urticária (erupção na pele causando coceira) e edema angioneurótico (inchaço súbito da pele e membranas causando coceira e vermelhidão).

Neurológicos: convulsões, aumento da pressão intracraniana com papiledema (pseudotumor cerebral, geralmente após tratamento), vertigem (enjoo), cefaleia (dor de cabeça), distúrbios psíquicos.

Psiquiátricos: depressão, euforia e distúrbios psicóticos.

Endócrinos: irregularidades menstruais, desenvolvimento de estado cushingoide (caracterizado pela face arredondada e distribuição irregular de gordura), 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 (aumento da glicose), diminuição da tolerância aos carboidratos, manifestação do diabete melito latente, aumento das necessidades de insulina ou de agentes hipoglicemiantes orais em diabéticos e hirsutismo (crescimento excessivo de pêlos).

Oftálmicos: catarata sub-capsular posterior, aumento da pressão intraocular (dentro do olho), glaucoma e exoftalmia (olhos saltados).

Metabólicos: balanço nitrogenado negativo devido a catabolismo proteico.

Imunológicos: imunosupressão, reação anafilactoide e candidíase orofaríngea.

Fls 3803
Proc. Nº 0234/2023
Ass

Hematológico: diminuição da contagem de linfócitos e contagem anormal de monócitos.
Cardiovasculares: ruptura do miocárdio após infarto recente do miocárdio (vide item "O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO ").
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 (alteração paladar), dispepsia, disúria, dor na perna, edema facial, edema periférico, erupção medicamentosa, fadiga (cansaço), hipoglicemia, insônia, lactação diminuída, mialgia (dor muscular), palpitações, parestesia (formigamento), palidez, prurido generalizado, refluxo gastroesofágico, saturação de oxigênio diminuída, sede, sonolência, tremor e vômitos.
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?
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.
Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS
M.S. nº 1.0370.0552
Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva
CRF-GO nº 2.659

PAPEL RECICLÁVEL

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

SAC 0800 62 18 001 teuto.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Fls 3804
Proc. Nº 023/2023
Ass

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	VP	- 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	5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP	- 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)	VP	- 4mg com ct bl al plas amb x 10. - 4mg com ct bl al plas amb x 200

biolab
FARMACÊUTICA

ATEROGREL®

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

bissulfato de clopidogrel

Comprimido Revestido

75 mg

biolab
FARMACÊUTICA

Fls 3807
Proc. Nº 025/2023
Ass

ATEROGREL®
bissulfato de clopidogrel

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

- **APRESENTAÇÕES**

Comprimido revestido 75 mg. Caixa com 30 e 60 comprimidos.

- **USO ORAL**
- **USO ADULTO**

- **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém:

clopidogrel.....75mg (equivalente a 97,88 mg de bissulfato de clopidogrel)

Excipientes: macrogol, manitol, celulose microcristalina, hiprolose, óleo vegetal hidrogenado e opadry.

Composição do opadry: dióxido de titânio, lactose monoidratada, macrogol e hipromelose.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

ATEROGREL® é indicado para a prevenção secundária (após a ocorrência) dos eventos aterotrombóticos, como por exemplo, infarto agudo do miocárdio (IM) (infarto do coração), acidente vascular cerebral (AVC) (derrame) e morte vascular em pacientes adultos que apresentaram IM ou AVC recente ou uma condição conhecida como doença arterial periférica (doença nos vasos sanguíneos dos membros).

Síndrome Coronária Aguda: nos pacientes com Síndrome Coronária Aguda (SCA) [angina instável (tipo severo de dor no peito) ou IM], incluindo tanto aqueles controlados clinicamente, quanto os submetidos à Intervenção Coronária Percutânea com ou sem colocação de stent (prótese nas artérias do coração).

Fibrilação Atrial

ATEROGREL® 75 mg é indicado em adultos para a prevenção de eventos aterotrombóticos e tromboembólicos (quadros específicos caracterizados pela formação de um coágulo de sangue no interior de um vaso sanguíneo) em pacientes com fibrilação atrial (FA) (tipo de arritmia onde há batimentos rápidos e desordenados do coração) que possuem pelo menos um fator de risco para a ocorrência de eventos vasculares (por exemplo, derrame, infarto do coração) e que não podem fazer uso do tratamento com medicamentos conhecidos como "antagonistas da vitamina K" (AVK) (ex. risco de sangramento ou avaliação médica que concluiu que o uso de AVK é inapropriado).

ATEROGREL® 75 mg é indicado em combinação com o ácido acetilsalicílico (AAS) na prevenção de eventos aterotrombóticos e tromboembólicos, incluindo derrame cerebral. ATEROGREL® em combinação

Fls 3808
Proc. Nº 023/2023
Visto

com AAS demonstrou reduzir a taxa de derrame cerebral, infarto do coração, embolismo sistêmico fora do sistema nervoso central (obstrução de um vaso ou artéria do corpo que não seja no sistema nervoso central), ou morte vascular.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

ATEROGREL® é um medicamento que possui em sua fórmula uma substância chamada bissulfato de clopidogrel e pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como antiplaquetários. As plaquetas são estruturas muito pequenas do sangue, menores que as células sanguíneas vermelhas e brancas, que se agrupam durante a coagulação sanguínea. Prevenindo este agrupamento, o bissulfato de clopidogrel age no sangue reduzindo a chance de formação de trombos (coágulos sanguíneos). Por isso, ATEROGREL® é prescrito pelo médico para prevenir a ocorrência de IM, acidente vascular cerebral isquêmico (derrame) ou outras doenças decorrentes da obstrução dos vasos sanguíneos.

O uso repetido de ATEROGREL® produz inibição substancial na agregação plaquetária a partir do primeiro dia, aumentando progressivamente até atingir o estado de equilíbrio entre o terceiro e o sétimo dia de tratamento. Uma vez descontinuado o tratamento, a agregação plaquetária e o tempo de sangramento retornam gradualmente aos valores apresentados antes do início do tratamento dentro de 5 dias, em geral.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

ATEROGREL® não deve ser utilizado caso você apresente alergia ou intolerância ao clopidogrel ou a qualquer outro componente do produto. Também não deve ser utilizado caso você apresente úlcera péptica (lesão no estômago) ou hemorragia intracraniana (sangramento dentro do cérebro).

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Distúrbios sanguíneos

Devido ao risco de sangramento e efeitos sanguíneos indesejáveis, seu médico deverá ser comunicado sempre que surgirem sintomas clínicos suspeitos (quadros clínicos com sangramento ou que podem levar a ele) durante o tratamento, para avaliar a necessidade de ser efetuada a contagem de células sanguíneas e/ou outros testes apropriados. Devido ao risco aumentado de sangramento, a administração concomitante de varfarina e clopidogrel deve ser realizada com cautela.

Como qualquer outro medicamento com ação antiplaquetária, clopidogrel deve ser utilizado com cautela em pacientes que se encontram sob risco aumentado de sangramento decorrente de trauma, cirurgia (inclusive dentária) ou doenças (como úlcera péptica ou qualquer outra doença capaz de causar sangramento), e em pacientes que estejam recebendo 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. Se o paciente for submetido a uma cirurgia programada e não for desejável o efeito antiplaquetário, clopidogrel deve ser descontinuado 5 a 7 dias antes da cirurgia.

Fls 3809
Proc. Nº 023/2023
Ass.

O clopidogrel prolonga o tempo de sangramento e deve ser usado com cautela caso você tenha 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 se você estiver tomando clopidogrel.

É possível que demore mais que o usual para parar o sangramento quando você tomar clopidogrel sozinho ou em combinação com AAS. Você deve relatar qualquer sangramento incomum (local ou duração) ao médico. Você deve informar aos médicos e dentistas que está tomando clopidogrel antes que qualquer cirurgia seja marcada e antes de tomar qualquer outro medicamento.

Acidente vascular cerebral recente

Em pacientes de alto risco para eventos isquêmicos (quadros caracterizados pela diminuição ou ausência de passagem de sangue para um órgão) repetidos com ataque isquêmico transitório (quadro específico de isquemia) ou AVC (derrame) recentes, a associação de AAS e clopidogrel evidenciou aumento de sangramentos maiores.

Portanto, esta 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 (diminuição no número de plaquetas) e anemia hemolítica microangiopática (diminuição do número de glóbulos vermelhos), podendo estar associada com sintomas no sistema nervoso, disfunção renal (funcionamento anormal dos rins) ou febre. A PTT é uma condição potencialmente fatal requerendo tratamento imediato, incluindo plasmaferese (troca plasmática).

Hemofilia adquirida

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) (enzima do fígado)

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 à 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.

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 aumentar o risco de sangramento. Como precaução, o uso

Fls 3810
Proc. Nº 023/2023
Ass.

concomitante de fortes indutores do CYP2C19 deve ser desencorajado (vide "Interações Medicamentosas".)

Sensibilidade cruzada entre tienopiridinas

Pacientes devem ser avaliados quanto ao histórico de hipersensibilidade à tienopiridina (como clopidogrel, ticlopidina, prasugrel), já que reatividade cruzada entre tienopiridinas tem sido reportada (vide "Quais os males que este medicamento pode me causar?"). As tienopiridinas podem causar reações alérgicas moderadas a severas tais como erupção cutânea, angioedema (inchaço em região subcutânea ou em mucosas, geralmente de origem alérgica) ou reações cruzadas hematológicas (do sangue) como trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas sanguíneas) e neutropenia (diminuição do número de neutrófilos no sangue).

Pacientes que desenvolveram reações alérgicas e/ou hematológicas anteriormente a alguma tienopiridina podem 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

Pacientes com insuficiência nos rins: a experiência com clopidogrel é limitada em pacientes com insuficiência renal severa (redução severa da função dos rins). Portanto, clopidogrel deve ser usado com cautela nestes pacientes.

Pacientes com insuficiência no fígado: a experiência é limitada em pacientes com insuficiência no fígado severa que possam apresentar diátese hemorrágica (sangramentos causados por uma falha na coagulação ou na estrutura dos vasos sanguíneos). O clopidogrel deve ser utilizado com cautela nestes pacientes.

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 (avaliação de processos mentais) dos pacientes após administração de ATEROGREL®.

Gravidez e amamentação

ATEROGREL® não deve ser usado durante a gravidez a menos que na opinião do seu médico, seja evidente a sua necessidade.

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

Fls 3811
Proc. Nº 02/2023
Ass.

Visto que muitos medicamentos são excretados no leite materno, e devido ao risco potencial de reações adversas sérias no lactente, seu médico decidirá entre interromper a amamentação ou descontinuar o tratamento com ATEROGREL®.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos associados com o risco de hemorragia (sangramento): 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.

Trombolíticos (medicamentos usados para inibir a coagulação sanguínea): a segurança do uso em associação de clopidogrel, trombolíticos e heparina foi estudada em pacientes com IM. A incidência de hemorragias clinicamente significativas foi similar àquela observada quando foram administrados trombolíticos associados com heparina e AAS (ácido acetilsalicílico).

Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (medicamentos usados para inibir a coagulação sanguínea): como há a possibilidade de interação entre clopidogrel e os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, a utilização em associação desses dois produtos deve ser feita com cautela.

Anticoagulantes injetáveis (como por exemplo, a heparina): como há uma possibilidade de interação entre o clopidogrel e a heparina, o uso concomitante necessita ser feito com cuidado.

Anticoagulante oral: devido ao risco aumentado de sangramento o uso em associação de varfarina e clopidogrel necessita ser avaliado com cautela.

Ácido acetilsalicílico (AAS): devido a uma possível interação entre o clopidogrel e o AAS, o uso em associação 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 (medicamentos que tratam as inflamações): o uso de AINEs e clopidogrel em associação deve ser feito com cautela.

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs): como estes medicamentos afetam a ativação plaquetária e aumentam o risco de sangramento, a administração concomitante de clopidogrel com os inibidores seletivos da recaptação de serotonina deve ser realizada com cautela.

Outras terapias concomitantes:

Indutores do CYP2C19

Fls 3812
Proc. Nº 02[illegible]/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 produz um metabólito ativo através da enzima CYP2C19 (enzima do fígado), seria esperado que o uso de medicamentos que inibem a atividade desta enzima resulte na diminuição do nível do metabólito ativo de clopidogrel. O uso concomitante de inibidores fortes ou moderados da enzima CYP2C19 (por exemplo, omeprazol e esomeprazol) é desaconselhado. 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.

Outros estudos clínicos foram conduzidos demonstrando o uso do clopidogrel com outras medicações, de modo a investigar as possíveis interações. Não foram observadas interações clinicamente importantes quando o clopidogrel foi usado em associação com o atenolol ou com a nifedipina ou ainda o clopidogrel usado junto com o atenolol e a nifedipina. Além disso, a atividade de clopidogrel não foi influenciada pela administração em conjunto com 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.

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 com o metabolismo de medicamentos como a fenitoína, tolbutamida e AINE que são metabolizados pelo citocromo P-450 2C9 (enzimas do fígado).

3813
Fls
Proc. Nº 0237/2023
Ass

Outros medicamentos e produtos

Opioides: enquanto estiver em tratamento com clopidogrel, deve informar o seu médico antes da prescrição de qualquer tratamento com opioides.

- Medicamentos que podem aumentar o risco de sangramento, como: rifampicina (usada para tratar infecções graves)

Medicamentos substratos do CYP2C8 (enzima do fígado): o clopidogrel mostrou aumentar a exposição da repaglinida em voluntários saudáveis. Estudos in vitro mostram que o aumento da exposição da repaglinida é devido à inibição do CYP2C8 pelo metabólito de clopidogrel. Devido ao risco de concentrações plasmáticas aumentadas, a administração concomitante de clopidogrel com medicamentos eliminados principalmente pelo metabolismo CYP2C8 (por exemplo, repaglinida, paclitaxel) deve ser feita com cautela.

Além dos estudos de interação específicos anteriormente mencionados, os pacientes admitidos nos estudos clínicos amplos (CAPRIE e CURE) receberam uma variedade de medicações concomitantes, incluindo diuréticos (medicamentos que provocam o aumento na eliminação de urina), betabloqueadores (medicamentos que agem no sistema cardiovascular), inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) (medicamentos usados no tratamento da pressão alta), antagonistas do cálcio (medicamentos utilizados no tratamento de algumas doenças do coração e da pressão alta), agentes redutores do colesterol, vasodilatadores coronarianos (medicamentos que causam a dilatação dos vasos do coração), agentes antidiabéticos (incluindo insulina), agentes antiepiléticos (que tratam a epilepsia), antagonistas GPIIb/IIIa (medicamentos usados no IM) e terapia de reposição hormonal, sem evidência de interações adversas clinicamente significativas.

Interação em exames laboratoriais e não laboratoriais

Foram detectados alterações nos testes de função hepática e aumento da creatinina sanguínea.

Interação com alimentos

ATEROGREL® pode ser tomado junto às refeições ou fora delas.

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?

ATEROGREL® deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da umidade.

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

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

Fls 3814
Proc. Nº 023/2023
Ass

Características do medicamento:
Comprimido revestido branco, contendo núcleo branco, circular, biconvexo e liso.

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?
Você deve tomar os comprimidos com líquido, por via oral. ATEROGREL® 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 ATEROGREL® é de 75 mg 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 (tipo de alteração ao eletrocardiograma)), ATEROGREL® deve ser iniciado com dose de ataque de 300 mg e mantido com uma dose única diária de 75 mg. O AAS (75 a 325 mg em dose única diária) deve ser iniciado e continuado em combinação com ATEROGREL®.

Para pacientes com IM com elevação do segmento ST (tipo de alteração no eletrocardiograma), a dose recomendada de ATEROGREL® é de 75 mg em dose única diária, administrada em associação com AAS, com ou sem trombolítico (medicamentos utilizados para reduzir a coagulação sanguínea). ATEROGREL® deve ser iniciado com ou sem dose de ataque. ATEROGREL® pode ser administrado com ou sem alimentos.

Pacientes com Fibrilação atrial
É recomendado o uso por via oral de 1 comprimido de ATEROGREL® 75 mg ao dia. O AAS (75 a 100 mg ao dia) deve ser usado junto com o ATEROGREL®, desde o início e por todo o período de tratamento.

Não há estudos dos efeitos de ATEROGREL® administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral conforme recomendado pelo médico.

Populações especiais
Farmacogenética: pacientes que apresentam um estado de metabolizador lento da enzima CYP2C19 (enzima localizada no fígado) apresentam uma diminuição da resposta antiplaquetária do clopidogrel. Uma posologia maior para estes pacientes aumenta a resposta antiplaquetária. O uso de doses maiores de

Fls 3815
Proc. Nº 023/2023
Ass

clopidogrel deve ser considerado, porém a posologia apropriada para esta população de pacientes não foi estabelecida em ensaios clínicos.

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.

Pacientes pediátricos: a segurança e a eficácia não foram estabelecidas na população pediátrica.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.
Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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

Caso você esqueça de administrar uma dose, administre-a assim que possível. No entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, espere por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

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

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

A seguinte taxa de frequência para as reações adversas é utilizada, quando aplicável:
Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento); reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento); reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento); reação rara (ocorre entre 0,01% e < 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento); reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento); desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

Sistema nervoso central e periférico:

- Incomum: dor de cabeça, tontura, parestesia (sensação de formigamento e entorpecimento);
- Rara: tontura.

Gastrintestinais (estômago e intestino):

- Comum: indigestão, dor abdominal e diarreia;
- Incomum: enjoo, gastrite (inflamação no estômago), flatulência (excesso de gás no estômago ou intestino), prisão de ventre, vômito, úlcera gástrica (lesão no estômago), úlcera duodenal (lesão em uma parte do intestino chamada duodeno).

Plaquetas, sangramento e distúrbios da coagulação:

Fls 3816
Proc. Nº 023/2023
Ass.

• Incomum: aumento do tempo de sangramento, decréscimo do número de plaquetas (fragmentos de células presentes no sangue, cuja função é a formação de coágulos).

Pele e anexos:

• Incomum: erupção na pele e coceira.

Glóbulos brancos e sistema retículo endotelial:

• Incomum: leucopenia (redução do número de glóbulos brancos no sangue), diminuição de neutrófilos (uma classe de células sanguíneas brancas) e eosinofilia (situação na qual a percentagem de eosinófilos, um tipo de célula sanguínea branca, está aumentada).

Reações adversas após o início da comercialização:

As frequências para as seguintes reações adversas são desconhecidas (não podem ser estimadas 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, sangramento nasal, sangue na urina, e hemorragia de ferida operatória, casos de sangramentos com resultados fatais [especialmente hemorragias intracranianas (sangramento dentro da cabeça), gastrintestinais (no estômago e intestino) e retroperitoneais (região posterior do peritônio que é uma camada de tecido que reveste a cavidade abdominal e cobre a maioria das vísceras)], agranulocitose (falta ou redução acentuada de glóbulos brancos), anemia aplástica/pancitopenia (diminuição global de células no sangue), púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) (distúrbio sanguíneo grave caracterizado pela doença dos pequenos vasos, ou seja, os capilares, e aumento da agregação das plaquetas), hemofilia A adquirida.

Distúrbios cardíacos:

• Síndrome de Kounis (angina alérgica vasoespástica/ infarto do miocárdio alérgico) no contexto de uma reação de hipersensibilidade pelo clopidogrel (dor torácica anginosa durante reações de alergia).

Sistema imunológico (de defesa):

• Reação anafilática (reação alérgica), doença do soro (reação alérgica tardia com urticária, febre, mal estar secundária a medicamentos ou anti-soro).

• Reação cruzada de hipersensibilidade à droga entre tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel) (vide "O que devo saber antes de usar este medicamento?")

• Síndrome auto-imune da insulina, que pode levar a hipoglicemia (diminuição da taxa de açúcar no sangue) grave, particularmente em pacientes com subtipo HLA DRA4 (mais frequente na população japonesa)

Alterações psiquiátricas:

Fls 3817
Proc. Nº 023/2023
Ass.

• Confusão, alucinação.

Sistema nervoso:

• Alteração no paladar, ageusia (perda do paladar)

Sistema vascular:

• Inflamação dos vasos sanguíneos, pressão arterial baixa.

Distúrbios respiratórios, torácicos e no mediastino:

• Broncoespasmo (contração dos brônquios e bronquíolos), pneumonia intersticial (doença que afeta o pulmão), pneumonia eosinofílica [acúmulo de eosinófilos no pulmão (tipo de glóbulo branco)].

Distúrbios gastrintestinais (do estômago e intestino):

• Colite (inflamação do colo, parte do intestino) (incluindo ulcerativa ou colite linfocítica), pancreatite (inflamação do pâncreas), estomatite (inflamação na boca).

Distúrbios hepatobiliares:

• Hepatite (inflamação no fígado) (não infecciosa), insuficiência hepática (redução grave da função do fígado) aguda.

Pele e tecido subcutâneo:

• Erupção maculopapular, eritematosa ou esfoliativa, urticária, coceira, angioedema (inchaço na pele), dermatite bolhosa [eritema (vermelhidão) multiforme, síndrome de Stevens Johnson (forma grave de erupção bolhosa), necrólise epidérmica tóxica (doença onde grandes extensões da pele ficam vermelhas e morrem), pustulose exantemática generalizada aguda – PEGA (caracteriza-se por quadro febril associado ao aparecimento súbito de lesões avermelhadas com edema)], síndrome de hipersensibilidade medicamentosa, erupção cutânea medicamentosa com aumento de eosinófilos (tipo de glóbulo branco) e sintomas gerais, eczema (doença inflamatória da pele), líquen planus (doença da pele e membranas mucosas que causa coceira e inflamação).

Aparelho músculoesquelético, tecido conectivo e medula óssea:

• Dor nas juntas, inflamação nas juntas, inflamação dos músculos.

Distúrbios urinário e renal:

• Glomerulopatia (doença que acomete o glomérulo, principal estrutura do rim responsável pela filtração do sangue).

Sistema Reprodutivo e distúrbios da mama:

• Ginecomastia (aumento das mamas em homens).

biolab
FARMACÊUTICA

Fls 3818
Proc. Nº 023/2023
Ass

Alterações gerais e condições no local da administração:

• Febre.

Investigações:

• Teste de função do fígado anormal e aumento da creatinina sanguínea (teste que avalia a função renal).

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?

A superdosagem com clopidogrel pode levar a um aumento do tempo de sangramento e subsequentes complicações neste sentido. Terapia apropriada precisa ser considerada se sangramento for observado. Não foi encontrado nenhum antídoto (substância que inativa) para a atividade farmacológica de ATEROGREL®. Se for necessária a correção imediata do prolongamento do tempo de sangramento, a transfusão de plaquetas pode reverter os efeitos deste medicamento.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS 1.0974.0218

Farm. Resp.: Dr. Dante Alario Jr. - CRF-SP nº 5143

Fabricado por
BIOLAB SANUS Farmacêutica Ltda.
Rua Solange Aparecida Montan, 49
Jandira SP 06610-015
CNPJ 49.475.833/0014-12
Indústria Brasileira

Registrado por
BIOLAB SANUS Farmacêutica Ltda
Av. Paulo Ayres, 280

biolab
FARMACÊUTICA

Taboão da Serra SP 06767-220
SAC 0800 724 6522
CNPJ 49.475.833/0001-06
Indústria Brasileira

biolab
FARMACÊUTICA

Histórico de alterações do texto de bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/04/2021	—	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS 9. Reações adversas	VPS	75 MG COM REV X 30 e 60
29/06/2020	2076488/20-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	N/A	N/A	N/A	N/A	**VP** 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? **VPS** 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas	VP/VPS	75 MG COM REV X 30 e 60
24/07/2019	0789257/19-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	N/A	N/A	N/A	N/A	**VP** 4.O que devo saber antes de usar este medicamento? 8.Quais os males que este medicamento pode me causar? **VPS** 2.Resultados de eficácia	VP/ VPS	75 MG COM REV X 30 e 60

Fls 3820
Proc. Nº 023/2023
Ass

							6.Interações medicamentosas 8.Posologia e modo de usar		
27/07/2018	0600093182	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS: 2. Resultados de eficácia	VPS	75 MG COM REV X 30 e 60
06/09/2017	1898044179	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	NA	NA	NA	NA	3. Características farmacológicas 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VPS	75MG X 30, 60 COM
19/12/2016	0022738172	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	NA	NA	NA	NA	1. Indicações 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VPS	75MG X 30, 60 COM
24/08/2016	2213184161	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	N/A	N/A	N/A	N/A	1. Indicações 5. Advertências e precauções 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações adversas	VPS	75MG X 30, 60 COM
31/08/2015	0774641155	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	N/A	N/A	N/A	N/A	5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar	VPS	75MG X 30, 60 COM

Fls 3821
Proc. Nº 023/2023
Ass.

14/04/2015	0322245154	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: "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?" VPS: "7. Cuidados de armazenamento do medicamento"/ "8. Posologia e modo de usar"/ "9. Reações adversas"	VP/ VPS	75MG COM REV X 30 e 60
24/06/2014	0495720/14-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Advertências e precauções. 6. Interações medicamentosas. 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. Reações adversas. Dizeres Legais.	VP/ VPS	75MG X 30, 60 COM

Fls 3822
Proc. Nº 023/2023
Ass.

23/07/2013	0596816/13-0	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Versão inicial	(VP/VPS)	75MG X 30, 60 COM

Fls 38.23
Proc. Nº 023/2023
Ass

Medley
Fls 3824
Proc. Nº 023/2023
Ass.

cetoprofeno

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Comprimidos revestidos
100 mg

cetoprofeno
Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO
Comprimidos revestidos de 100 mg: embalagem com 20.

USO ORAL. USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido contém:
cetoprofeno ..... 100 mg
excipientes q.s.p. ..... 1 comprimido
(celulose microcristalina, copovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose monoidratada, simeticona, dióxido de titânio, amarelo de quinolina laca de alumínio, copolímero do ácido metacrílico, talco, citrato de trietila, bicarbonato de sódio, laurilsulfato de sódio, hipromelose, macrogol, água purificada).

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
O cetoprofeno é um medicamento anti-inflamatório, analgésico e antitérmico, sendo indicado para o tratamento de inflamações e dores decorrentes de processos reumáticos (doenças que podem afetar músculos, articulações e esqueleto), traumatismos (lesão interna ou externa resultante de um agente externo) e de dores em geral.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
Este medicamento tem como princípio ativo o cetoprofeno, de natureza não hormonal, que possui propriedades anti-inflamatória, antitérmica e analgésica.
O cetoprofeno inibe a agregação plaquetária (união das plaquetas umas às outras) e a síntese das prostaglandinas (mediador químico relacionado à inflamação), no entanto, seu exato mecanismo de ação não é completamente conhecido.
O comprimido de cetoprofeno possui um revestimento gastrorresistente que evita o contato do medicamento com a mucosa do estômago, possibilitando uma melhor tolerabilidade.
O cetoprofeno é rápida e completamente absorvido pelo trato gastrintestinal. Os níveis plasmáticos máximos são obtidos dentro de 60 a 90 minutos após administração oral.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Cetoprofeno não deve ser utilizado nos seguintes casos:
- Pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade (alergia ou intolerância) ao cetoprofeno, como crises asmáticas (doença pulmonar caracterizada pela contração das vias respiratórias ocasionando falta de ar) ou outros tipos de reações alérgicas ao cetoprofeno, ao ácido acetilsalicílico ou a outros anti-inflamatórios não esteroidais – AINEs (ex: diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno). Nestes pacientes foram relatados casos de reações anafiláticas severas (reação alérgica grave e imediata), raramente fatais (vide "**Quais os males que este medicamento pode me causar?**").
- Pacientes que já tiveram ou têm úlcera péptica/ hemorrágica (lesão localizada no estômago e/ou intestino).
- Pacientes que já tiveram sangramento ou perfuração gastrintestinal (estômago e/ou intestino), relacionada ao uso de AINEs.
- Pacientes com insuficiência severa (redução acentuada da função do órgão) do coração, do fígado e/ou dos rins.
- Mulheres no terceiro trimestre da gravidez.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência severa do coração, fígado e/ou dos rins, pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade ao cetoprofeno, ao ácido acetilsalicílico ou a outros anti-inflamatórios não esteroidais - AINEs e por pacientes que já tiveram ou têm úlcera péptica/hemorrágica.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

Fls 3826
Proc. Nº 023/2023
Ass

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Embora os AINEs possam ser requeridos para o alívio das complicações reumáticas que ocorrem devido ao lúpus eritematoso sistêmico (LES) (doença que apresenta manifestações na pele, coração, rins, articulações, entre outras), recomenda-se extrema cautela na sua utilização, uma vez que pacientes com LES podem apresentar predisposição à toxicidade por AINEs no sistema nervoso central e/ou renal.
As reações adversas podem ser minimizadas através da administração da dose mínima eficaz e pelo menor tempo necessário para controle dos sintomas.

Reações gastrintestinais:
Converse com seu médico caso você também esteja usando medicamentos que possam aumentar o risco de sangramento ou úlcera como corticosteroides orais, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, agentes antiplaquetários como o ácido acetilsalicílico, ou nicorandil (vide **"Interações Medicamentosas"**).

Sangramento, úlcera e perfuração gastrintestinais, que podem ser fatais, foram reportados com todos os AINEs durante qualquer período do tratamento, com ou sem sintomas ou histórico de eventos gastrintestinais graves.

Reações cardiovasculares:
Estudos clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de AINEs (exceto ácido acetilsalicílico), particularmente em doses elevadas e em tratamentos de longa duração, pode ser associado a um risco aumentado de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral (derrame).

Assim como para os demais anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), deve-se ter cautela no uso de cetoprofeno em pacientes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica estabelecida (doença crônica ocasionada pela redução do fluxo sanguíneo ao coração), doença arterial periférica (doença que acomete as artérias que estão mais longe do coração) e/ou doença cerebrovascular (derrame), bem como antes de iniciar um tratamento a longo prazo em pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares (ex. hipertensão, hiperlipidemia (colesterol elevado), diabetes e em fumantes).

Um aumento do risco de eventos trombóticos arteriais tem sido relatado em pacientes tratados com AINEs (exceto ácido acetilsalicílico), para a dor perioperatória decorrente de cirurgia de revascularização do miocárdio (cirurgia para corrigir o fluxo sanguíneo do coração) (CRM).

Reações na pele:
Reações graves na pele, algumas fatais, incluindo dermatite esfoliativa (alteração da pele acompanhada de descamação), síndrome de Stevens-Johnson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e em grandes áreas do corpo) e necrólise epidérmica tóxica (quadro grave, em que uma grande extensão de pele começa a apresentar bolhas e evolui com áreas avermelhadas semelhante a uma grande queimadura), foram reportadas muito raramente com o uso de AINEs. Existe um risco maior da ocorrência destas reações adversas no início do tratamento, a maioria dos casos ocorrendo no primeiro mês.

Pare de tomar cetoprofeno e fale com seu médico ou farmacêutico se desenvolver sintomas ou sinais da Síndrome de hipersensibilidade à Drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS), que podem incluir sintomas semelhantes aos da gripe e erupção cutânea com febre, aumento dos linfonodos e aumento de um tipo de glóbulos brancos (eosinofilia). Outros resultados anormais de exames de sangue podem incluir (mas não estão limitados a) níveis aumentados de enzimas hepáticas.

Infecções:
Este medicamento pode ocultar sinais e sintomas de infecções, como febre e dor. Portanto, é possível que este medicamento possa atrasar o tratamento apropriado da infecção, o que pode levar a um risco aumentado de complicações. Isso foi observado na pneumonia causada por bactérias e infecções bacterianas da pele relacionadas à varicela. Se você tomar este medicamento enquanto estiver com uma infecção e os sintomas desta infecção persistirem ou se agravarem, consulte um médico imediatamente.

Fls 3827
Proc. Nº 023/2023
Ass

Converse com seu médico, caso você apresente os testes de função do fígado anormais ou tenha histórico de doença no fígado. As enzimas do fígado devem ser analisadas periodicamente, principalmente durante tratamento a longo prazo. Raros casos de icterícia (cor amarelada da pele e olhos) e hepatite (inflamação do fígado) foram reportados com o uso de cetoprofeno.

Se ocorrerem distúrbios visuais, tal como visão embaçada, o tratamento com cetoprofeno deve ser descontinuado.

Gravidez e amamentação
O uso de AINEs pode prejudicar a fertilidade feminina e não é recomendado em mulheres que estão tentando engravidar. Em mulheres com dificuldade de engravidar ou que estejam sob investigação de infertilidade, deve ser considerada a descontinuação do tratamento com AINEs.

Tomar cetoprofeno por volta da 13ª semana de gestação ou mais tarde pode prejudicar o feto. Se você precisar tomar cetoprofeno por mais de 2 dias quando estiver entre a 13ª e 30ª semanas de gestação, seu médico pode precisar monitorar a quantidade de líquido no útero ao redor do bebê. Você não deve tomar cetoprofeno após 6 meses de gravidez sem consultar o seu médico.

O uso de AINEs, incluindo cetoprofeno, por volta da 13ª semana de gestação ou mais tarde na gravidez pode causar disfunção renal (mal funcionamento dos rins) no feto, levando a oligoidrâmnio (diminuição na quantidade de líquido amniótico) e, em alguns casos, insuficiência renal (perda de capacidade dos rins) neonatal. Esses eventos adversos são observados, em média, após dias a semanas de tratamento, embora oligoidrâmnios tenham sido pouco frequentemente relatados com 48 horas após o início dos AINEs.

O oligoidrâmnio é frequentemente, mas nem sempre, reversível ao suspender o tratamento. As complicações do oligoidrâmnio prolongado podem, por exemplo, incluir contração dos membros e atraso no desenvolvimento pulmonar. Em alguns casos pós-comercialização de insuficiência renal neonatal, foram necessários procedimentos invasivos, como exsanguineotransfusão (procedimento de substituição do sangue do recém-nascido) ou diálise (procedimento de remoção de substâncias retidas quando os rins deixam de funcionar adequadamente).

Se o tratamento com AINEs for necessário entre a 13ª semana e 30ª semana de gestação, ele deve ser controlado sob supervisão médica e o uso de cetoprofeno limitado à menor dose eficaz e duração mais curta possível. Interrompa cetoprofeno se ocorrer oligoidrâmnio e faça o acompanhamento com seu médico.

A restrição da fabricação de prostaglandina realizada pelo cetoprofeno pode afetar negativamente a gravidez e/ou o desenvolvimento do bebê. Estudos mostraram preocupações sobre o aumento do risco de aborto espontâneo e de malformação do coração e/ou os vasos sanguíneos e parede abdominal do bebê (gastrosquise) após o uso de um inibidor da fabricação de prostaglandina no início da gravidez. O risco absoluto de malformação cardiovascular foi aumentado de menos de 1% para aproximadamente 1,5%. Acredita-se que o risco aumente com a dose e a duração da terapia. Em animais, a administração de um inibidor da fabricação de prostaglandina demonstrou resultar em aumento da perda antes e depois da implantação do embrião e da letalidade do embrião/feto.

Além disso, foi relatado um aumento na frequência de várias malformações, inclusive no coração e/ou vasos sanguíneos, em animais que receberam um inibidor da fabricação de prostaglandina durante o período de formação dos órgãos do bebê. No entanto, não há evidência de desenvolvimento anormal pré-natal (teratogênicos) ou perturbação no desenvolvimento embrionário ou fetal (embriotoxicidade) observada com o cetoprofeno em camundongos e ratos, embora tenha sido relatada uma leve perturbação no desenvolvimento embrionário ou fetal (embriotoxicidade) provavelmente relacionada à toxicidade materna após o uso do cetoprofeno em coelhos.

Durante o primeiro e segundo trimestres da gestação:
O uso de cetoprofeno não deve ser feito durante os primeiros 6 meses de gravidez, a não ser que seja absolutamente necessário e que o seu médico recomende. Se precisar de tratamento durante esse período ou

Fls. 3828
Proc. Nº 023/2023

enquanto estiver tentando engravidar, deve ser usada a menor dose pelo menor tempo possível. Se tomado por mais de alguns dias a partir da 13ª semana de gravidez, cetoprofeno pode causar problemas renais no feto, o que pode levar a baixos níveis de líquido amniótico que envolve o bebê (oligoidrâmnio) ou estreitamento de um vaso sanguíneo (canal arterial) no coração do bebê.

Durante o segundo e o terceiro trimestres da gestação:
Não tome cetoprofeno se estiver nos últimos 3 meses de gravidez, pois pode prejudicar o feto ou causar problemas no parto. Pode causar problemas renais e cardíacos no feto. Pode afetar tendência de sangramento da mãe e do feto e fazer com que o trabalho de parto seja mais tardio ou mais longo do que o esperado.

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

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

Populações especiais
Idosos
É aconselhável reduzir a dose inicial e manter o tratamento na dose mínima eficaz. Um ajuste posológico individual pode ser considerado somente após o desenvolvimento de boa tolerância individual.
A frequência das reações adversas aos AINEs é maior em idosos, especialmente sangramento e perfuração gastrintestinais, os quais podem ser fatais.

Crianças
A segurança e eficácia do uso de cetoprofeno comprimidos em crianças não foram estabelecidas.

Outros grupos de risco
Converse com seu médico caso você tenha histórico de doença gastrintestinal (colite ulcerativa – inflamação do intestino grosso; doença de Crohn - doença inflamatória crônica que pode afetar qualquer parte do trato gastrintestinal), pois estas condições podem ser exacerbadas.

No início do tratamento, a função dos rins deve ser cuidadosamente monitorada pelo médico em pacientes com insuficiência cardíaca, cirrose (doença no fígado) e nefrose (doença dos rins), naqueles que fazem uso de diuréticos, ou em pacientes com insuficiência crônica dos rins, principalmente se estes pacientes são idosos. Nesses pacientes, a administração do cetoprofeno pode induzir a redução do fluxo sanguíneo nos rins e levar à descompensação (mal funcionamento) renal.

Deve-se ter cautela no uso de cetoprofeno em pacientes com histórico de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva leve a moderada, uma vez que retenção de líquidos e edema (inchaço) foram relatados após a administração de AINEs.

Aumento do risco de fibrilação atrial (tipo de arritmia cardíaca, na qual ritmo cardíaco é geralmente irregular e rápido) foi reportado em associação com o uso de AINEs.

Pode ocorrer hipercalemia (nível alto de potássio no sangue), especialmente em pacientes com diabetes de base, insuficiência renal (redução da função dos rins) e/ou tratamento concomitante com agentes que promovem a hipercalemia (vide **"Interações Medicamentosas"**).
Os níveis de potássio devem ser monitorados sob estas circunstâncias.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Pode ocorrer sonolência, tontura ou convulsão durante o tratamento com cetoprofeno. Caso estes sintomas ocorram, você não deve dirigir veículos ou operar máquinas.

Fls 3829
Proc. Nº 023/2023
Ass.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações medicamentosas não recomendadas

- Outros AINEs (incluindo inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2 (enzima relacionada à inflamação)) e altas dosagens de salicilatos (substância relacionada ao ácido acetilsalicílico): aumento do risco de ulceração e sangramento gastrintestinais.

- Álcool: risco de efeitos adversos gastrintestinais, incluindo ulceração ou hemorragia; pode aumentar o risco de toxicidade no fígado.

- Anticoagulantes: aumento do risco de sangramento.
  - Heparina;
  - Antagonistas da vitamina K (como a varfarina);
  - Inibidores da agregação plaquetária (tais como ticlopidina, clopidogrel);
  - Inibidores da trombina (tais como dabigatrana);
  - Inibidores diretos do fator Xa (tais como apixabana, rivaroxabana, edoxabana).

Se o tratamento concomitante não puder ser evitado, o médico deverá realizar cuidadoso monitoramento.

- Lítio: risco de aumento dos níveis de lítio no plasma, devido a diminuição da sua excreção pelos rins, podendo atingir níveis tóxicos. Se necessário, os níveis de lítio do plasma devem ser cuidadosamente monitorados pelo seu médico e a dosagem de lítio deve ser ajustada durante e após o tratamento com AINEs.

- Outros medicamentos fotossensibilizantes (medicamentos que causam sensibilidade à luz): pode causar efeitos fotossensibilizantes adicionais.

- Metotrexato em doses maiores do que 15 mg/semana: aumento do risco de toxicidade hematológica (no sangue) do metotrexato, especialmente quando administrado em altas doses.

- Colchicina: aumenta o risco de ulceração ou hemorragia gastrintestinal e pode aumentar o risco de sangramento em outros locais que não seja no trato gastrintestinal.

Associações medicamentosas que requerem precauções

- Categorias terapêuticas e medicamentos que podem promover hipercalemia (tais como, sais de potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II, AINEs, heparinas (de baixo peso molecular ou não fracionada), ciclosporina, tacrolimo e trimetoprima):
O risco de hipercalemia pode aumentar quando os medicamentos mencionados acima são administrados concomitantemente (vide **"O que devo saber antes de usar este medicamento?"**).

- Corticosteroides: aumento do risco de ulceração ou sangramento gastrintestinal (vide **"O que devo saber antes de usar este medicamento?"**).

- Diuréticos (ex. furosemida, hidroclorotiazida, clortalidona): pacientes utilizando diuréticos, particularmente os desidratados, apresentam maior risco de desenvolvimento de insuficiência renal devido à diminuição do fluxo sanguíneo nos rins. Portanto, estes pacientes desidratados devem ser reidratados antes do início do tratamento concomitante e a função dos rins deve ser monitorada quando o tratamento for iniciado (vide **"O que devo saber antes de usar este medicamento?"**).

- Inibidores da ECA (enzima conversora da angiotensina) (ex. captopril, enalapril, lisinopril) e antagonistas da angiotensina II (ex. irbesartana, losartana, valsartana): em pacientes com comprometimento da função dos rins (ex. pacientes desidratados ou pacientes idosos), a coadministração de um inibidor da ECA ou de um antagonista da angiotensina II e de um agente que inibe a ciclo-oxigenase (tipo de enzima) pode promover a deterioração da função dos rins, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda.

- Metotrexato em doses menores do que 15 mg/semana: converse com seu médico caso esteja tomando metotrexato devido a possibilidade de ocorrer alteração na função dos rins. Durante as primeiras semanas do tratamento concomitante ao cetoprofeno, a contagem sanguínea completa (hemograma) deve ser monitorada uma

Fls 3830
Proc. Nº 023/2023
Ass

vez por semana pelo seu médico. Se houver qualquer alteração na função dos rins ou se for um paciente idoso, o monitoramento deve ser realizado com maior frequência.

- Pentoxifilina: converse com seu médico caso esteja tomando pentoxifilina, devido ao aumento do risco de sangramento. É necessário realizar um monitoramento clínico e do tempo de sangramento com maior frequência.

- Tenofovir: a administração concomitante de fumarato de tenofovir disoproxil e AINEs pode aumentar o risco de insuficiência renal.

- Nicorandil: em pacientes recebendo concomitantemente nicorandil e AINEs há um aumento no risco de complicações severas, tais como ulceração gastrintestinal, perfuração e hemorragia (vide **"O que devo saber antes de usar este medicamento?"**).

- Glicosídeos cardíacos: a interação farmacocinética entre o cetoprofeno e a digoxina não foi demonstrada. No entanto, recomenda-se cautela, em particular em pacientes com insuficiência renal, uma vez que os AINEs podem reduzir a função renal e diminuir o "clearance" (eliminação) renal dos glicosídeos cardíacos.

- Ciclosporina: aumento do risco de nefrotoxicidade (toxicidade nos rins).

- Tacrolimo: aumento do risco de nefrotoxicidade.

Associações medicamentosas a serem consideradas
- Agentes anti-hipertensivos tais como betabloqueadores (ex. propranolol, atenolol, metoprolol), inibidores da ECA, diuréticos: risco de redução do efeito anti-hipertensivo.

- Trombolíticos: aumento do risco de sangramento.

- Probenecida: a administração concomitante com probenecida pode reduzir acentuadamente a eliminação do cetoprofeno do plasma ("clearance").

- Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ex fluoxetina, paroxetina, sertralina): aumento do risco de sangramento gastrintestinal.

Alimentos
O uso concomitante com alimentos pode retardar a absorção do cetoprofeno, entretanto não foram observadas interações clinicamente significativas.

Exames de laboratório
O uso de cetoprofeno pode interferir na determinação de albumina urinária, sais biliares, 17-cetosteroides e 17-hidroxicorticosteroides que se baseiam na precipitação ácida ou em reação colorimétrica dos grupos carbonil.

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?
Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz e umidade.

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

Características do medicamento
Este medicamento se apresenta na forma de comprimido revestido circular, amarelo-limão, convexo, liso nas duas faces.

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.

Fls 3831
Proc. Nº 023/2023
Ass

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Os comprimidos devem ser ingeridos sem mastigar, com quantidade suficiente de líquido (aproximadamente ½ a 1 copo), de preferência durante ou logo após as refeições.
A dose usual é de 200 mg por dia, dividida em 2 doses. Assim que se atingir o efeito terapêutico desejado, o tratamento deve ser mantido com a menor dose eficaz possível.
Em casos severos ou se uma resposta satisfatória não pode ser obtida com doses menores, pode-se aumentar a posologia, desde que **não** se ultrapasse o máximo de 300 mg por dia.

Populações especiais
- Crianças: a segurança e eficácia do uso de cetoprofeno comprimidos em crianças ainda não foram estabelecidas.

- Pacientes com insuficiência dos rins e idosos: é aconselhável reduzir a dose inicial e manter estes pacientes com a menor dose eficaz. Um ajuste posológico individual deve ser considerado pelo seu médico, somente após ter apurado boa tolerância individual (vide **"O que devo saber antes de usar este medicamento?"**).

- Pacientes com insuficiência do fígado: estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e deve-se manter a menor dose eficaz diária (vide **"O que devo saber antes de usar este medicamento?"**).

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

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

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Caso se esqueça de administrar uma dose, administre-a assim que possível. No entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, espere por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

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

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Se você apresentar quaisquer eventos adversos, fale com o seu médico ou farmacêutico ou enfermeiro. Isso inclui quaisquer possíveis efeitos adversos não listados nesta bula.

A lista a seguir de reações adversas está relacionada a eventos apresentados com o uso de cetoprofeno no tratamento de condições agudas ou crônicas:

Distúrbios no sistema sanguíneo e linfático:
-Rara: anemia hemorrágica (anemia devido a sangramento).
-Desconhecida: agranulocitose (diminuição acentuada na contagem de células brancas do sangue), trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas sanguíneas), aplasia medular (disfunção da medula óssea

Fls 3832
Proc. Nº 023/2023
Ass

que altera a produção de células do sangue), anemia hemolítica (diminuição do número de glóbulos vermelhos do sangue em decorrência da destruição prematura dos mesmos), leucopenia (redução dos glóbulos brancos no sangue).

Distúrbios no sistema imune:
- Desconhecida: reações anafiláticas (reação alérgica grave e imediata), incluindo choque.

Distúrbios psiquiátricos:
- Desconhecida: depressão, alucinação, confusão, distúrbios de humor.

Distúrbios no sistema nervoso:
-Incomum: dor de cabeça, vertigem e sonolência.
-Rara: parestesia (sensação anormal como ardor, formigamento e coceira, percebidos na pele e sem motivo aparente).
-Desconhecida: meningite asséptica (inflamação nas membranas e tecidos que envolvem o cérebro sem causa infecciosa), convulsões (contrações e relaxamentos musculares involuntários), disgeusia (alteração ou diminuição do paladar), vertigem (tontura).

Distúrbios visuais:
- Rara: visão embaçada, tal como visão borrada (vide **"O que devo saber antes de usar este medicamento?"**).

Distúrbios auditivos e do labirinto:
- Rara: zumbidos.

Distúrbios cardíacos:
- Desconhecida: exacerbação da insuficiência cardíaca, fibrilação atrial (tipo de arritmia cardíaca, na qual ritmo cardíaco é geralmente irregular e rápido).

Distúrbios vasculares:
- Desconhecida: hipertensão (pressão arterial elevada), vasodilatação (aumento do calibre dos vasos sanguíneos), vasculite (inflamação das paredes dos vasos sanguíneos), incluindo vasculite leucocitoclástica (um tipo específico de inflamação das paredes dos vasos sanguíneos).

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:
-Rara: asma (doença pulmonar caracterizada pela contração das vias respiratórias ocasionando falta de ar).
-Desconhecida: broncoespasmo (contração dos brônquios levando a chiado no peito), principalmente em pacientes com hipersensibilidade (alergia ou intolerância) conhecida ao ácido acetilsalicílico e/ou a outros AINEs.

Distúrbios gastrintestinais:
- Comum: dispepsia (má digestão), náusea, dor abdominal, vômito.
- Incomum: constipação (prisão de ventre), diarreia, flatulência (excesso de gases no estômago ou intestinos) e gastrite (inflamação do estômago).
- Rara: estomatite (inflamação da mucosa da boca), úlcera péptica.
- Desconhecida: exacerbação da colite (inflamação do intestino grosso) e doença de Crohn, hemorragia e perfuração gastrintestinais, pancreatite (inflamação do pâncreas).

Distúrbios hepatobiliares:
- Rara: casos de hepatite (inflamação do fígado), aumento dos níveis das transaminases (enzima presente nas células do fígado).

Distúrbios cutâneos e subcutâneos:
- Incomum: erupção cutânea ("rash"), prurido (coceira).
- Desconhecida: reação de fotossensibilidade (sensibilidade exagerada da pele à luz), alopecia (perda de cabelo e pelos), urticária (erupção na pele, geralmente de origem alérgica, que causa coceira), angioedema (inchaço em região subcutânea ou em mucosas, geralmente de origem alérgica), erupções bolhosas incluindo síndrome de

Fls 3833
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa aguda generalizada, que são tipos distintos de reações bolhosas na pele e uma reação grave que afeta a pele, o sangue e os órgãos internos (DRESS).

Distúrbios dos rins e urinário:
- Desconhecida: insuficiência aguda dos rins, nefrite túbulo-intersticial (um tipo de inflamação nos rins) e síndrome nefrótica (condição grave caracterizada por presença de proteína na urina) e anormalidade nos testes de função dos rins.

Distúrbios gerais:
- Incomum: edema (inchaço).

Distúrbios do metabolismo e nutrição:
-Desconhecida: hiponatremia (redução dos níveis de sódio no sangue), hipercalemia (nível alto de potássio no sangue) (vide **"O que devo saber antes de usar este medicamento?"**).

Investigações:
- Rara: ganho de peso.

Infecções e infestações:
-Desconhecida: ocultação de sinais e sintomas de infecções ou agravamento destas infecções, como febre e dor. Se você tomar este medicamento enquanto estiver com uma infecção e os sintomas persistirem ou se agravarem, consulte um médico imediatamente.

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?

Em caso de superdose acidental, procure imediatamente atendimento médico de emergência.

Sintomas
Casos de superdose foram relatados com doses de até 2,5 g de cetoprofeno. A maioria dos sintomas observados foram benignos e limitados à letargia (estado geral de lentidão, desatenção ou desinteresse com quadro de cansaço, dificuldade de concentração e realização de simples tarefas), sonolência, náusea, vômito e dor epigástrica (dor no estômago).

Tratamento
Não existe nenhum antídoto específico para superdose com cetoprofeno. Em caso de suspeita de superdose, recomenda-se lavagem gástrica, devendo-se instituir tratamento sintomático e de suporte visando compensar a desidratação, monitorar a excreção urinária e corrigir a acidose, se presente.

Se ocorrer insuficiência dos rins, hemodiálise pode ser útil para remover o fármaco circulante.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS - 1.8326.0097
Farm. Resp.: Ricardo Jonsson
CRF-SP: 40.796

3834
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Registrado por:
Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano– SP
CNPJ 10.588.595/0010-92

Fabricado por:
Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Estácio de Sá, 1144– Campinas – SP
Indústria Brasileira

IB300523

Atendimento ao consumidor
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014

MATERIAL RECICLÁVEL

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 30/05/2023.

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/05/2023	0548776/23-7 (PROFENID)	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/05/2023	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20
							VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS		
29/09/2023	4758055/22-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	02/09/2022	4642781/22-6 (PROFENID)	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	02/09/2022		VP/VPS	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20
				0817474/22-6 (PROFENID)			VP 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR		
31/03/2022	1471853/22-5	10452 - GENÉRICO – Notificação	03/03/2022		10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	03/03/2022		VP/VPS	100 mg com 20

Fls 3835
Proc. Nº 0123/2023
Ass

		de Alteração de Texto de Bula			Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		ESTEMEDICAMENTO? VPS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES		comprimidos
14/10/2020	3554060/20-5	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	16/09/2020	3153842/20-8 (PROFENID)	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2020	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8; QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPVPS	100 mg com 20 comprimidos
27/08/2019	2057524/19-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/08/2019	2039633/19-3	11004 - RDC 73/2016 - GENÉRICO Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	23/08/2019	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	100 mg com 20 comprimidos

Fls 3830
Proc. Nº 0232023
Ass

07/03/2017	0365042/17-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	09/12/2016	2582008/16-7 Profenid®	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2016	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS VPS 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	100 mg com 20 comprimidos
05/09/2016	2255786/16-5	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	28/07/2016	2128520/16-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2016	VP 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8.QUAIS OS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 1. INDICAÇÕES 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	100 mg com 20 comprimidos

Fls 3837
Proc. Nº 0234/2023
Ass

13/05/2016	1747847/16-2	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2016	-	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2016	VP 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	100 mg com 20 comprimidos
16/02/2016	1269132/16-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/02/2016	-	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/02/2016	- DIZERES LEGAIS	VP/VPS	100 mg com 20 comprimidos

Fls 8838
Proc. Nº 12/2/2023
Ass

09/10/2015	0899284/15-3	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2015	0899284/15-3	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2015	VP 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	100 mg com 20 comprimidos
		10459 - GENÉRICO			10459 -				
02/10/2015	0878205/15-9	- Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	02/10/2015	0878205/15-9	GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	02/10/2015	- DIZERES LEGAIS	VP/VPS	100 mg com 20 comprimidos
03/03/2015	0189050/15-6	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/03/2015	0189050/15-6	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/03/2015	ADEQUAÇÃO AO MEDICAMENTO REFERÊNCIA	VP/VPS	100 mg com 20 comprimidos

Fls 38.39
Proc. Nº 023/2023
Ass

18/12/2013	1064242/13-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2013	1064242/13-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2013	- DIZERES LEGAIS	VP/VPS	100 mg com 20 comprimidos
12/09/2013	0772012/13-2	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/2013	0772012/13-2	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/2013	INCLUSÃO INICIAL	VP/VPS	100 mg com 20 comprimidos

Fls 3840
Proc. Nº 0423/2023
Ass

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 3841
Proc. Nº 023/2023
Ass

COMPAZ®
(diazepam)

Comprimidos
5 mg e 10 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PACIENTE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 3842
Proc. Nº 023/2023
Ass

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Compaz®
diazepam

Ansiolítico e Miorrelaxante

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES
Embalagens contendo 200 comprimidos de 5 ou 10 mg.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de 5 mg contém:
diazepam ..... 5 mg
excipiente q.s.p..... 1 comprimido
Excipientes: amido, lactose monoidratada, corante amarelo crepúsculo nº 6, corante amarelo laca nº 10 e estearato de magnésio.

Cada comprimido de 10 mg contém:
diazepam ..... 10 mg
excipiente q.s.p. ..... 1 comprimido
Excipientes: amido, lactose monoidratada e estearato de magnésio.

II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE
Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações a seguir. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, por favor, informe ao seu médico.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Compaz® (diazepam) é 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.
Compaz® 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, debilitantes ou para dores extremas.
Compaz® só deve ser utilizado quando prescrito por seu médico.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
O **Compaz®** pertence a um grupo de medicamentos chamado benzodiazepínicos. Sua substância ativa é o diazepam. O diazepam é um sedativo, exerce efeito contra ansiedade e convulsões e é relaxante muscular.
A ação do produto se faz sentir após cerca de 20 minutos de sua administração. Somente o médico sabe a dose ideal de diazepam para o seu caso. Siga as suas recomendações. Não mude as doses por conta própria.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Você não deve tomar diazepam se for alérgico a diazepam ou a qualquer componente da fórmula do produto.
O diazepam não deve ser administrado se você tiver hipersensibilidade (alergia) aos benzodiazepínicos. Deve-se evitar o uso se você tiver glaucoma de ângulo agudo (aumento da pressão intraocular).
Aconselha-se precaução especial ao se administrar diazepam se você tiver miastenia *gravis* (doença que causa fraqueza e fadiga muscular), por causa do relaxamento muscular preexistente.
O diazepam deve ser evitado se você tiver insuficiência grave dos pulmões ou do fígado, pois os benzodiazepínicos podem levar à ocorrência de encefalopatia hepática (mau funcionamento do cérebro devido a problemas no fígado) e síndrome da apneia do sono (paradas respiratórias durante o sono).

Fls 3843
Proc. Nº 02[illegible]
Ass

Os benzodiazepínicos não são recomendados como tratamento primário de doença psicótica.
Benzodiazepínicos não devem ser usados sozinhos para tratar depressão ou ansiedade associada à depressão, pois poderá ocorrer suicídio desses pacientes.

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

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Uso concomitante de álcool/depressores SNC:
O uso concomitante de diazepam com álcool e/ou depressores do sistema nervoso central (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 (vide item "Principais Interações medicamentosas" e "O que devo fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indiciada deste medicamento?").

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 sistema nervoso central (SNC), incluindo álcool. Uma exceção à dependência de álcool é o gerenciamento das reações agudas de retirada.

Insuficiência hepática (mau funcionamento do fígado): os benzodiazepínicos podem contribuir para a ocorrência de episódios de encefalopatia hepática (mau funcionamento do cérebro, devido a problemas no fígado) em pacientes com insuficiência hepática grave. Deve-se ter especial cuidado ao administrar diazepam em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (vide item "Quando não devo usar este medicamento?").

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 ocorre, deve-se descontinuar o uso do medicamento. Esses efeitos são mais prováveis em crianças e idosos.

Amnésia: os benzodiazepínicos podem induzir a amnésia anterógrada (incapacidade de reter fatos novos na memória após a ingestão do benzodiazepínico). Esta pode ocorrer com o uso de doses terapêuticas, com aumento do risco em doses maiores. Esses efeitos podem estar associados com comportamento inapropriado.

Tolerância: pode ocorrer alguma redução na resposta aos efeitos, após uso repetido de diazepam por período prolongado.

Intolerância à 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 seu médico, pois **Compaz®** possui lactose em sua composição.

Este medicamento contém LACTOSE.

Abuso e dependência
Dependência: o uso de benzodiazepínicos e similares pode levar ao desenvolvimento de dependência física ou psicológica (vide item "Quais males este medicamento pode me causar?"). O risco de dependência aumenta com a dose e duração do tratamento. É maior também nos pacientes com história de abuso de drogas e/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.

Abstinência: quando ocorre dependência física, a retirada abrupta do tratamento será acompanhada de sintomas de abstinência. Podem ocorrer dor de cabeça, diarreia, dores musculares, ansiedade extrema, tensão, inquietude, confusão e irritabilidade. Em casos graves, podem ocorrer sintomas como despersonalização, desrealização, aumento da sensibilidade auditiva, dormência e sensibilidade nas extremidades, hipersensibilidade à luz, a barulho e a contato físico, alucinações ou convulsões.

Fls 3844
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ansiedade de rebote: pode ocorrer uma síndrome transitória com os mesmos sintomas que levaram ao tratamento com diazepam, que pode ser acompanhada de outras reações, incluindo alterações de humor, ansiedade, distúrbio do sono e inquietude. Isso pode acontecer com a descontinuação do tratamento. Como o risco de abstinência e rebote é maior quando a descontinuação do tratamento é abrupta, é recomendado que a dosagem seja reduzida gradualmente.

Populações especiais
Pacientes idosos
Se você tem mais de 60 anos, sua sensibilidade ao diazepam é maior que a de pessoas mais jovens. É possível que seu médico tenha receitado uma dose menor e tenha solicitado a você que observe como reage ao tratamento. Assegure-se de que você está seguindo essas instruções.

Pacientes com 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.

Gravidez e amamentação
Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica. Informe o seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.
Informe o seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe o seu médico se você está amamentando. O diazepam passa para o leite materno, podendo causar sonolência e prejudicar a sucção da criança.

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

Durante o tratamento com diazepam, o paciente não deve dirigir veículo ou operar máquinas, pois a sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas. Sedação, amnésia, diminuição da concentração e alteração da função muscular podem afetar negativamente a habilidade para dirigir veículo ou operar máquinas. Antes de administrar diazepam, você deve ser avisado para não conduzir veículos 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.

Até o momento, não há informações de que diazepam possa causar *doping*. Em caso de dúvida, consulte o seu médico.

Principais interações medicamentosas
Não tome bebidas alcoólicas enquanto estiver em tratamento com diazepam. O álcool intensifica o efeito de diazepam, e isso pode ser prejudicial. Não use e não misture remédios por conta própria.

O diazepam pode influenciar ou sofrer influência de outros medicamentos, quando são administrados ao mesmo tempo, incluindo: suco de toranja; antifúngicos ou antibióticos; medicamentos para o tratamento de doenças do sistema nervoso, incluindo tranquilizantes, sedativos, medicamentos para dormir, medicamentos contra convulsões, entre outros; anticoncepcionais hormonais; medicamentos para o tratamento de doenças do estômago; medicamentos para o tratamento de doenças cardíacas; entre outros.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Fls 3845
Proc. Nº 025/2023
Ass

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?
Este medicamento deve ser mantido em sua embalagem original e conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Protegido da luz e umidade.

O prazo de validade é de 36 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.

Os comprimidos de diazepam possuem formato circular, com sulco, com logotipo, medindo 7,00 mm de diâmetro. Os comprimidos de 5 mg são de cor amarela e os de 10 mg são de cor branca.

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. 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 de crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Os comprimidos devem ser tomados com um pouco de líquido (não alcoólico).

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.
As doses orais usuais para adultos se iniciam com 5 – 10 mg. Dependendo da gravidade dos sintomas, o médico poderá recomendar doses de 5 - 20 mg/dia. Normalmente cada dose oral para adultos não deve ser superior a 10 mg.

Os comprimidos podem ser divididos em partes iguais para facilitar a dosagem.

Duração do tratamento
A duração do tratamento deve ser a menor possível (vide item "Abuso e dependência"). Você deve ser reavaliado regularmente quanto à necessidade de se continuar o tratamento, especialmente no paciente assintomático. O tratamento não deve exceder 2 - 3 meses, incluindo o período de retirada progressiva. A extensão além desse limite poderá ser feita após reavaliação da situação.

O seu médico deverá informá-lo sobre a duração do tratamento, limitado ao período de tratamento ao menor tempo possível e explicará como a dose será progressivamente reduzida. Além disso, é importante que você saiba sobre a possibilidade do fenômeno de rebote (reaparecimento temporário dos sintomas), para minimizar a ansiedade sobre tais sintomas, caso eles ocorram, durante a retirada do medicamento. Existem evidências de que, no caso de benzodiazepínicos com efeito de curta duração, o fenômeno de retirada pode se manifestar no intervalo entre as doses, especialmente quando as doses são altas. No caso de benzodiazepínicos com efeito de longa duração, como diazepam, é importante prevenir quando se trocar para um benzodiazepínico com efeito de curta duração, pois podem ocorrer sintomas de abstinência.

Instruções posológicas especiais
Idosos: pacientes idosos devem receber doses menores (vide item "O que devo saber antes de usar este medicamento?"). 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.

Distúrbios do funcionamento do fígado: pacientes com distúrbios graves do funcionamento do fígado não devem ser tratados com diazepam. Em pacientes com distúrbios leve a moderado, a menor dose possível deve ser administrada.

O seu médico sabe o momento ideal para suspender o tratamento. Entretanto, lembre-se de que diazepam não deve ser tomado indefinidamente.

Fls 3846
Proc. Nº 023/2023
Ass

Se você toma diazepam em altas doses e interrompe o tratamento de repente, seu organismo pode reagir. Assim, após dois a três dias sem qualquer problema, alguns dos sintomas que o incomodavam podem reaparecer espontaneamente.
Não volte a tomar diazepam. Essa reação, da mesma maneira que surgiu, desaparece em dois ou três dias.
Para evitar esse tipo de reação, seu médico pode recomendar que você reduza a dose regularmente, durante vários dias, antes de suspender o tratamento.
Um novo período de tratamento com diazepam pode ser iniciado a qualquer momento, desde que por indicação médica.

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?
Você sempre deve tomar a medicação nos dias e horários que o seu médico orientou. Se por algum motivo você se esquecer de tomar diazepam e for próximo ao horário da sua próxima dose, não tome a dose perdida. Tome apenas a próxima dose. Caso contrário, tome a dose esquecida assim que perceber e continue com a próxima dose normalmente, como recomendado. Não tente recuperar a dose perdida, tomando mais de uma dose por vez.

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?
Informe o seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.
Os efeitos colaterais mais comuns são: cansaço, sonolência e relaxamento muscular; habitualmente relacionados com a dose administrada e no início do tratamento. Geralmente desaparecem com a administração prolongada.

Distúrbios do sistema nervoso: ataxia (desequilíbrio), disartria (dificuldade para falar), fala enrolada, dor de cabeça, tremores, tontura, diminuição do estado de alerta. Amnésia anterógrada (esquecimento de fatos recentes a partir da tomada do medicamento) pode ocorrer com doses terapêuticas, sendo que o risco aumenta com doses maiores. Efeitos amnésicos (perda de memória) 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. 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, 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 (vide item "Abuso e dependência"). Tem sido relatado abuso de benzodiazepínicos em usuários de múltiplas drogas (vide item "Abuso e dependência").

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 de outros órgãos e sistemas: náuseas, boca seca ou hipersalivação (aumento da saliva), constipação e outros distúrbios gastrointestinais, diplopia (visão dupla), visão turva, hipotensão (pressão baixa), depressão circulatória. Incontinência ou retenção urinária, reações cutâneas, vertigem, insuficiência cardíaca (incluindo parada cardíaca), depressão respiratória (incluindo insuficiência respiratória). Icterícia (coloração amarelada da pele e da parte branca dos olhos): muito raramente.

Alterações em exames: frequência cardíaca irregular, aumento da fosfatase alcalina sanguínea. Transaminases aumentadas (exames da função do fígado): muito raramente.

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.

Fls 3847
Proc. Nº 023/2023
Ass

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Sintomas

A superdose de benzodiazepínicos, em geral, se manifesta por depressão do sistema nervoso central, em graus variáveis, desde sonolência, ataxia (falta de coordenação motora), disartria (dificuldades na fala) e nistagmo (movimentos anormais dos olhos). Coma, hipotensão (pressão baixa), depressão cardiorrespiratória, apneia e diminuição dos reflexos podem ocorrer, mas são clinicamente tratáveis e reversíveis se diazepam tiver sido ingerido sozinho. Se ocorrer coma, 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.

Conduta

Os sinais vitais devem ser monitorados, e medidas de suporte devem ser instituídas pelo médico. Em particular, você pode necessitar de tratamento sintomático dos efeitos cardiorrespiratórios ou efeitos do sistema nervoso central. A absorção posterior deve ser prevenida utilizando-se um método apropriado, por exemplo, tratamento em uma a duas horas com carvão ativado. Se for utilizado o 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.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS nº 1.0298.0008

Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP
CNPJ 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.

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
12/01/2023	Pendente	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	Bula Paciente: 2.Como este medicamento funciona? 4.O que devo saber antes de usar este medicamento? 6.Como devo usar este medicamento? Bula Profissional: 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar	VP/VPS	Embalagens contendo 200 comprimidos de 5 ou 10 mg.
20/06/2022	4314651/22-9	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	Bula Paciente: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? Bula Profissional: 3.Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VP/VPS	Embalagens contendo 200 comprimidos de 5 ou 10 mg.
17/01/2022	0217312/22-5	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	Bula Paciente: 2- Como este medicamento funciona? 4 - O que devo saber antes de usar este medicamento? Bula Profissional: 8 - Posologia e modo de usar	VP/VPS	200 comprimidos de 5 ou 10mg
14/06/2021	2298821/21-6	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	Bula Profissional: 5 - Advertências e precauções 9 - Reações adversas	VPS	200 comprimidos de 5 ou 10mg
05/04/2021	1299677/21-7	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	Bula Profissional: 9 – Reações Adversas	VPS	Comprimidos de 5 mg e 10 mg
14/09/2017	1957131/17-3	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	Bula Paciente: 3 - Quando não devo usar este medicamento? 4 - O que devo saber antes de usar este medicamento? 6 - Como devo usar este medicamento? 8 -Quais os males que este medicamento pode me causar? 9 - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP/VPS	Comprimidos de 5 mg e 10 mg

Fls 3848
Proc. Nº 023/2023
Ass.

							Bula Profissional: 3 - Características farmacológicas 4 - Contraindicações 5 - Advertências e precauções 6 - Interações medicamentosas 8 - Posologia e modo de usar		
04/07/2016	2024189/16-5	10756 – SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	-----	-----	-----	-----	Bula paciente e profissional I - Identificação do medicamento	VP/VPS	Comprimidos de 5 mg e 10 mg
21/11/2014	1052353/14-7	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Bula Paciente e Profissional: Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Valium (Roche), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 30/05/2014.	VP/VPS	Comprimidos de 5 mg e 10 mg

Fls 3849
Proc. Nº 02/2023
Ass

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 3850
Proc. Nº 023/2023
Ass

Compaz®
(diazepam)

Solução injetável 5 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PACIENTE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 3851
Proc. Nº 025/2023
Ass

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Compaz®
diazepam

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Solução injetável de 5 mg/mL em embalagens contendo 50 ampolas de 2 mL.

USO INTRAVENOSO/INTRAMUSCULAR (IV/IM)

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução injetável contém:
diazepam.....5 mg
veículo estéril q.s.p.....1 mL
Excipientes: álcool benzílico, propilenoglicol e água para injetáveis. Contém: ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio q.s.p. pH).

II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Este medicamento é indicado no tratamento da ansiedade, estados epiléticos e convulsivos. No tratamento da insônia, como relaxante muscular e em medicação pré-anestésica.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
O diazepam possui propriedades ansiolíticas (diminui a ansiedade), sedativa (relaxamento e sono), miorrelaxantes (relaxante muscular), anticonvulsivantes (tratamento e/ou prevenção da convulsão) e efeitos amnésicos (perda temporária de memória).

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
O diazepam não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade (alergia) aos benzodiazepínicos (classe de medicamentos) ou a qualquer um dos produtos que compõe este medicamento, e a pacientes dependentes de outras drogas, inclusive álcool, exceto neste último caso, quando utilizado para o tratamento dos sintomas agudos de abstinência (privação). Evitar o uso em pacientes que apresentem glaucoma de ângulo estreito (aumento da pressão intraocular). Deve ser evitado por pacientes com insuficiência respiratória grave e síndrome da apneia do sono (pausas na respiração durante o sono).
O diazepam deve ser utilizado com precaução por pacientes portadores de *miastenia gravis* (doença muscular inflamatória) devido ao relaxamento muscular preexistente.

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

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Quando existe insuficiência cardiorrespiratória deve-se ter em mente que sedativos como o diazepam podem acentuar a depressão respiratória (dificuldade em respirar). Entretanto, o efeito sedativo (calmante) pode, ao contrário, ter efeito benéfico ao reduzir o esforço respiratório de certos pacientes. Na hipercapnia (aumento de gás carbônico no sangue) severa crônica, o diazepam só deve ser administrado caso os benefícios potenciais superem os riscos.
Devem ser adotados cuidados extremos ao se administrar diazepam injetável, em especial por via IV, a pacientes idosos, pacientes com doenças muito graves e aqueles com reserva pulmonar limitada, pois existe a possibilidade de ocorrer apneia (pausa na respiração) e/ou parada cardíaca. O uso concomitante de barbituratos, álcool ou outros agentes depressores do sistema nervoso central, aumenta a depressão com consequente risco aumentado da ocorrência de apneia. Pacientes idosos ou debilitados devem usar doses menores.
Devem ser observadas as precauções usuais no caso de pacientes com comprometimento das funções renal e hepática. O diazepam está também associado a um fenômeno de dependência física e psíquica que aumenta com a dose e duração do tratamento. Este fenômeno pode resultar numa intensificação da insônia e da ansiedade no caso de haver uma parada brusca da medicação.
O diazepam não deve ser usado isoladamente no tratamento da depressão ou da ansiedade associada à depressão porque pode desencadear o suicídio.

Fls 3852
Proc. Nº 023/2023
Ass

Dependência
Pode ocorrer dependência quando da terapia com benzodiazepínicos (por ex.: diazepam). O risco é mais evidente em pacientes sob uso prolongado, em altas dosagens e particularmente em pacientes predispostos, com história de alcoolismo, abuso de drogas, forte personalidade ou outros distúrbios psiquiátricos graves. No sentido de minimizar o risco de dependência, os benzodiazepínicos só devem ser prescritos após cuidadosa avaliação quanto à indicação e devem ser administrados por período de tempo mais curto possível. A continuação do tratamento, quando necessária, deve ser acompanhada bem de perto. A duração prolongada do tratamento só se justifica após cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios.

Abstinência
O início dos sintomas de abstinência (privação) é variável, durando poucas horas a uma semana ou mais. Nos casos menos graves, os sintomas da abstinência podem restringir-se a tremor, agitação, insônia, ansiedade, cefaleia (dor de cabeça) e dificuldade de concentração. Entretanto, podem ocorrer outros sintomas de abstinência, tais como sudorese (suor), espasmos musculares (contração involuntária dos músculos) e abdominal, alterações na percepção e, mais raramente delírio e convulsões. Na ocorrência de sintomas de abstinência, é necessário um acompanhamento médico bem próximo e apoio para o paciente. A interrupção abrupta deve ser evitada e deve ser adotado um esquema de retirada gradual.

Gravidez e amamentação
O diazepam e seus metabólitos atravessam a barreira placentária e atingem o leite materno. A administração contínua de benzodiazepínicos durante a gravidez pode originar hipotensão (redução da pressão arterial), diminuição da função respiratória e hipotermia (baixa temperatura corporal) no recém-nascido. Sintomas de abstinência em recém-nascidos têm sido ocasionalmente relatados com o uso de benzodiazepínicos. Cuidados especiais devem ser observados quando o diazepam é utilizado durante o trabalho de parto, quando altas doses podem provocar irregularidades no trabalho cardíaco do feto e hipotonia, dificuldade de sucção, hipotermia no neonato. Antes da decisão de administrar diazepam durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre – como deveria ocorrer sempre com outras drogas – os possíveis riscos para o feto devem ser comparados com os benefícios terapêuticos esperados para a mãe.

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

Pediatria
Deve-se lembrar que o sistema enzimático envolvido no metabolismo da droga não está totalmente desenvolvido no recém-nascido (especialmente em prematuros). O álcool benzílico, presente na fórmula do produto, pode provocar lesões irreversíveis no recém-nascido, principalmente em prematuros. Por isso, para estes pacientes, o diazepam injetável só pode ser usado caso não estejam disponíveis alternativas terapêuticas.

Idosos
A eliminação pode ser prolongada nos idosos, e consequentemente, a concentração plasmática pode demorar a atingir o estado de equilíbrio dinâmico (*steady state*).
Devem ser adotados cuidados extremos ao se administrar diazepam injetável a idosos, em especial por via IV, pois existe a possibilidade de ocorrer apneia e/ou parada cardíaca.

Interações medicamentosas
Tem sido descrito que a administração concomitante de cimetidina (mas não ranitidina) retarda o *clearance* (depuração) do diazepam. Existem igualmente estudos mostrando que a disponibilidade metabólica da fenitoína é afetada pelo diazepam. Por outro lado, não existem interferências com os antidiabéticos, anticoagulantes e diuréticos comumente utilizados. Se o diazepam é usado concomitantemente com outros medicamentos de ação central, tais como: neurolépticos, tranquilizantes, antidepressivos, hipnóticos, anticonvulsivantes, analgésicos e anestésicos, os efeitos destes medicamentos podem potencializar ou serem potencializados pelo diazepam. O uso simultâneo com levodopa pode diminuir o efeito terapêutico da levodopa.

Interferência em exames laboratoriais
Pode ocorrer elevação das transaminases e da fosfatase alcalina.

Interferência na capacidade de dirigir e operar máquinas

Os pacientes, particularmente os motoristas e as pessoas que operam máquinas, devem estar atentos aos riscos de sonolência e tontura associados com esta medicação.

Fls 3853
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

Outras interações
Este medicamento não deve ser consumido concomitantemente com bebidas alcoólicas, pois pode aumentar os efeitos indesejáveis do medicamento e do álcool.

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 sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C). Protegido da luz.
O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

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

Aspecto físico: solução límpida, incolor a amarelada, essencialmente livre de partículas visíveis.

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?
Para se obter efeito ótimo, a posologia deve ser individualizada. As doses usuais diárias recomendadas a seguir preenchem as necessidades da maioria dos pacientes, embora existam casos que necessitem de doses mais elevadas.
As doses parenterais recomendadas para adultos e adolescentes variam de 2 a 20 mg IM ou IV, dependendo do peso corporal, indicação e gravidade dos sintomas. Em algumas indicações (tétano, por exemplo) podem ser necessárias doses mais elevadas.
A administração intravenosa de diazepam deve ser lenta (0,5 a 1 mL/minuto), pois a administração excessivamente rápida pode provocar apneia; instrumental de reanimação deve estar disponível para qualquer eventualidade.

Instruções posológicas especiais
Anestesiologia
- Pré-medicação: 10 a 20 mg IM (crianças: 0,1 a 0,2 mg/kg), uma hora antes da indução anestésica;
- Indução anestésica: 0,2 a 0,5 mg/kg IV;
- Sedação basal antes de procedimentos terapêuticos, diagnósticos ou intervenções: 10 a 30 mg IV (crianças: 0,1 a 0,2 mg/kg);

O melhor método para adaptar a posologia às necessidades de cada paciente consiste em se administrar uma dose inicial de 5 mg (1 mL), ou 0,1 mg/kg, e doses subsequentes de 2,5 mg a cada 30 segundos (ou 0,05 mg/kg) até que haja oclusão palpebral.

Ginecologia e obstetrícia
Eclampsia: durante a crise convulsiva: 10 a 20 mg IV; doses adicionais segundo as necessidades, por via IV ou gota/gota (até 100 mg/24 horas).
Tétano: 0,1 a 0,3 mg/kg IV a intervalos de 1 a 4 horas ou gota/gota (3 a 4 mg/kg/24 horas); simultaneamente a mesma dose pode ser administrada por sonda nasogástrica.
Estado de mal epiléptico: 0,15 a 0,25 mg/kg IV (eventualmente gota/gota). Repetir, se necessário, após 10 a 15 minutos. Dose máxima: 3 mg/kg/24 horas.
Estados de excitação: ansiedade aguda, agitação motora, *delirium tremens:* dose inicial de 0,1 a 0,2 mg/kg IV. Repetir a intervalos de 8 horas até o desaparecimento dos sintomas agudos; a seguir, prosseguir o tratamento por via oral.
Atenção: administrar a solução injetável de diazepam separadamente, pois ela é incompatível com as soluções aquosas de outros medicamentos (precipitação do princípio ativo).

Fls 3854
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Perfusão: o diazepam permanece estável em solução de glicose a 5% ou 10% ou em solução isotônica de cloreto de sódio, desde que se misture rapidamente o conteúdo das ampolas (máximo 4 mL) ao volume total de solução (mínimo 250 mL), utilizando a mistura após o preparo.

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?
Como este é um medicamento de uso restrito a hospitais, o plano de tratamento é definido pelo médico que acompanha o caso. Se você não receber uma dose deste medicamento, o médico deverá redefinir a programação do tratamento.

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

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): cansaço, sonolência e relaxamento muscular; em geral, estão relacionados com a dose administrada.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): confusão mental, amnésia anterógrada (perda de memória passada), depressão, diplopia (visão dupla), disartria (articulação imperfeita da palavra), cefaleia (dor de cabeça), hipotensão (diminuição da pressão arterial), variações nos batimentos do pulso, depressão circulatória, parada cardíaca, incontinência urinária, aumento ou diminuição da libido, náusea, secura da boca ou hipersalivação, *rash* cutâneo (coloração avermelhada na pele, urticária), fala enrolada, tremor, retenção urinária, tonteira e distúrbios de acomodação visual.

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): elevação das transaminases e da fosfatase alcalina assim como icterícia. Têm sido descritas reações paradoxais tais como: excitação aguda, ansiedade, distúrbios do sono e alucinações. Quando estes últimos ocorrem, o tratamento com diazepam deve ser interrompido.

Particularmente após administração intravenosa rápida, podem ocorrer: trombose venosa, flebite, irritação local, edema ou, menos frequentemente, alterações vasculares.

Veias de pequeno calibre não devem ser escolhidas para a administração, devendo-se evitar principalmente a administração intra-arterial e o extravasamento do medicamento.
A administração intramuscular pode ocasionar dor local, acompanhada, em alguns casos, de eritema na região da aplicação; é relativamente comum hipersensibilidade dolorosa.

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?
Os sintomas de superdosagem manifestam-se por extrema intensificação dos efeitos do produto como: sedação, relaxamento muscular, sono profundo ou excitação paradoxal. Na maioria dos casos é necessária apenas observação dos sinais vitais ou reversão pelo antagonista flumazenil.
Intoxicações graves podem levar ao coma, arreflexia, depressão cardiorrespiratória e apneia exigindo tratamento apropriado (ventilação, suporte cardiovascular). Nos casos de intoxicações graves por quaisquer benzodiazepínicos (com coma ou sedação grave) recomenda-se o uso do antagonista específico, o flumazenil, na dose inicial de 0,3 mg IV, com incrementos de 0,3 mg a intervalos de 60 segundos, até reversão do coma. No caso dos benzodiazepínicos de meia-vida longa pode haver recidiva da sedação, portanto, recomenda-se o uso de flumazenil por infusão intravenosa de 0,1 a 0,4 mg/hora, gota a gota, em glicose a 5% ou cloreto de sódio 0,9%, juntamente com os demais processos de reanimação, desde que o flumazenil não reverta a depressão respiratória. Nas intoxicações mistas, o flumazenil também pode ser usado para diagnóstico.

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

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 3855
Proc. Nº 023/2023
Ass.

DIZERES LEGAIS

MS nº 1.0298.0008

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

Registrado por:
CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP
CNPJ nº 44.734.671/0001-51 – Indústria Brasileira

Fabricado por:
CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Avenida Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo - SP
CNPJ nº 44.734.671/0008-28 – Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS

R_0008_00

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
21/03/2022	Pendente	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Bula Paciente 3. Quando não devo usar este medicamento? Dizeres legais Bula Profissional: 4 – Contraindicações 9 - Reações Adversas Dizeres legais	VP/VPS	Solução injetável 5 mg/mL
05/04/2021	1299677/21-7	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	9 – Reações Adversas	VPS	Solução injetável 5 mg/mL
04/07/2016	2024189/16-5	10756 – SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	-----	-----	-----	-----	Bula Paciente e Profissional: I- Identificação do medicamento	VP/VPS	Solução injetável 5 mg/mL
21/11/2014	1052353/14-7	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Bula Paciente e Profissional: Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Diazepam (União Química), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 03/10/2014.	VP/VPS	Solução injetável 5 mg/mL

Fls 3856
Proc. Nº 02/2023
Ass

Fls 3857
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ampicilina

Prati-Donaduzzi

Cápsula dura

500 mg

Fls 3858
prati donaduzzi
Proc. Nº 023/2023
Ass

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
ampicilina
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Cápsula dura de 500 mg em embalagem com 12, 21, 70, 140, 280, 350 cápsulas.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada cápsula dura contém:
Ampicilina..... 500 mg
excipiente q.s.p..... 1 cápsula dura
Excipientes: dióxido de silício e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Este medicamento é indicado no tratamento de diversas infecções causadas por microorganismos sensíveis a este medicamento. São elas:
- Infecções do trato urinário (infecções urinárias);
- Infecções do trato respiratório (amidalites, sinusites, pneumonias);
- Infecções do trato digestivo e biliar (infecções intestinais e da vesícula biliar);
- Infecções localizadas ou sistêmicas (generalizadas), especialmente as causadas por germes do grupo enterococos, *Haemophilus, Proteus, Salmonella* e *E. coli*;
- Infecções bucais, extrações dentárias infectadas e outras intervenções cirúrgicas.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
A ampicilina, é um antibiótico derivado das penicilinas que provoca a morte dos microrganismos sensíveis. Sua ação inicia-se minutos após a administração de uma dose, mantendo-se adequada por 6 horas ou mais. Este medicamento está indicada no tratamento de diversas infecções causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Contraindicações
Este medicamento é contraindicado para pacientes com história de reações de hipersensibilidade (alergia) às penicilinas (classe de antibióticos onde a ampicilina se enquadra) e/ou demais componentes da formulação. Também não deve ser administrada a pacientes sensíveis às cefalosporinas (outra classe de antibióticos) devido à ocorrência de reação alérgica cruzada.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Advertências e precauções
Recomenda-se a realização de testes antes do início do tratamento com antibióticos, para determinar os microrganismos causadores da infecção (culturas) e provas de sensibilidade destes microrganismos contra o antibiótico, no caso a ampicilina (antibiograma). Deve-se ressaltar que isso pode não ser necessário em todos os casos, pois há critérios médicos que determinam, para cada caso, a indicação destes exames.
Reações de hipersensibilidade (alergia) sérias e ocasionalmente fatais foram registradas em pacientes sob tratamento com penicilinas (classe de antibióticos da ampicilina). Os indivíduos com tendência a desenvolver quadros alérgicos por vários fatores e com maior frequência são mais susceptíveis a estas reações. Histórico de alergias prévias, tanto a medicamentos, como a outros tipos de substâncias deve ser considerado antes do início do tratamento com este medicamento.

Fls 3859
Proc. Nº 023/2023
Ass

Caso ocorram reações alérgicas, o paciente deve procurar imediatamente o médico para iniciar o tratamento adequado e a interrupção do uso deste medicamento deve ser considerada. Reações anafiláticas (alérgicas) intensas requerem tratamento de emergência em unidades médicas especializadas.
Quando este medicamento for utilizado por tempo prolongado, existe a possibilidade de se desenvolver quadros infecciosos graves por fungos ou mesmo bactérias, portanto estes tratamentos devem ser avaliados criteriosamente.
Sugere-se maior espaçamento das doses (a cada 12 ou 16 horas) para o tratamento de infecções sistêmicas (generalizadas).
Nos portadores de insuficiência grave dos rins, pode haver acúmulo de ampicilina. Seu médico deve ser comunicado se você for portador de mau funcionamento dos rins.
Exames laboratoriais: assim como para qualquer fármaco (princípio ativo) potente, avaliações periódicas das funções renal (dos rins), hepática (do fígado) e análises das células sanguíneas podem ser indicadas, especialmente durante tratamentos prolongados. Deve-se ressaltar que isso pode não ser necessário em todos os casos, pois há critérios médicos que determinam, para cada caso, a indicação destes exames.
Gravidez
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Amamentação
Pequenas concentrações de ampicilina foram detectadas no leite materno.
Os efeitos para o lactente, caso existam, não são conhecidos. Este medicamento deve ser administrado com cautela para mulheres que estão em fase de amamentação.
Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas
Não há evidências de que a ampicilina diminua a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas.
Interações medicamentosas
Alopurinol (medicamento usado para pacientes com aumento do ácido úrico no sangue): esta associação parece predispor ao desenvolvimento de erupções cutâneas (lesões na pele) induzidas pela ampicilina.
Contraceptivos orais (anticoncepcionais): há casos isolados de irregularidade menstrual e gravidez não planejada em pacientes em uso de contraceptivos orais associados à ampicilina.
Probenecida: diminui a taxa de eliminação das penicilinas, prolongando e aumentando os seus níveis no sangue.
Interações com alimentos e testes laboratoriais
Interação com alimentos: A ingestão deste medicamento com alimentos deve ser evitada, pois estes dificultam a sua absorção.
Interações com testes de laboratórios
As penicilinas podem interferir com a medida da glicosúria (açúcar na urina), ocasionando falsos resultados de acréscimo ou diminuição, dependendo do método de análise utilizado.
Idosos
Devem ser seguidas as orientações gerais descritas anteriormente.
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?

Você deve manter este medicamento em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). Proteger da luz e umidade.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Este medicamento apresenta-se na forma de uma cápsula gelatinosa dura, cor azul claro e azul escuro.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. 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?

Modo de usar
Posologia
A ampicilina, princípio ativo deste medicamento, atinge níveis no sangue eficazes quando administrada por via oral. Sendo assim, deve-se preferir esta via de administração. A critério médico e de acordo com a maior ou menor gravidade da infecção recomenda-se a seguinte posologia, de acordo com o tipo de infecção:

Fls 3860
Proc. Nº 023/2023
Ass

INFECÇÃO	POSOLOGIA
Vias respiratórias (amidalites, sinusites, pneumonias)	500 mg a cada 6 horas
Trato gastrintestinal (infecções intestinais)	500 mg a cada 6 horas
Vias geniturinárias (infecções urinárias)	500 mg a cada 6 horas

Não devem ser utilizadas doses menores que as recomendadas na tabela acima. Em infecções graves o tratamento poderá ser prolongado por várias semanas, e doses mais elevadas poderão ser necessárias.
Mesmo após cessarem todos os sintomas ou tornarem-se negativas as culturas (exames que pesquisam a presença de bactérias), os pacientes devem continuar o tratamento pelo menos por 48 a 72 horas.
As amidalites bacterianas causadas pelos estreptococos hemolíticos (um tipo de bactéria) requerem um mínimo de 10 dias de tratamento para evitar manifestações de febre reumática (doença inflamatória que pode afetar coração, articulações e o cérebro) ou glomerulonefrite (inflamação dos glomérulos dos rins, ou seja, das minúsculas estruturas compostas de vasos e fibras nervosas que respondem diretamente pela filtração do sangue).
Nas infecções urinárias e gastrintestinais de natureza crônica são necessárias frequentes avaliações médicas onde podem ser indicados exames laboratoriais para a confirmação da cura bacteriológica (eliminação dos microrganismos).
Blenorragia (gonorreia): em adultos pode ser tratada com dose única de 2,0 g de ampicilina associada a 1,0 g de probenecida administradas simultaneamente. O seguimento, por meio de culturas bacterianas (4 a 7 dias em homens e de 7 a 14 dias em mulheres após o tratamento), a critério médico, é indicado. O tratamento da gonorréia pode mascarar os sintomas da sífilis. Sendo assim, a possibilidade do paciente possuir ambas as doenças associadas não deve ser descartada.
Administração:
As cápsulas de Ampicilina devem ser ingeridas com um pouco de líquido, preferencialmente água, cerca de 30 minutos a 1 hora antes das refeições.
Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
O esquecimento da administração deste medicamento, resultando em uso com intervalos maiores do que o recomendado entre as doses, pode comprometer o resultado do tratamento.
Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
Assim como com outras penicilinas, a maioria das reações adversas estão essencialmente limitadas a reações alérgicas. Estas ocorrem com maior probabilidade em indivíduos que demonstraram reações prévias de alergia a penicilinas, ou naqueles com história de alergia, asma, febre do feno (alergia ao pólen de algumas plantas) ou urticária (coceira).
Podem ser atribuídas ao uso da ampicilina as seguintes reações adversas:
Reações comuns (>1/100 e <1/10):
Sistema Nervoso Central: dor de cabeça;
Sistema digestivo: estomatite (feridas que podem atingir desde a cavidade oral até o estômago) por *Candida* (um tipo de fungo), náusea, vômito, diarreia;
Sistema geniturinário: vulvovaginite (inflamação da vulva e vagina) por *Candida*.
Reações incomuns (>1/1000 e <1/100):
Sistema cardiovascular: hipotensão arterial (pressão baixa);
Pele: vermelhidão na pele, urticária (coceira), dermatite esfoliativa (descamação da pele);
Equilíbrio hidroeletrolítico: inchaço;
Sistema respiratório: falta de ar;
Sistema digestivo: dor na região do estômago.
Reações raras (>1/10000 e < 1/1000):
Sistema circulatório: trombose venosa (oclusão total ou parcial de uma veia), tromboflebite (trombose com inflamação);
Sistema digestivo: doença do fígado, aumento das enzimas produzidas pelo fígado, colite pseudomembranosa (inflamação do intestino grosso pela bactéria *Clostridium difficile*);

prati donaduzzi
3861
Fls
Proc. Nº 02[illegible]/2023
Ass

Sistema geniturinário: nefrite intersticial (inflamação do tecido dos rins), insuficiência renal aguda (mau funcionamento dos rins), cristalúria (formação de cristais na urina);
Pele: necrose epidérmica tóxica (doença grave em que a camada superficial da pele se solta), eritema multiforme (inflamação da pele, caracterizada por lesões avermelhadas, vesículas e bolhas), síndrome de Stevens-johnson (forma grave, às vezes fatal, do eritema multiforme);
Sistema nervoso central: confusão mental sem outra especificação, convulsões, febre;
Equilíbrio hidroeletrolítico: hipopotassemia (baixos níveis de potássio no sangue);
Hematológicas e linfáticas (alterações sanguíneas): Anemia e diminuição isolada dos elementos sanguíneos, como plaquetas e glóbulos brancos, têm sido ocasionalmente relatadas durante a terapêutica com penicilinas. Estas reações são usualmente reversíveis com interrupção do tratamento, e acredita-se serem fenômenos alérgicos;
Imunológicas: anafilaxia (reação alérgica grave);
Osteomuscular: exacerbação da miastenia gravis (doença rara que afeta os músculos);
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?
As penicilinas não são muito tóxicas ao homem. Mesmo que em altas doses, é improvável que ocorram efeitos tóxicos graves.
Pacientes com doença nos rins são mais propensos a alcançar níveis sanguíneos tóxicos.
A ampicilina pode ser removida por hemodiálise.
Não havendo antídoto específico, o tratamento, quando necessário, deve ser de suporte. Portanto, deve-se procurar atendimento médico caso ocorra ingestão de altas doses deste medicamento.
Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS
MS - 1.2568.0201
Farmacêutico Responsável: Dr. Luiz Donaduzzi
CRF-PR 5842

Registrado e fabricado por:
PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA
Rua Mitsugoro Tanaka, 145
Centro Industrial Nilton Arruda - Toledo - PR
CNPJ 73.856.593/0001-66
Indústria Brasileira

CAC - Centro de Atendimento ao Consumidor
0800-709-9333
cac@pratidonaduzzi.com.br
www.pratidonaduzzi.com.br

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

prati donaduzzi

RECICLÁVEL

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	-	-	VP	Embalagem com 12, 21, 70, 140, 280, 350 cápsulas.

Fls 3862
Proc. Nº 4/23/2023
Ass

pharlab
Fls 3863
Proc. Nº 023/2023
Ass

aciclovir creme

Pharlab Indústria Farmacêutica S.A.

Creme

50 mg/g

pharlab
Sua saúde é prioridade para nós.

Fls 3864
Proc. Nº 023/2023
Ass

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

aciclovir creme
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO
O aciclovir creme é apresentado em bisnaga contendo 10 g.

USO TÓPICO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada grama do creme contém:
aciclovir ..... 50 mg
Excipientes q.s.p. ..... 1 g
(cera autoemulsionante não iônica, petrolato líquido, lanolina anidra, acetato de cetila, álcool de lanolina acetilado, propilenoglicol, edetato de sódio, metilparabeno, propilparabeno, petrolato amarelo, polietileno, álcool etílico e água para injetáveis).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
O aciclovir creme é indicado para o tratamento de infecções na pele causadas pelo vírus *Herpes simplex*, incluindo herpes genital e labial, seja o primeiro episódio ou episódios que se repetem.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
O aciclovir creme pertence a um grupo de medicamentos chamados antivirais (agem contra vírus). Ele contém como substância ativa o aciclovir, um agente antiviral muito ativo contra o vírus *Herpes simplex* (VHS) e contra o vírus *Varicela-zoster* (VVZ). O aciclovir bloqueia os mecanismos de multiplicação do vírus *Herpes simplex* e do *Varicela-zoster*.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
O uso deste creme é contraindicado em pacientes com conhecida alergia ao aciclovir, valaciclovir, propilenoglicol ou qualquer componente do medicamento.
Não há contraindicação relativa à faixa etária.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Se você responder SIM a alguma das perguntas abaixo, avise seu médico antes de usar este medicamento.
- Você possui alguma doença que afete seu sistema imune, como, por exemplo, infecção pelo vírus HIV?
- Você sofreu transplante de medula óssea?
- Você está grávida ou pretende ficar grávida?
- Você está amamentando?
- Você é alérgico a algum componente do aciclovir creme?

O aciclovir creme não é recomendado para ser aplicado em mucosas, como boca, olhos ou vagina, pois pode causar irritação.
Tome cuidado especial para evitar o contato do creme com os olhos.

pharlab
Fls 3865
Proc. Nº 023/2023
Ass

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Não há dados sobre a influência do aciclovir creme na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Gravidez e lactação
O uso do aciclovir creme durante a gravidez e lactação deve ser considerado apenas quando os benefícios forem maiores que os possíveis riscos para o feto.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Interações medicamentosas
Não foram identificadas interações significativas com medicamentos, alimentos ou exames laboratoriais.
Informe 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?
Mantenha o produto em sua embalagem original, em temperatura ambiente (15 a 30°C). Conserve sempre a bisnaga fechada após o uso. Não coloque o produto na geladeira.
Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Aspectos físicos /Características organolépticas
Creme branco ou quase branco, homogêneo, livre de material estranho.
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?
Modo de uso
O aciclovir creme deve ser usado apenas para uso tópico (aplicação na pele). Não deve ser ingerido.
Lave suas mãos antes e depois do uso de aciclovir creme.
Evite esfregar a lesão ou tocá-la com a toalha, para evitar o agravamento ou transferência da infecção para outra região.
Não misture aciclovir creme com outros cremes ou loções.
O aciclovir creme deve ser aplicado sobre as lesões já existentes ou lesões emergentes, preferencialmente no início da infecção.

Posologia
Adultos e crianças
O aciclovir creme deve ser aplicado cinco vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente quatro horas, pulando a aplicação no período noturno. É especialmente importante iniciar o tratamento de episódios que se repetem antes de aparecerem os sinais clínicos ou aos primeiros sinais de lesão. O tratamento também pode ser iniciado em estágios mais avançados, como por exemplo quando já observar-se a presença de pápulas (elevações da pele).
O tratamento deve continuar por pelo menos quatro dias para herpes labial e por cinco dias para herpes genital. Se não ocorrer cicatrização, o tratamento deverá ser prolongado por mais cinco dias. Se as lesões permanecerem após 10 dias, o paciente deve consultar seu médico.

Fls 3866
Proc Nº 04/2023
Ass

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

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Aplique o aciclovir creme assim que perceber que esqueceu a dose e continue com as aplicações seguintes conforme o esquema recomendado por seu médico.
Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
Como acontece com todos os medicamentos, aciclovir creme pode causar efeitos indesejáveis.
Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): queimação ou ardência passageira; ressecamento leve e descamação da pele; coceira.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): vermelhidão da pele e irritação.

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): reações de hipersensibilidade (alergia) incluindo angioedema, uma forma de alergia que leva ao inchaço de algumas partes da pele.
Se ocorrerem estes ou outros efeitos indesejáveis, procure seu médico.
Informe 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?
É improvável que aconteça alguma reação adversa caso o conteúdo total da bisnaga de 10 g de aciclovir creme, contendo 500 mg de aciclovir, seja ingerido acidentalmente. Mesmo assim, você deve procurar o seu médico.

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

DIZERES LEGAIS
M.S. 1.4107.0097
Farm. Resp.: Geraldo Vinícius Elias - CRF/MG-13.661

pharlab
Sua saúde é preciosa para nós.
PHARLAB - Indústria Farmacêutica S.A
Rua Olímpio Rezende de Oliveira, 28 - B. Américo Silva
35590-174 - Lagoa da Prata/MG
www.pharlab.com.br
CNPJ: 02.501.297/0001-02
Indústria Brasileira

pharlab
Sua saúde é preciosa para nós.

Fls 3867
Proc. Nº 023/2023
Ass

SAC
0800 0373322
sac@pharlab.com.br

Preserve o Meio Ambiente

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Veja como utilizar a tabela posológica:
No quadro com os pictogramas que aparece na embalagem, você ou seu farmacêutico anotam a prescrição do seu médico quanto ao número de aplicações e duração do tratamento.

Fls 3868
Proc. Nº 023/2023
Ass

aciclovir pomada oftálmica

Pharlab Indústria Farmacêutica S.A.

Pomada oftálmica

30 mg/g

pharlab

Fls 3869
Proc. Nº 023/2023
Ass

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

aciclovir pomada oftálmica
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO
O aciclovir pomada oftálmica é apresentada em bisnaga contendo 4,5g.

USO TÓPICO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 4 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada grama da pomada contém:
aciclovir ..... 30 mg
Excipientes q.s.p ..... 1 g
(petrolato branco).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
O aciclovir pomada oftálmica é indicado para o tratamento de ceratite, uma inflamação da córnea (camada mais externa do olho), causada pela infecção do vírus do herpes simples.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
O aciclovir pomada oftálmica contém como substância ativa o fármaco aciclovir, um antiviral (age contra vírus) muito ativo contra o vírus do herpes simples (HSV), tipos 1 e 2, e o vírus da *Varicela-zoster*.
Este medicamento atua bloqueando os mecanismos de multiplicação do vírus.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Se você responder SIM a alguma das perguntas abaixo, converse a respeito com seu médico antes de usar este medicamento.
- Você está grávida ou pretende ficar grávida?
- Você já teve uma reação alérgica à aciclovir, ao valaciclovir, ou a qualquer outro componente do medicamento?
- Você tem que usar lentes de contato durante o período de tratamento?

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Advertências
Logo após a aplicação, você poderá sentir uma leve sensação de picadas, que passa rapidamente.
Se este medicamento for ingerido acidentalmente, é improvável que ocorra algum efeito indesejável, mas o médico deve sempre ser informado.

Precauções
Você deve evitar usar lentes de contato durante o tratamento com aciclovir pomada oftálmica.

Populações especiais
Não existem observações especiais.

pharlab
Fls 3870
Proc. Nº 023/2023
Ass

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Não existem dados sobre a influência do produto na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Gravidez e lactação
O uso de aciclovir pomada oftálmica por mulheres grávidas deve ser considerado apenas quando os benefícios para a mãe forem maiores que os riscos para o feto.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Interações medicamentosas
Não são conhecidas interações clinicamente significantes.
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?
Mantenha o produto na embalagem original, em temperatura ambiente (15 a 30°C). Mantenha a bisnaga sempre fechada. Um mês depois de aberta, a mesma deve ser jogada fora.
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 aberto, válido por 30 dias.
Aspecto físico / características organolépticas
Pomada branca, homogênea e isenta de partículas estranhas.
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?
Modo de uso
Lave bem as mãos antes e depois da aplicação. Aplique um centímetro da pomada liberada pela bisnaga no interior da pálpebra inferior. Mantenha a bisnaga sempre fechada. Um mês depois de aberta, a mesma deve ser jogada fora.

Posologia
A dose para todas as faixas de idade é a mesma.
O aciclovir pomada oftálmica deve ser aplicado cinco vezes ao dia no olho afetado, em intervalos de aproximadamente quatro horas. Após a cicatrização, deve-se continuar a aplicá-lo, no mínimo, por mais três dias.
Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Aplique o aciclovir pomada oftálmica assim que perceber que esqueceu a dose e continue com as aplicações seguintes conforme o esquema recomendado por seu médico.
Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião dentista.

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

Fls 3871
Proc. Nº 023/2023
ASS

Reação muito comum (ocorre em 10% dos pacientes que usam este medicamento): ceratite superficial punctata (manchas ou lesões superficiais na córnea). Esta condição não exige interrupção do tratamento e resolve-se sem consequência aparente.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): sensação leve e transitória de picadas após a aplicação da pomada, irritação local e inflamação como, por exemplo, conjuntivite.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): inflamação das pálpebras (blefarite).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): reações de hipersensibilidade (alergia) imediata.
Algumas pessoas podem ser alérgicas à aciclovir. Existem relatos raros de reações alérgicas incluindo inchaço, especialmente dos lábios, face ou pálpebras.
Informe 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?

É improvável que ocorra algum efeito adverso se o conteúdo total da bisnaga, contendo 135 mg de aciclovir, for ingerido acidentalmente. Ainda assim, você deve procurar um médico.
Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS
M.S. 1.4107.0097
Farm. Resp.: Geraldo Vinícius Elias - CRF/MG - 13.661

PHARLAB - Indústria Farmacêutica S.A
Rua Olímpio Rezende de Oliveira, 28 - B. Américo Silva
35590-174 - Lagoa da Prata/MG
www.pharlab.com.br
CNPJ: 02.501.297/0001-02
Indústria Brasileira

SAC
0800 0373322
sac@pharlab.com.br

Preserve o Meio Ambiente

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

pharlab
Sua saúde é preciosa para nós.

Fls 3872
Proc. Nº 023/2023
Ass

Veja como utilizar a tabela posológica:
No quadro com os pictogramas que aparece na embalagem, você ou seu farmacêutico anotam a prescrição do seu médico quanto ao número de aplicações e duração do tratamento.

pharlab
Sua saúde é preciosa para nós.

Fls 3873
Proc. Nº 023/2023
Ass

aciclovir comprimido

Pharlab Indústria Farmacêutica S.A.

Comprimidos

200 mg

pharlab
Sua saúde é preciosa para nós.

Fls 3874
Proc. Nº 023/2023
Ass

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

aciclovir comprimido
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO
O aciclovir 200 mg é apresentado em embalagens contendo 25 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido contém:
aciclovir ..... 200 mg
Excipientes q.s.p. ..... 1 comprimido
(celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, povidona e dióxido de silício).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
O aciclovir 200 mg é indicado para:
- o tratamento de Herpes zoster;
- o tratamento e recorrência (reaparecimento) das infecções de pele e mucosas causadas pelo vírus *Herpes simplex*;
- a prevenção de infecções recorrentes causadas pelo vírus *Herpes simplex* (supressão).

O aciclovir também é indicado para pacientes seriamente imunocomprometidos.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
O aciclovir 200 mg contém como substância ativa o fármaco aciclovir, um agente antiviral muito ativo contra o vírus do *Herpes simplex* (HSV), tipos 1 e 2, vírus da *Varicela zoster* (VVZ), vírus *Esptein Barr* (VEB) e *Citomegalovírus* (CMV).
Este medicamento atua bloqueando os mecanismos de multiplicação desses vírus.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Este medicamento é contraindicado a pessoas com hipersensibilidade (alergia) conhecida à aciclovir ou ao valaciclovir.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Idosos e pacientes com insuficiência renal
Se você for idoso ou tiver mau funcionamento dos rins, seu médico poderá fazer um ajuste (redução) na dose. Tanto idosos quanto pacientes com insuficiência renal têm risco de desenvolver efeitos adversos neurológicos (efeitos relacionados ao Sistema Nervoso). Seu médico deverá fazer o monitoramento cuidadosamente. Essas reações geralmente são revertidas com a descontinuação do tratamento.
Pacientes em tratamento com altas doses de aciclovir devem beber bastante líquido. Converse com seu médico sobre isso.

pharlab
Fls 3875
Proc. Nº 023/2023
Ass

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Um dos efeitos colaterais, tal como a sonolência pode prejudicar sua habilidade de concentração e reação. Tenha certeza que você não está com esse efeito antes de dirigir e operar máquinas.

Gravidez e lactação
A administração de aciclovir durante a gravidez só deve ser considerada se a melhora esperada para a mãe superar a possibilidade de risco para o feto.
Existem dados relatando a passagem de aciclovir para o leite materno e consequentemente para o seu bebê, caso você esteja amamentando.
Se você está grávida, acha que pode estar, está planejando ficar grávida, ou está amamentando, não inicie o tratamento sem falar com o seu médico primeiro.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Interações medicamentosas
Se você está usando algum dos medicamentos listados abaixo, converse com seu médico antes de usar aciclovir:
- probenecida (usado para tratar gota)
- cimetidina (usado para tratar úlcera péptica)
- medicamentos como micofenolato de mofetila (usado para prevenir rejeição após transplante de órgãos)
O aciclovir pode afetar o resultado de exames de sangue e de urina.
Informe ao seu médico sobre o uso deste medicamento se você for fazer exames de urina ou de sangue.
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?
Mantenha os comprimidos em sua embalagem original, em temperatura ambiente (15 a 30ºC). Proteger da luz e umidade.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Aspecto físico / Características organolépticas
Os comprimidos de aciclovir 200 mg são brancos, circulares, planos, sulcados e isentos de material estranho.
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?
Modo de uso
Uso oral.
Para que o tratamento tenha o efeito desejado, é importante que você tome os comprimidos de acordo com as instruções de seu médico, respeitando sempre os horários e a duração do tratamento.

pharlab
3876
Fls
Proc. Nº 02/2023
Ass

Posologia

Tratamento de Herpes simples em adultos:

Um comprimido de aciclovir 200 mg, cinco vezes ao dia, com intervalos de aproximadamente quatro horas, pulando a dose noturna. O tratamento precisa ser mantido por cinco dias, e deve ser estendido em infecções iniciais graves.

Em pacientes gravemente imunocomprometidos (por exemplo, após transplante de medula óssea) ou com problemas na absorção intestinal, a dose pode ser duplicada (400 mg) ou, alternativamente, considerada a administração da medicação intravenosa.

A administração das doses deve ser iniciada tão cedo quanto possível, após o surgimento da infecção. Para os episódios recorrentes, isso deve ser feito, de preferência, durante o período prodômico ou imediatamente após surgirem os primeiros sinais ou sintomas.

Supressão de Herpes simples em adultos imunocompetentes (com o sistema de defesa funcionando adequadamente):

Um comprimido de 200 mg, quatro vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente seis horas. Muitos pacientes podem ser convenientemente controlados com um regime de 400 mg, duas vezes ao dia, com intervalos de aproximadamente 12 horas.

Uma redução da dose para 200 mg, três vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente oito horas, ou até duas vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente 12 horas, podem ser eficazes. Em alguns pacientes, podem ocorrer reinfecções em regime de doses totais diárias de 800 mg. O tratamento deve ser interrompido periodicamente, em intervalos de seis a doze meses, a fim de que se possa avaliar o progresso obtido na história natural da doença.

Prevenção de Herpes simples em adultos:

Em pacientes imunocomprometidos (com o sistema de defesa do organismo debilitado), recomenda-se um comprimido de 200 mg, quatro vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente seis horas. Para pacientes seriamente imunocomprometidos (por exemplo, após transplante de medula óssea) ou com problemas de absorção intestinal, a dose pode ser dobrada (400 mg) ou, alternativamente, considerada a administração de doses intravenosas. A duração da administração preventiva é determinada pela duração do período de risco.

Tratamento de Herpes zoster em adultos:

Doses de 800 mg, cinco vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente quatro horas, pulando as doses noturnas. O tratamento precisa ser mantido por sete dias. Em pacientes gravemente imunocomprometidos (por exemplo, após transplante de medula óssea) ou com problemas de absorção intestinal, deve ser considerada a administração de doses intravenosas. A administração das doses deve ser iniciada o mais cedo possível, após o surgimento da infecção. O tratamento apresenta melhores resultados se for iniciado assim que apareçam as lesões na pele.

Tratamento em pacientes seriamente imunocomprometidos (com o sistema de defesa do organismo muito debilitado):

Para tratamento em pacientes seriamente imunocomprometidos, 800 mg de aciclovir devem ser administrados, quatro vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente seis horas.

No tratamento de pacientes receptores de medula óssea, deve-se fazer terapia de um mês com aciclovir intravenoso antes do tratamento com esta dose.

Fls 3877
Proc. Nº
Ass

A duração do tratamento estudada em pacientes após transplante de medula óssea foi de seis meses (de 1 a 7 meses após o transplante). Em pacientes com infecção avançada pelo HIV, o tratamento estudado foi de 12 meses, mas é desejável que estes pacientes continuem o tratamento por um período maior.

Crianças:
Para profilaxia/prevenção de infecções causadas por vírus *Herpes simplex* em crianças imunocomprometidas com mais de 6 anos de idade, as doses são as mesmas indicadas para adultos. Não há dados disponíveis relativos à supressão de infecções por *Herpes simplex* ou ao tratamento de Herpes zoster em crianças imunocompetentes.
A indicação de aciclovir 200mg comprimidos na população pediátrica deve ser avaliada pelo seu médico de acordo com a capacidade da criança de engolir os comprimidos.

Pacientes idosos:
A possibilidade de insuficiência renal em idosos deve ser considerada e a dose deve ser ajustada apropriadamente (ver Insuficiência renal). Em pacientes idosos que estejam usando altas doses de aciclovir deve-se manter hidratação adequada.

Insuficiência renal:
Para o tratamento e a prevenção de infecções causadas pelo vírus *Herpes simplex* em pacientes com mau funcionamento dos rins, as doses orais recomendadas não conduzirão a um acúmulo de aciclovir acima dos níveis que foram estabelecidos como sendo seguros por infusão intravenosa. Entretanto, para pacientes com insuficiência renal grave, recomenda-se ajuste de dose para 200 mg, duas vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente 12 horas.
Para o tratamento das infecções de Herpes zoster e na administração em pacientes seriamente imunocomprometidos, recomenda-se ajustar a dose para 800 mg, duas vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente 12 horas, nos pacientes com insuficiência renal grave, e para 800 mg, três ou quatro vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente oito horas, para pacientes com insuficiência renal moderada.
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?
Tome os comprimidos de aciclovir assim que se lembrar. No entanto, se estiver próximo ao horário da próxima tomada, espere até o horário programado para tomar seus comprimidos. Não dobre a dose para compensar uma dose perdida.
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?
Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):
- dor de cabeça, tonteira;
- enjoos, vômito, diarreia e dores no abdômen;
- coceira e vermelhidão/protuberâncias na pele que podem piorar com exposição ao sol;
- sensação de cansaço, febre.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):
- urticária (coceira, formação de placas avermelhadas na pele), queda de cabelo.

Fls 3878
Proc Nº 0023/2023
Ass

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):
- anafilaxia (reação alérgica severa que pode apresentar os seguintes sinais: coceira, erupção cutânea; inchaço, algumas vezes do rosto ou boca (angioedema), causando dificuldade em respirar; colapso). Caso apresente esses sintomas entre em contato com seu médico e pare imediatamente de utilizar aciclovir.
- falta de ar;
- aumento reversível de bilirrubina (substância encontrada na bile) e de algumas enzimas do fígado;
- angioedema (inchaço do rosto, lábios, boca, língua ou garganta);
- aumento dos níveis de substâncias encontradas no sangue, como ureia e creatinina.

Reações muito raras (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):
- anemia (redução do número de células vermelhas do sangue), leucopenia (redução do número de glóbulos brancos que são células sanguíneas responsáveis pela defesa do organismo) e trombocitopenia (redução no número de plaquetas que são células sanguíneas que ajudam o sangue a coagular);
- agitação, confusão, tremor, ataxia (falta de coordenação dos movimentos), disartria (dificuldade em controlar os músculos da fala ou rouquidão), alucinações, sintomas psicóticos (dificuldade de pensar, julgar claramente ou concentrar-se), convulsões, sonolência, encefalopatia (distúrbios de comportamento, fala e movimentos dos olhos) e coma;
- hepatite (inflamação do fígado) e icterícia (amarelamento da pele ou dos olhos);
- insuficiência renal aguda e dor nos rins (pode estar associada à insuficiência renal).

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Sintomas e Sinais

É improvável que ocorram efeitos tóxicos graves mesmo que uma dose de até 20 g (equivalente a 100 comprimidos) seja tomada em uma única ocasião. Acidentalmente, superdoses repetidas por vários dias de aciclovir oral foram relacionadas a problemas no estômago ou intestino (como náusea e vômitos) e neurológicos (dor de cabeça e confusão). Procure imediatamente seu médico ou a emergência hospitalar mais próxima.

Tratamento

Os pacientes devem ser observados cuidadosamente para os sinais de toxicidade. Em casos de doses excessivas com presença de sintomas, a hemodiálise (tratamento que consiste na remoção do líquido e substâncias tóxicas do sangue) pode ser considerada como opção de tratamento.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.4107.0097

Farm. Resp.: Geraldo Vinícius Elias - CRF/MG - 13.661

Fls 3879
Proc. Nº 023/2023
Ass

PHARLAB - Indústria Farmacêutica S.A
Rua Olímpio Rezende de Oliveira, 28 - B. Américo Silva
35590-174 - Lagoa da Prata/MG
www.pharlab.com.br
CNPJ: 02.501.297/0001-02
Indústria Brasileira

SAC
0800 0373322
sac@pharlab.com.br

Preserve o Meio Ambiente

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Veja como utilizar a tabela posológica:
No quadro com os pictogramas que aparece na embalagem, você ou seu farmacêutico anotam a prescrição do seu médico quanto as doses do medicamento, duração do tratamento e outras observações importantes.

ACICLOVIR

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados	Versões	Apresentações relacionadas
Gerado no momento do peticionamento	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/07/2022	Não se aplica	**BULA VP:** 8- QUAIS OS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS **BULA VPS:** 9- REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Creme dermatológico 50mg/g, Pomada oftálmica 30mg/g e Comprimidos de 200mg
0393103/21-0	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/01/2021	30/01/2021	**BULA VPS:** 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Creme dermatológico 50mg/g, Pomada oftálmica 30mg/g e Comprimidos de 200mg
1274249/20-0	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/04/2020	25/04/2020	**BULA VP:** DIZERES LEGAIS **BULA VPS:** APRESENTAÇÕES DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Creme dermatológico 50mg/g, Pomada oftálmica 30mg/g e Comprimidos de 200mg

Fls 3880
Proc. Nº 0123/2023
Ass

0597253/19-1	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/07/2019	08/07/2019	**COMPRIMIDOS DE 200MG** **BULA VP:** IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? **BULA VPS:** IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO RESULTADOS DE EFICÁCIA CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS POSOLOGIA E MODO DE USAR REAÇÕES ADVERSAS	VP / VPS	Creme dermatológico 50mg/g, Pomada oftálmica 30mg/g e Comprimidos de 200mg
				CREME DERMATOLÓGICO 50MG/G **BULA VPS:** REAÇÕES ADVERSAS **POMADA OFTÁLMICA 30M** **BULA VP:** COMPOSIÇÃO **BULA VPS:** COMPOSIÇÃO REAÇÕES ADVERSAS		
1352547/17-6	GENÉRICO -Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	03/07/2017	03/07/2017	DIZERES LEGAIS	VP / VPS	Creme dermatológico 50mg/g, Pomada oftálmica 30mg/g e Comprimidos de 200mg

Fls 3881
Proc. Nº 02/2020
Ass

0964608/15-6	GENÉRICO -Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	04/11/2015	04/11/2015	Notificação da versão inicial de texto de bula contemplando os itens mencionados na RDC 47/2009, de acordo com a bula padrão submetida em 08/08/2014	VP / VPS	Creme dermatológico 50mg/g, Pomada oftálmica 30mg/g e Comprimidos de 200mg

Fls 3882
Proc. Nº 0124202
Ass

Natulab

Fls 3883
Proc. Nº 023/2023
Ass

BUTALAB
sulfato de salbutamol

Natulab Laboratório SA.
Xarope
2 mg/5 mL

Natulab

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

Fls 3884
Proc. Nº 023/2023
Ass

BUTALAB
sulfato de salbutamol

FORMA FARMACÊUTICA
Xarope

APRESENTAÇÃO
Linha Farma: Butalab xarope contém 2 mg de salbutamol em cada 5 mL.
Frasco âmbar com 100 mL, acompanhado de copo-medida.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada mL de Butalab xarope contém:
salbutamol ..... 0,4 mg (equivalente a 0,48 mg de sulfato de salbutamol)
veículo* .....q.s..... .....1 mL
*ciclamato de sódio, sacarina sódica, propilparabeno, metilparabeno, propilenoglicol, corante vermelho ponceaux , aroma framboesa, hidroxietilcelulose, ácido cítrico, álcool etílico, hidróxido de sódio e água purificada.

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Butalab xarope é indicado para o controle e prevenção do ataque asmático e proporciona alívio do espasmo brônquico associado às crises de asma, bronquite crônica e enfisema.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
O sulfato de salbutamol, substância ativa de **Butalab** xarope, pertence a um grupo de medicamentos chamados broncodilatadores. O salbutamol relaxa a musculatura das paredes dos brônquios, ajudando a abrir as vias aéreas e tornando mais fácil a entrada e a saída de ar dos pulmões. Dessa forma alivia o aperto no peito, o chiado e a tosse, permitindo que você respire com mais facilidade.

O tempo para início de ação do **Butalab** xarope é cerca de 30 minutos.
O salbutamol tem duração de ação de 4 a 6 horas, na maioria dos pacientes.
Butalab xarope é a terapia oral adequada para as crianças, ou os adultos que preferem medicamentos líquidos

Natulab

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
O uso de **Butalab** xarope é contraindicado para pacientes que apresentam alergia ao salbutamol ou a qualquer outro componente do medicamento.
Butalab xarope é contraindicado no controle do parto prematuro ou em caso de ameaça de aborto.

Fls 3885
Proc. Nº 02[illegible]2023
Ass

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Sua resposta ao tratamento da asma deve ser monitorada pelo seu médico através da realização de exames para avaliar a sua função pulmonar.

Como podem ocorrer reações adversas causadas por doses elevadas, não aumente a dose nem a frequência de uso de **Butalab** xarope, a menos que seu médico recomende. Procure-o caso não sinta o alívio usual dos sintomas ou o tempo de ação do medicamento se reduza. O aumento do uso de **Butalab** xarope para melhora dos sintomas indica que o controle da asma se deteriorou. Nesse caso, fale com seu médico, que deve considerar a terapia com corticosteroides.

Butalab xarope pode provocar redução dos níveis de potássio no sangue e aumento dos níveis de glicose (açúcar). A administração junto com corticosteroides pode aumentar esse efeito. Se você é diabético, consulte seu médico antes de usar **Butalab** xarope.

Se você utiliza xantinas, corticosteroides, diuréticos ou sofre de hipóxia (má oxigenação do sangue), informe seu médico. Nessas situações, recomenda-se monitorar os níveis de potássio.

Se você sofre de tireotoxicose (doença causada pela intoxicação por excesso de produção do hormônio da tireoide), informe seu médico, pois deverá fazer uso de **Butalab** xarope com cautela.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco
Crianças: o medicamento é muito bem tolerado por crianças. (Ver Posologia).
Idosos: ver Posologia.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Nenhum efeito sobre essas atividades foi reportado.

Gravidez e lactação
A administração de medicamentos durante a gravidez somente deve ser feita se o benefício para a mãe for maior do que qualquer risco para o feto.
Como o salbutamol é provavelmente secretado no leite materno, não se recomenda o uso de **Butalab** xarope em mulheres que estejam amamentando.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Este produto contém salbutamol, que está incluído na lista de substâncias proibidas da Agência Mundial Antidoping.

Este medicamento pode causar doping.
Este medicamento contém ÁLCOOL no teor de 0,5%.

Natulab

Fls 3886
Proc. Nº 023/2023
Ass

Interações medicamentosas
Butalab xarope não deve ser utilizado com medicamentos beta-bloqueadores não seletivos, como o propranolol.

Butalab xarope não é contraindicado em pacientes em tratamento com inibidores da monoaminoxidase (IMAOS).

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?

Cuidados de armazenamento
O produto deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

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

Aspectos físicos / Características organolépticas
Butalab xarope é um líquido límpido, de cor vermelha e odor de framboesa.

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?

Modo de uso
Uso oral.

Posologia
Para alívio do broncoespasmo

Adultos :
A dose usualmente eficaz é de 4 mg de salbutamol (10 mL do xarope) 3 ou 4 vezes ao dia.
Caso não se obtenha a broncodilatação adequada, cada dose pode ser gradualmente aumentada para até 8 mg (20 mL do xarope). Contudo, observou-se que alguns pacientes obtêm alívio adequado com 2 mg (5 mL do xarope) 3 ou 4 vezes ao dia.
Para os pacientes muito sensíveis a estimulantes beta-adrenérgicos, recomenda-se iniciar o tratamento com 2 mg (5 mL do xarope) 3 ou 4 vezes ao dia.

Crianças:
Crianças de 2 a 6 anos: 2,5 a 5 mL do xarope (1 a 2 mg de salbutamol) 3 ou 4 vezes ao dia.

Natulab

Fls 3887
Proc. Nº 02/2023
Ass

Crianças de 6 a 12 anos: 5 mL do xarope (2 mg de salbutamol) 3 ou 4 vezes ao dia.
Crianças acima de 12 anos: 5 a 10 mL do xarope (2 a 4 mg de salbutamol) 3 ou 4 vezes ao dia.

Pacientes idosos:
Recomenda-se iniciar o tratamento com 5 mL de xarope (2 mg de salbutamol) 3 ou 4 vezes ao dia.

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

7. O QUE FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Se você se esquecer de tomar uma dose, tome-a logo que se lembrar. No entanto, se você só se lembrar na hora que deveria tomar a próxima dose, não tome a dose esquecida. Ou seja, não tome uma dose dobrada para compensar uma perdida. Você pode apresentar uma sensação de aperto ou chiado no peito ou tosse (isto é, os sintomas normais da asma). Se você perder apenas uma dose, esses sintomas nem sempre podem ocorrer.
Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
As reações adversas estão listadas abaixo de acordo com a frequência.

Reação muito comum (ocorre em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): tremor.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor de cabeça; aumento da frequência dos batimentos do coração; palpitações; câimbra muscular.

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): diminuição dos níveis de potássio no sangue; arritmia cardíaca (alterações no ritmo normal dos batimentos do coração); aumento do fluxo sanguíneo em determinadas regiões.

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): hipersensibilidade - reações alérgicas caracterizadas por vermelhidão, coceira, inchaço, falta de ar, podendo ocorrer diminuição da pressão sanguínea e desmaio; hiperatividade; sensação de tensão muscular.

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.

Natulab

Fls 3888
Proc. Nº 02[illegible]/2023
Ass.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Se acidentalmente você usar mais doses do que as recomendadas, perceberá que seu coração bate mais rápido que o normal e poderá sentir tontura ou tremores, além de dor de cabeça.

Foram relatados enjoos, vômitos e aumento dos níveis de glicose (açúcar) no sangue, predominantemente em crianças e quando a superdosagem de **Butalab** foi feita por via oral.

Sua respiração poderá ficar mais rápida e curta.
Se a dose usada for muito maior do que a correta, chame seu médico imediatamente ou se dirija ao hospital ou pronto-socorro mais próximo. Leve esta bula ou o medicamento para que saibam o que você usou.
O tratamento deve ser direcionado de acordo com estado clínico do paciente ou conforme indicado pelo centro nacional de intoxicação, quando disponível.

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

DIZERES LEGAIS
MS: 1.3841.0019
Farm. Responsável: Olavo Souza Rodrigues - CRF/BA nº4826
NATULAB LABORATÓRIO SA
Rua José Rocha Galvão nº2, Galpão 03 - Salgadeira
Santo Antônio de Jesus - Bahia – CEP - 44.444-312
CNPJ 02.456.955/0001-83
INDÚSTRIA BRASILEIRA
SAC: 0800 730 7370
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 19/01/2021.

Natulab

Fls 3889
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula21	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/02/2015	0162234/15-0	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/02/2015	0162234/15-0	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/02/2015	1° submissão no bulário eletrônico.	VP/VPS	2mg/5/mL XPE CT FR AMB X 100 mL 2mg/5/mL XPE CX 50 FR AMB X 100 mL 2mg/5/mL XPE CX 50 FR AMB X 120 mL
05/01/2016	1135923/16-4	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/01/2016	1135923/16-4	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/01/2016	Apresentação	VP/VPS	2mg/5/mL XPE CT FR AMB X 100 mL 2mg/5/mL XPE CX 50 FR AMB X 100 mL 2mg/5/mL XPE CX 50 FR AMB X 120 mL
26/07/2018	0599497/18-7	10756 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula para Adequação a Intercambialidade	26/07/2018	0599497/18-7	10756 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula para Adequação a Intercambialidade	26/07/2018	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO Adição da frase sobre intercambialidade, segundo RDC nº 58/2014	VP/VPS	2mg/5/mL XPE CT FR AMB X 100 mL 2mg/5/mL XPE CX 50 FR AMB X 100 mL 2mg/5/mL XPE CX 50 FR AMB X 120 mL
18/03/2021	1053185/21-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/03/2021	1053185/21-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	1053185/21-8	Reações Adversas	VPS	2mg/5/mL XPE CX 50 FR AMB X 100 mL 2mg/5/mL XPE CX 50 FR AMB X 120 mL

Natulab

08/04/2022	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/04/2022	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/04/2022	Dizeres Legais	VPS/VP	2mg/5/mL XPE CT FR AMB X 100 mL 2mg/5/mL XPE CX 50 FR AMB X 100 mL 2mg/5/mL XPE CX 50 FR AMB X 120 mL

Fls 3890
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 3891
Proc. Nº 023/2023
Ass

Nistatina

Prati-Donaduzzi

Suspensão

100.000 UI/mL

Fls 3892
Proc. Nº 023/2023
Ass

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
nistatina
Medicamento genérico Lei n° 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO
Suspensão de 100.000 UI/mL em embalagem com 1 frasco de 50 mL acompanhado de conta-gotas.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada mL da suspensão contém:
nistatina.....100.000 UI
veículo q.s.p.....1 mL
Excipientes: glicerol, carmelose sódica, sacarose, sacarina sódica, metilparabeno, propilparabeno, edetato dissódico, fosfato de sódio dibásico, butil-hidroxitolueno, aroma de cereja líquido, aroma de hortelã pimenta líquido, cinamaldeído, álcool etílico e água purificada.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Este medicamento é um antifúngico, um produto destinado a combater os fungos, entre eles um muito comum em recém-nascidos e lactentes – "o sapinho" (*Candida albicans*). Este fungo pode também aparecer na boca de indivíduos adultos, principalmente em casos de uso de próteses dentárias ou quando o organismo está enfraquecido por falta de nutrientes, vitaminas e problemas imunológicos.
Mais recentemente a ocorrência do "sapinho" em adultos, atingindo tanto a região da boca, como outras porções do trato digestivo (esôfago e intestinos), tem sido observada em pacientes portadores de moléstias graves ou tratamentos com imunodepressores e nos casos de queda da imunidade como ocorre na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
A nistatina age no combate a fungos sensíveis a este medicamento, como *Candida albicans* (monília ou sapinho) e outros.
A nistatina liga-se à parede das células dos fungos sensíveis e a altera, causando a sua destruição. A nistatina não apresenta atividade contra bactérias, protozoários ou vírus.
Como a nistatina tem absorção insignificante no trato gastrintestinal (estômago e intestinos) a ação do produto tem início tão logo o mesmo entra em contato com o organismo na boca ou intestino.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Você não deve utilizar este medicamento se for alérgico à nistatina ou aos demais componentes da fórmula.
Você deve interromper o tratamento e procurar um médico imediatamente caso apresente irritação ou hipersensibilidade (alergia) a este medicamento.
Atenção diabéticos: contém açúcar.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Advertências e Precauções
Este medicamento contém propilparabeno e metilparabeno que podem induzir reações alérgicas (as quais podem ser tardias em alguns casos).
Este medicamento não deve ser usado para o tratamento de micoses sistêmicas.
Mesmo que ocorra uma melhora nos sintomas dentro dos primeiros dias do tratamento, você não deve interromper a medicação até o tratamento ser completado de acordo com as orientações do seu médico.
Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade
O potencial carcinogênico da nistatina, assim como seu efeito mutagênico na fertilidade não foram estabelecidos.
Gravidez
A segurança para o uso durante a gravidez não foi estabelecida para apresentações orais de nistatina. Também ainda não foi estabelecido se estas preparações podem provocar efeitos nocivos ao feto quando administradas a uma gestante ou pode afetar a reprodução. Se você estiver grávida, poderá utilizar este medicamento apenas após

a prescrição do médico, pois ele que estabelecerá se os benefícios para a mãe justificam o potencial risco para o feto.

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

Fls 3893
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Amamentação

Não foi comprovado se a nistatina é excretada no leite humano. Embora a absorção gastrintestinal seja insignificante, se você estiver amamentando deverá tomar alguns cuidados ao tomar este medicamento, de acordo com orientações do seu médico.

Crianças

Vide **COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Idosos

Não há recomendações especiais para pacientes idosos.

Interações Medicamentosas

Não são conhecidas interações com outros medicamentos e/ou outras substâncias.

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?

Você deve manter este medicamento em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). Proteger da luz e umidade.

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

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

Este medicamento apresenta-se na forma de uma suspensão de coloração amarela, sabor adocicado e aroma característico.

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de usar

Para a aplicação da suspensão você deve higienizar a boca de maneira adequada, incluindo os cuidados necessários com a limpeza de próteses dentárias.

A suspensão deve ser bochechada e mantida por vários minutos (o maior tempo possível) na boca antes de ser engolida. Nos lactentes (bebês em fase de amamentação) e crianças menores deve-se colocar a metade da dose utilizada em cada lado da boca.

Posologia

Via oral

Prematuros e crianças de baixo peso

Estudos clínicos limitados demonstram que a dose de 1 mL (100.000 UI de nistatina) quatro vezes ao dia é efetiva.

Lactentes

A dose recomendada é de 1 ou 2 mL (100.000 a 200.000 UI de nistatina) quatro vezes ao dia.

Crianças e Adultos

A faixa de dose usual varia de 1 a 6 mL (100.000 a 600.000 UI de nistatina) quatro vezes ao dia.

A fim de evitar reinfecção, as doses para todas as apresentações devem ser mantidas no mínimo por 48 horas após o desaparecimento dos sintomas ou da negativação dos exames.

Se os sinais e sintomas piorarem ou persistirem (após o 14° dia do início do tratamento) você deverá procurar seu médico para ser reavaliado.

Agite antes de usar.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

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

Se você esquecer de tomar alguma das doses prescritas tome assim que se lembrar, porém se estiver próximo ao horário da dose seguinte espere até o horário e retorne ao seu esquema de tratamento habitual. Não tome uma dose dobrada para compensar a que você esqueceu.

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

3894
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
A nistatina é geralmente bem tolerada por todos os grupos de idade incluindo crianças debilitadas mesmo em terapia prolongada.
Você poderá apresentar hipersensibilidade (alergia) e angioedema (inchaço nas camadas mais profundas da pele), incluindo edema facial. Com grandes doses orais você poderá apresentar diarreia, distúrbios gastrintestinais (estômago e intestinos), enjoo e vômitos.
Raramente você poderá apresentar erupções cutâneas (pequenas bolhas avermelhadas na pele), incluindo urticária (coceira). Muito raramente você poderá apresentar Síndrome de *Stevens-Johnson* (formação de edema com bolhas).
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?
Doses orais de nistatina excedendo cinco milhões de unidades diárias podem causar enjoo e distúrbios gastrintestinais. Não há relato de efeitos tóxicos graves ou de superinfecções.
Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS
MS - 1.2568.0026
Farmacêutico Responsável: Dr. Luiz Donaduzzi
CRF-PR 5842

Registrado e fabricado por:
PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA
Rua Mitsugoro Tanaka, 145
Centro Industrial Nilton Arruda - Toledo - PR
CNPJ 73.856.593/0001-66
Indústria Brasileira

CAC - Centro de Atendimento ao Consumidor
0800-709-9333
cac@pratidonaduzzi.com.br
www.pratidonaduzzi.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

prati donaduzzi

RECICLÁVEL

Fls 3695
Proc. Nº 02/2023
Ass

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9.REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 1 ou 50 frascos de 50 mL acompanhados de conta-gotas ou embalagem com 200 frascos de 30 mL acompanhados de conta-gotas.
10/10/2018	0985124/18-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Embalagem com 1 frasco de 50 mL acompanhado de conta-gotas.
04/02/2015	0104985/15-2	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	-	VP	Embalagem com 1 frasco de 50 mL acompanhado de conta-gotas.
30/06/2015	0577322/15-9	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	-	-	-	-

Fls 3896
Proc. Nº 023/2023
Ass.

IBUPROFENO

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Suspensão gotas
50mg/mL

Geolab

MODELO DE BULA PARA O PACIENTE

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

ibuprofeno

Medicamento genérico, Lei n° 9.787 de 1999

Fls 3897
Proc. Nº 023/2023
Ass

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Suspensão gotas de 50mg/mL: Embalagem contendo 1 frasco gotejador com 30mL.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES

COMPOSIÇÃO

Cada mL (10 gotas) da suspensão contém:

ibuprofeno.....50mg

Excipientes: ácido cítrico, benzoato de sódio, ciclamato de sódio, dióxido de titânio, essência de tutti-frutti, glicerol, goma xantana, polissorbato 80, propilenoglicol, sacarina sódica, sorbitol e água purificada.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

O **ibuprofeno** é um medicamento indicado para redução da febre e para o alívio de dores, tais como: dores decorrentes de gripes e resfriados, dor de garganta, dor de cabeça, dor de dente, dor nas costas, cólicas menstruais e dores musculares.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O **ibuprofeno** exerce atividades contra a dor e contra a febre. O início de ação ocorre de 15 a 30 minutos após sua administração oral e permanece por 4 a 6 horas

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não utilize o **ibuprofeno** se você já teve qualquer alergia ou alguma reação incomum a qualquer um dos componentes da fórmula do produto.

Este produto contém ibuprofeno que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais a asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Não utilize o **ibuprofeno** caso tenha apresentado alguma reação alérgica ao ácido acetilsalicílico e a outros anti-inflamatórios, medicamentos para dor ou febre. Não utilize este produto contra a dor por mais de 10 dias ou contra a febre por mais de 3 dias, a menos que seja prescrito pelo médico. Não ultrapasse a dose recomendada.

Não tome este produto com outros medicamentos contendo ibuprofeno ou outros medicamentos para dor, exceto sob orientação médica.

Não utilize o **ibuprofeno** em casos em que o ácido acetilsalicílico, iodeto e outros anti-inflamatórios não esteroides tenham induzido asma, rinite, urticária, pólipo nasal, angioedema, broncoespasmo e outros sintomas de reação alérgica ou anafilática.

Não utilizar o ibuprofeno junto com bebidas alcoólicas.

O ibuprofeno é contraindicado a pacientes com úlcera gastroduodenal ou sangramento gastrintestinal.
Este medicamento é contraindicado para menores de 6 meses de idade.

Fls 3898
Proc. Nº 02[illegible]/2023
Ass

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Advertências

O uso de ibuprofeno em crianças com menos de 2 anos de idade e idosos deve ser feito sob orientação médica.

Informe sempre o médico sobre possíveis doenças do coração, nos rins, no fígado ou outras que você tenha, para receber uma orientação cuidadosa. Em pacientes com asma ou outras doenças alérgicas, especialmente quando há história de broncoespasmo, o ibuprofeno deve ser usado com cautela.

Consulte um médico caso: Não esteja ingerindo líquidos; tenha perda contínua de líquidos por diarreia ou vômito; tenha dor de estômago; apresente dor de garganta grave ou persistente ou dor de garganta acompanhada de febre elevada, dor de cabeça, enjoos e vômitos; e tenha ou teve problemas ou efeitos colaterais com este ou qualquer outro medicamento para dor e febre.

Consulte um médico antes de utilizar este medicamento se: estiver sob tratamento de alguma doença grave; estiver tomando outro(s) medicamento(s); e estiver tomando outro produto que contenha ibuprofeno ou outro analgésico e antipirético.

Pare de utilizar este medicamento e consulte um médico caso: ocorra uma reação alérgica; a dor ou a febre piorar ou durar mais de 3 dias; não obtenha melhora após 24 horas de tratamento; ocorra vermelhidão ou inchaço na área dolorosa; e surjam novos sintomas.

Uso durante a gravidez e amamentação

Não utilizar este medicamento durante a gestação ou a amamentação, exceto sob recomendação médica.

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez durante o tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se você estiver amamentando.

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

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Durante o período de aleitamento materno ou doação de leite humano, só utilize medicamentos com o conhecimento do seu médico ou cirurgião-dentista, pois alguns medicamentos podem ser excretados no leite humano, causando reações indesejáveis no bebê.

Interações Medicamentosas

Interações medicamento-medicamento

O uso de ibuprofeno e de outros analgésicos e antipiréticos junto com os seguintes fármacos deve ser evitado, especialmente nos casos de administração continua: ácido acetilsalicílico, paracetamol, colchicina, iodetos, medicamentos fotossensibilizantes, outros anti-inflamatórios não esteroides, corticosteroides, corticotrofina, uroquinase, antidiabéticos orais ou insulina, anti-hipertensivos e diuréticos, ácido valproico, plicamicina, sais de ouro, ciclosporina, lítio, probenecida, inibidores da ECA (enzima conversora da angiotensina), agentes anticoagulantes ou trombolíticos, inibidores de agregação plaquetária, cardiotônicos digitálicos, digoxina, metotrexato e hormônios tireoidianos.

Interações medicamento-exame laboratorial

Durante o uso de ibuprofeno, os exames de sangue poderão indicar anemia. Se houver sangramento no aparelho digestivo devido ao uso do ibuprofeno, o exame de fezes para pesquisa de sangue oculto poderá ter resultado positivo. O valor da taxa de açúcar no sangue (glicemia) poderá ser mais baixo durante o uso de ibuprofeno. Não existe interferência conhecida com outros exames.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Fls 3899
Proc. Nº 023/2023
Ass.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

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

Características físicas e organolépticas:

O **ibuprofeno** apresenta-se como uma suspensão homogênea branca, com odor de tutti-frutti.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

USO ORAL

Agite antes de usar.

Não precisa diluir.

O ibuprofeno suspensão gotas 50mg/mL

Crianças

A dose recomendada para crianças a partir de 6 meses de idade pode variar de 1 a 2 gotas/Kg de peso, em intervalos de 8 a 6 horas, ou seja, de 3 a 4 vezes ao dia.

A dose máxima por dose em crianças menores de 12 anos de idade é de 40 gotas (200mg) e a dose máxima permitida por dia é de 160 gotas (800mg).

Adultos

Em adultos, a dose habitual do **ibuprofeno**, para febre é de 40 gotas (200mg) a 160 gotas (800mg), podendo ser repetida por, no máximo, 4 vezes por dia.

A dose máxima permitida por dia em adultos é de 640 gotas (3200mg).

Dose recomendada por no máximo, 4 vezes ao dia:

Peso (Kg)	Febre baixa (< 39°C)	Febre alta (≥ 39°C)
5kg	5 gotas	10 gotas
6kg	6 gotas	12 gotas
7kg	7 gotas	14 gotas
8kg	8 gotas	16 gotas
9kg	9 gotas	18 gotas
10kg	10 gotas	20 gotas
11kg	11 gotas	22 gotas
12kg	12 gotas	24 gotas
13kg	13 gotas	26 gotas
14kg	14 gotas	28 gotas
15kg	15 gotas	30 gotas

Peso (Kg)	Febre baixa (< 39°C)	Febre alta (≥ 39°C)
23kg	23 gotas	40 gotas
24kg	24 gotas	40 gotas
25kg	25 gotas	40 gotas
26kg	26 gotas	40 gotas
27kg	27 gotas	40 gotas
28kg	28 gotas	40 gotas
29kg	29 gotas	40 gotas
30kg	30 gotas	40 gotas
31kg	31 gotas	40 gotas
32kg	32 gotas	40 gotas
33kg	33 gotas	40 gotas

16kg	16 gotas	32 gotas
17kg	17 gotas	34 gotas
18kg	18 gotas	36 gotas
19kg	19 gotas	38 gotas
20kg	20 gotas	40 gotas
21kg	21 gotas	40 gotas
22kg	22 gotas	40 gotas

34kg	34 gotas	40 gotas
35kg	35 gotas	40 gotas
36kg	36 gotas	40 gotas
37kg	37 gotas	40 gotas
38kg	38 gotas	40 gotas
39kg	39 gotas	40 gotas
40kg	40 gotas	40 gotas

Fls 3000
Proc. Nº 02/2023
Ass

Siga corretamente o modo de usar. Em caso de dúvidas sobre este medicamento, procure orientação do farmacêutico. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação de seu médico ou cirurgião dentista.

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

Use a medicação assim que se lembrar. Se o horário estiver próximo ao que seria a dose seguinte, pule a dose perdida e siga o horário das outras doses programadas normalmente. Não dobre a dose para compensar a dose perdida.

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?

Junto com os efeitos necessários para seu tratamento, o **ibuprofeno** pode causar efeitos não desejados.

Apesar de nem todos estes efeitos colaterais ocorrerem, você deve procurar atendimento médico caso algum deles ocorra. Ao classificar a frequência das reações, utilizamos os seguintes parâmetros:

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

Sistema Nervoso Central: tontura.

Pele: *rash* cutâneo (aparecimento de lesões na pele, como bolhas consistentes ou manchas);

Sistema gastrintestinal: dor de estômago; náuseas.

Reações incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Sistema gastrintestinal: indigestão; prisão de ventre; perda de apetite; vômitos; diarreia; gases.

Sistema geniturinário: retenção de sódio e água.

Sistema Nervoso Central: dor de cabeça; irritabilidade; zumbido.

Reações raras (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Pele: alergia; eritema multiforme (reação do sistema de defesa das mucosas e da pele); necrólise epidérmica tóxica (lesão dermatológica rara); síndrome de Stevens-Johnson (forma grave do eritema multiforme); urticária; síndrome *lupus-like*; manchas roxas e avermelhadas; sensibilidade da luz.

Sistema Nervoso Central: depressão; ansiedade; meningite asséptica (inflamação da camada que reveste o cérebro); confusão mental; alucinações; alterações de humor; insônia.

Sistema nervoso periférico: formigamento.

Sistema gastrintestinal: icterícia (cor amarelada na pele causada por problemas com a bile); feridas no esôfago; feridas no estômago; feridas no duodeno; hepatite medicamentosa; inflamação no pâncreas; sangramento digestivo.

Sistema geniturinário: insuficiência dos rins; morte do tecido dos rins; infecção na bexiga; sangue na urina; aumento da frequência e quantidade de urina.

Sangue: anemia, anemia hemolítica (anemia causada pela quebra das células vermelhas); pancitopenia (diminuição das células do sangue); hipoplasia medular (diminuição da atividade formadora dos tecidos orgânicos pele, músculos); trombocitopenia (diminuição das plaquetas no sangue); leucopenia (diminuição das células de defesa); agranulocitose (diminuição de tipos especiais de células de defesa); eosinofilia (aumento de um tipo especial de célula de defesa).

Visão: visão dupla; redução da capacidade visual; vermelhidão ocular; olho seco.

Ouvido, nariz e garganta: diminuição da capacidade de ouvir; inflamação da mucosa nasal; sangramento pelo nariz; edema de glote (reação alérgica, conhecida como "garganta fechada"); boca seca.

Sistema cardiovascular: aumento de pressão arterial; infarto do miocárdio; arritmia cardíaca; taquicardia; palpitações; insuficiência cardíaca congestiva; acidente vascular cerebral; vasculite.

Sistema respiratório: broncoespasmo; chiado no peito; falta de ar; dor torácica.

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.

Fls 3901
Proc. Nº 023/2023
Ass

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

O tratamento da superdose pelo ibuprofeno é de suporte, uma vez que não existem antídotos a este fármaco. Os sintomas podem incluir vertigem, movimento ocular involuntário, parada transitória da respiração, inconsciência, queda da pressão arterial e insuficiência respiratória.

Deve-se evitar a provocação de vômitos e a ingestão de alimentos ou bebidas. Procure um serviço médico.

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

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

VENDA SEM PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro M.S. nº 1.5423.0133

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 14/01/2015.

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**
14/04/2015	0323920/15-9	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/04/2015	0323920/15-9	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/04/2015	Versão Inicial	VP	50MG/ML SUSP OR CT FR PLAS GOT X 30 ML
25/04/2018	---	10452 GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	10452 GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	Dizeres Legais	VP	50MG/ML SUSP OR CT FR PLAS GOT X 30 ML

Fls 3903
Proc. Nº 023/2023
Ass

IBUPROFENO

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Suspensão gotas
100mg/mL

Geolab

MODELO DE BULA PARA O PACIENTE

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

Fls 3904
Proc. Nº 023/2023
Ass

ibuprofeno

Medicamento genérico, Lei n° 9.787 de 1999

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Suspensão gotas de 100mg/mL: Embalagem contendo 1 frasco gotejador com 20mL.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES

COMPOSIÇÃO

Cada mL (10 gotas) da suspensão contém:

ibuprofeno.....100mg

Excipientes: ácido cítrico, benzoato de sódio, ciclamato de sódio, dióxido de titânio, essência de tutti-frutti, glicerol, goma xantana, polissorbato 80, propilenoglicol, sacarina sódica, sorbitol e água purificada.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

O **ibuprofeno** é um medicamento indicado para redução da febre e para o alívio de dores, tais como: dores decorrentes de gripes e resfriados, dor de garganta, dor de cabeça, dor de dente, dor nas costas, cólicas menstruais e dores musculares.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O **ibuprofeno** exerce atividades contra a dor e contra a febre. O início de ação ocorre de 15 a 30 minutos após sua administração oral e permanece por 4 a 6 horas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não utilize **ibuprofeno** se você já teve qualquer alergia ou alguma reação incomum a qualquer um dos componentes da fórmula do produto.

Este produto contém ibuprofeno que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais a asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Não utilize o **ibuprofeno** caso tenha apresentado alguma reação alérgica ao ácido acetilsalicílico e a outros anti-inflamatórios. Não utilize este produto contra a dor por mais de 10 dias ou contra a febre por mais de 3 dias, a menos que seja prescrito pelo médico. Não ultrapasse a dose recomendada.

Não tome este produto com outros medicamentos contendo ibuprofeno ou outros medicamentos para dor, exceto sob orientação médica.

Não utilize o **ibuprofeno** em casos em que o ácido acetilsalicílico, iodeto e outros anti-inflamatórios não esteroides tenham induzido asma, rinite, urticária, pólipo nasal, angioedema, broncoespasmo e outros sintomas de reação alérgica ou anafilática.

Não utilizar o ibuprofeno junto com bebidas alcoólicas.

O ibuprofeno é contraindicado a pacientes com úlcera gastroduodenal ou sangramento gastrintestinal.

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 meses de idade.

Fls 3905
Proc. Nº 02[illegible]/2023
[illegible]

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências

O uso de ibuprofeno em crianças com menos de 2 anos de idade e idosos deve ser feito sob orientação médica.

Informe sempre o médico sobre possíveis doenças do coração, nos rins, no fígado ou outras que você tenha, para receber uma orientação cuidadosa. Em pacientes com asma ou outras doenças alérgicas, especialmente quando há história de broncoespasmo, o ibuprofeno deve ser usado com cautela.

Consulte um médico caso: Não esteja ingerindo líquidos; tenha perda contínua de líquidos por diarreia ou vômito; tenha dor de estômago; apresente dor de garganta grave ou persistente ou dor de garganta acompanhada de febre elevada, dor de cabeça, enjoos e vômitos; e tenha ou teve problemas ou efeitos colaterais com este ou qualquer outro medicamento para dor e febre.

Consulte um médico antes de utilizar este medicamento se: estiver sob tratamento de alguma doença grave; estiver tomando outro(s) medicamento(s); e estiver tomando outro produto que contenha ibuprofeno ou outro analgésico e antipirético.

Pare de utilizar este medicamento e consulte um médico caso: ocorra uma reação alérgica; a dor ou a febre piorar ou durar mais de 3 dias; não obtenha melhora após 24 horas de tratamento; ocorra vermelhidão ou inchaço na área dolorosa; e surjam novos sintomas.

Uso durante a gravidez e amamentação

Não utilizar este medicamento durante a gestação ou a amamentação, exceto sob recomendação médica.

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez durante o tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se você estiver amamentando.

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

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Durante o período de aleitamento materno ou doação de leite humano, só utilize medicamentos com o conhecimento do seu médico ou cirurgião-dentista, pois alguns medicamentos podem ser excretados no leite humano, causando reações indesejáveis no bebê.

Interações Medicamentosas

Interações medicamento-medicamento

O uso de ibuprofeno e de outros analgésicos e antipiréticos junto com os seguintes fármacos deve ser evitado, especialmente nos casos de administração continua: ácido acetilsalicílico, paracetamol, colchicina, iodetos, medicamentos fotossensibilizantes, outros anti-inflamatórios não esteroides, corticosteroides, corticotrofina, uroquinase, antidiabéticos orais ou insulina, anti-hipertensivos e diuréticos, ácido valpróico, plicamicina, sais de ouro, ciclosporina, lítio, probenecida, inibidores da ECA (enzima conversora da angiotensina), agentes anticoagulantes ou trombolíticos, inibidores de agregação plaquetária, cardiotônicos digitálicos, digoxina, metotrexato e hormônios tireoidianos.

Interações medicamento-exame laboratorial

Durante o uso de ibuprofeno, os exames de sangue poderão indicar anemia. Se houver sangramento no aparelho digestivo devido ao uso do ibuprofeno, o exame de fezes para pesquisa de sangue oculto poderá ter resultado positivo. O valor da taxa de açúcar no sangue (glicemia) poderá vir mais baixo durante o uso de ibuprofeno. Não existe interferência conhecida com outros exames.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Fls 3906
Proc. Nº 023/2023
Ass

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

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

Características físicas e organolépticas:

O **ibuprofeno** apresenta-se na forma de suspensão homogênea branca, com odor de tutti-frutti.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

USO ORAL

Agite antes de usar.

Não precisa diluir.

O ibuprofeno suspensão 100mg/mL

Crianças

A dose recomendada para crianças a partir de 6 meses de idade é de 1 gota/Kg de peso, em intervalos de 8 a 6 horas, ou seja, de 3 a 4 vezes ao dia.

A dose máxima por dose em crianças com mais de 30Kg é de 20 gotas (200mg) e a dose máxima permitida por dia é de 80 gotas (800mg).

Adultos

Em adultos, a dose habitual do **ibuprofeno** é de 20 gotas (200mg) a 80 gotas (800mg), podendo ser repetida por, no máximo, 4 vezes por dia.

A dose máxima permitida por dia em adultos é de 320 gotas (3200mg).

Dose recomendada por no máximo, 4 vezes ao dia:

Peso (Kg)	Febre baixa (< 39°C)	Febre alta (≥ 39°C)
5kg	3 gotas	5 gotas
6kg	3 gotas	6 gotas
7kg	4 gotas	7 gotas
8kg	4 gotas	8 gotas
9kg	5 gotas	9 gotas
10kg	5 gotas	10 gotas
11kg	6 gotas	11 gotas
12kg	6 gotas	12 gotas
13kg	7 gotas	13 gotas
14kg	7 gotas	14 gotas
15kg	8 gotas	15 gotas
16kg	8 gotas	16 gotas
17kg	9 gotas	17 gotas
18kg	9 gotas	18 gotas

Peso (Kg)	Febre baixa (< 39°C)	Febre alta (≥ 39°C)
23kg	12 gotas	20 gotas
24kg	12 gotas	20 gotas
25kg	13 gotas	20 gotas
26kg	13 gotas	20 gotas
27kg	14 gotas	20 gotas
28kg	14 gotas	20 gotas
29kg	15 gotas	20 gotas
30kg	15 gotas	20 gotas
31kg	16 gotas	20 gotas
32kg	16 gotas	20 gotas
33kg	17 gotas	20 gotas
34kg	17 gotas	20 gotas
35kg	18 gotas	20 gotas
36kg	18 gotas	20 gotas

19kg	10 gotas	19 gotas
20kg	10 gotas	20 gotas
21kg	11 gotas	20 gotas
22kg	11 gotas	20 gotas

37kg	19 gotas	20 gotas
38kg	19 gotas	20 gotas
39kg	20 gotas	20 gotas
40kg	20 gotas	20 gotas

Fls 3907
Proc. Nº 2023
Ass

Siga corretamente o modo de usar. Em caso de duvidas sobre este medicamento, procure orientação do farmacêutico. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação de seu médico ou cirurgião-dentista.

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

Use a medicação assim que se lembrar. Se o horário estiver próximo ao que seria a dose seguinte, pule a dose perdida e siga o horário das outras doses programadas normalmente. Não dobre a dose para compensar a dose perdida.

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?

Junto com os efeitos necessários para seu tratamento, o **ibuprofeno** pode causar alguns efeitos não desejados. Apesar de nem todos estes efeitos colaterais ocorrerem, você deve procurar atendimento médico caso algum deles ocorra. Ao classificar a frequência das reações, utilizamos os seguintes parâmetros:

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

Sistema Nervoso Central: tontura.

Pele: *rash* cutâneo (aparecimento de lesões na pele, como bolhas consistentes ou manchas);

Sistema gastrintestinal: dor de estomago; náuseas.

Reações incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Sistema gastrintestinal: indigestão; prisão de ventre; perda de apetite; vômitos; diarreia; gases.

Sistema geniturinário: retenção de sódio e água.

Sistema Nervoso Central: dor de cabeça; irritabilidade; zumbido.

Reações raras (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Pele: alergia; eritema multiforme (reação do sistema de defesa das mucosas e da pele); necrólise epidérmica tóxica (lesão dermatológica rara); síndrome de Stevens-Johnson (forma grave do eritema multiforme); urticária; síndrome *lupus-like*; manchas roxas e avermelhadas; sensibilidade da luz.

Sistema Nervoso Central: depressão; ansiedade; meningite asséptica (inflamação da camada que reveste o cérebro); confusão mental; alucinações; alterações de humor; insônia.

Sistema nervoso periférico: formigamento.

Sistema gastrintestinal: icterícia (cor amarelada na pele causada por problemas com a bile); feridas no esôfago; feridas no estômago; feridas no duodeno; hepatite medicamentosa; inflamação no pâncreas; sangramento digestivo.

Sistema geniturinário: insuficiência da função dos rins; morte do tecido dos rins; infecção na bexiga; sangue na urina; aumento da frequência e quantidade de urina.

Sangue: anemia, anemia hemolítica (anemia causada pela quebra das células vermelhas); pancitopenia (diminuição das células do sangue); hipoplasia medular (diminuição da atividade formadora dos tecidos orgânicos pele, músculos); trombocitopenia (diminuição das plaquetas no sangue); leucopenia (diminuição das células de defesa); agranulocitose (diminuição de tipos especiais de células de defesa); eosinofilia (aumento de um tipo especial de célula de defesa).

Visão: visão dupla; redução da capacidade visual; vermelhidão ocular; olho seco.

Ouvido, nariz e garganta: diminuição da capacidade de ouvir; inflamação da mucosa nasal; sangramento pelo nariz; edema de glote (reação alérgica, conhecida como "garganta fechada"); boca seca.

Sistema cardiovascular: aumento de pressão arterial; infarto do miocárdio; arritmia cardíaca; taquicardia; palpitações; insuficiência cardíaca congestiva; acidente vascular cerebral; vasculite.

Sistema respiratório: broncoespasmo; chiado no peito; falta de ar; dor torácica.

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.

3908
Fls
Proc. Nº 02.3/2023
Ass

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

O tratamento da superdose pelo ibuprofeno é de suporte, uma vez que não existem antídotos para este fármaco. Os sintomas podem incluir vertigem, movimento ocular involuntário, parada transitória da respiração, inconsciência, queda da pressão arterial e insuficiência respiratória.

Deve-se evitar a provocação de vômitos e a ingestão de alimentos ou bebidas. O mais indicado é procurar um serviço médico.

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

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

VENDA SEM PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Registro M.S. nº 1.5423.0133

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 14/01/2015.

Fls 3909
Proc. Nº
Ass

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
14/04/15	0323920/15-9	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/04/15	0323920/15-9	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	--	Versão Inicial	VP	100MG/ML SUSP OR CT FR PLAS GOT X 20 ML
25/04/18	---	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	Dizeres Legais	VP	100MG/ML SUSP OR CT FR PLAS GOT X 20 ML

BULA PACIENTE

Fls 3910
Proc. Nº 023/2023
Ass.

ISOFARMA – SOLUÇÃO DE SULFATO DE MAGNÉSIO

HALEX ISTAR

SOLUÇÃO PARA DILUIÇÃO PARA INFUSÃO

100 mg/mL
500 mg/mL

Isofarma – Solução de sulfato de magnésio

sulfato de magnésio heptaidratado

isofarma

APRESENTAÇÕES

Solução para diluição para infusão de sulfato de magnésio 100 mg/mL. Caixa com 200 ampolas plásticas de polietileno transparentes de 10 mL.

Solução para diluição para infusão de sulfato de magnésio 500 mg/mL. Caixa com 200 ampolas plásticas de polietileno transparentes de 10 mL.

Fls 3911
Proc. Nº 023/2023
Ass.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA OU INTRAMUSCULAR
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

sulfato de magnésio 10%

Cada mL contém:

sulfato de magnésio heptaidratado (D.C.B. 08168).....100 mg

Excipiente: água para injetáveis.

Conteúdo eletrolítico:

sulfato.....811 mEq/L

magnésio.....811 mEq/L

Osmolaridade.....811 mOsm/L

sulfato de magnésio 50%

Cada mL contém:

sulfato de magnésio heptaidratado (D.C.B. 08168).....500 mg

Excipiente: água para injetáveis.

Conteúdo eletrolítico:

sulfato .....4057 mEq/L

magnésio .....4057 mEq/L

Osmolaridade.....4057 mOsm/L

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

É indicado como fonte de reposição de magnésio, principalmente na ocorrência de hipomagnesemia (deficiência de magnésio no sangue) severa, acompanhada de sinais de tetania semelhantes aos apresentados na hipocalcemia (deficiência de cálcio no sangue).

É indicado também para tratar crises convulsivas e toxemias severas (pré-eclâmpsia e eclâmpsia gravídica).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Este medicamento tem importante papel na transmissão neuroquímica e na excitabilidade muscular, tendo em vista que o magnésio (Mg^{++}) é um cofator fundamental para as reações enzimáticas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve usar este medicamento se for um paciente que apresente: insuficiência renal, bloqueio cardíaco ou dano no miocárdio e depressão respiratória.

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

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO?

Você deve tomar os seguintes cuidados antes de administrar este medicamento:

- verificar o prazo de validade;
- não utilizá-lo se o recipiente estiver violado e se a solução apresentar turvação;
- descartar imediatamente o volume não usado após a abertura da ampola.

Após observar essas precauções, administrar este medicamento cuidadosamente na ocorrência de vermelhidão e transpiração.

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.
É importante você saber que o nível usual de magnésio sérico é numa faixa entre 3 e 6 mg/100 mL (2,5 a 5 mEq/L).
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 para infusão não deve ser administrado até que haja a confirmação da hipomagnesemia e a concentração sérica de magnésio seja monitorada. O nível normal de magnésio sérico é de 1,5 a 2,5 mEq/L.
Além dessas precauções, você deve saber que o uso simultâneo 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;
- agente bloqueador neuromuscular: pode ocorrer bloqueio neuromuscular excessivo. Por isso, administrar com cautela em pacientes que estejam recebendo sulfato de magnésio por via parenteral.

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 para infusão só deverá ser utilizado na gravidez se realmente for necessário.
Para o controle da toxemia em mulheres grávidas, quando a administração ocorre por infusão 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 de risco 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.

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?
Você deve conservar Isofarma – solução de sulfato de magnésio em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

Este produto é frágil podendo sofrer avarias se colidido com materiais e estruturas perfuro cortantes ou impactos. Com o objetivo de manter a integridade do produto, as ampolas devem ser primordialmente armazenadas em caixa de acondicionamento de uso hospitalar, devidamente organizadas em posição vertical (com o bico da ampola sempre para cima) até o momento de sua dispensação.

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

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

Solução límpida, incolor e isenta de partículas em suspensão.

3912
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

3913
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

POSOLOGIA

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.
Você deve 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 1 g, 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 hipomagnesemia 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, você pode adicionar 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, você pode administrar uma dose intravenosa inicial de 4 g, diluindo a solução à 50% para uma concentração de 10% a 20%. Em seguida, injetar por via intravenosa o fluido 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.
Saiba também que, 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 (estrutura responsável pela filtração do sangue) ou hipotireoidismo, a dose adulta usual é de 1 g 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 a 10%) por via intravenosa.

Uso em crianças, idosos e outros grupos de risco

Crianças

Na hipomagnesemia, 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.

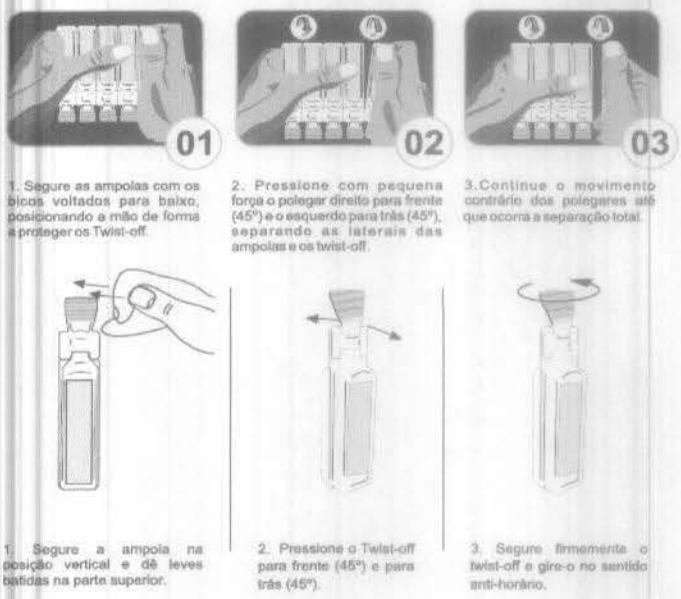
Em convulsões nefríticas, diluir a concentração de 50% a uma solução de 20%, para injeção intramuscular.
Para controlar as crises, a dose é de 20 a 40 mg (0,1 a 0,2 mL de uma solução 20%) por kg de peso corporal, administrada por via intramuscular.

3914
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass.

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, você deve inspecioná-lo visualmente para observar se há a presença de partículas, turvação na solução, fissuras e quaisquer violações na embalagem que contém a solução.
Na administração 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 à 50% também deve ser diluída a uma concentração de até 20%.

INSTRUÇÕES DE MANUSEIO PARA SEPARAÇÃO E ABERTURA DAS AMPOLAS



Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

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 CAUSAR?
As reações adversas geralmente resultam da intoxicação por magnésio, ocasionando rubor, transpiração, hipotensão (pressão baixa), depressão dos reflexos, paralisia flácida, hipotermia, colapso circulatório, depressão do sistema cardíaco e nervoso seguidos de parada respiratória.
A toxicidade aguda pode surgir de superdosagem, doença intestinal ou renal. Os principais sintomas de toxicidade de magnésio são neuromusculares. Outros sinais de hipermagnesia são rubor da pele, sede, sonolência, confusão, fala arrastada, visão dupla, fraqueza muscular e hipomotilidade do intestino. Também podem surgir reações de hipersensibilidade, como urticária, anormalidades no ECG, bloqueio cardíaco, vasodilatação, coma e parada cardíaca, distúrbios da coagulação com aumento do tempo de sangramento, hiporreflexia, depressão do SNC e paralisia neuromuscular.
Hipocalcemia (redução de cálcio no sangue), com sinais de tetania secundária da terapia do sulfato de magnésio para eclâmpsia, tem sido reportada.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Se você utilizar uma dose muito grande deste medicamento acidentalmente, pode ocorrer queda brusca da pressão sanguínea e parada respiratória. Nesse caso, a ventilação artificial deve ser providenciada, até que sais de cálcio sejam injetados, por via intravenosa, para antagonizar os efeitos do magnésio.

Diante disso, é recomendável procurar imediatamente um médico ou um centro de intoxicação. O apoio médico imediato é fundamental para adultos e crianças, mesmo se os sinais e sintomas de intoxicação não estiverem presentes.

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

DIZERES LEGAIS
USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS. nº: 1.0311.0163
Resp. Técnico: Caroline Fagundes do Amaral Lenza
CRF-GO nº 5554

Fabricado por:
Halex Istar Indústria Farmacêutica S.A.
Eusébio – CE

Registrado por:
Halex Istar Indústria Farmacêutica S.A.
Br 153, Km 3, Conjunto Palmares, Goiânia-GO - CEP: 74775-027
CNPJ: 01.571.702/0001-98 - Insc. Estadual: 10.001.621-9
sac@halexistar.com.br | www.halexistar.com.br
Tel.: (62) 3265 6500 - SAC: 0800 646 6500
Indústria Brasileira

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 01/10/2020.

Fls 396
Proc. 02532023
Ass

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA PACIENTE

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 da Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/10/2020	3368796/20-0	10454 - Específico Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/10/2020	3368796/20-0	10454 - Específico Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/10/2020	- Alteração do Responsável Técnico	VPS BU020/05	100 MG/ML SOL DIL INFUS IV/IM CX 200 AMP PLAS PE TRANS X 10 ML; 500 MG/ML SOL DIL INFUS IV/IM CX 200 AMP PLAS PE TRANS X 10 ML.
30/07/2019	1908115/19-4	10454 Específico Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/07/2019	1908115/19-4	10454 Específico Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/07/2019	- Alteração do Responsável Técnico - Ajuste no conteúdo eletrolítico e osmolaridade - Alteração dos dizeres legais	VP BU020/04	100 MG/ML SOL DIL INFUS IV CX 200 AMP PLAS PE TRANS X 10 ML; 500 MG/ML SOL DIL INFUS IV/IM CX 200 AMP PLAS PE TRANS X 10 ML.
22/05/2019	0456528/19-2	10454 - Específico Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/05/2019	0456528/19-2	10454 - Específico Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/05/2019	-Harmonização da forma farmacêutica conforme deliberação da Anvisa.	VP BU020/03	100 MG/ML SOL DIL INFUS IV CX 200 AMP PLAS PE TRANS X 10 ML; 500 MG/ML SOL DIL INFUS IV/IM CX 200 AMP PLAS PE TRANS X 10 ML.
17/12/2018	1186012/18-0	10454	28/03/2018	0240755/18-8	1877 - ESPECÍFICO -	17/09/2018	Alteração nos	VP	100 MG/ML SOL INFUS IV CX 200

Fls 3917
Proc. Nº 023/2023
Ass

		Específico Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)		dizeres legais em função da transferência de titularidade.	BU020/02	AMP PLAS PE TRANS X 10 ML; 500 MG/ML SOL INFUS IV/IM CX 200 AMP PLAS PE TRANS X 10 ML.
23/09/2015	0849149/15-6	10454 Específico Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	8. Posologia e Modo de Usar 7. Cuidados de Armazenamento 9. Reações Adversas Dizeres legais	VP BU020/01	100 MG/ML SOL INJ IV CX 200 AMP PLAS TRANS PE X 10 ML 500 MG/ML SOL INJ IV CX 200 AMP PLAS TRANS PE X 10 ML
13/12/2013	1051339/13-6	10461 Específico Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no bulário eletrônico da ANVISA	VP	Todas
20/07/2010	591357/10-8	10276 Específico Alteração de Texto de Bula (que não possui Bula Padrão) – adequação à RDC nº 47/2009	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação à RDC nº 47/2009	VP	Todas

HEBRON

3918
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Florax SM
(*Saccharomyces cerevisiae*)

INFAN- INDÚSTRIA QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Flaconete

(50 milhões e 100 milhões)

MODELO DE BULA PARA O PACIENTE

HEBRON

Fls 3919
Proc. Nº 023/2023
Ass

Florax SM

Saccharomyces cerevisiae (CEPA Fração 1972)

APRESENTAÇÃO
Suspensão oral: 100 milhões/mL (adulto) e 50 milhões/mL (pediátrico).
Embalagens com 3 e 5 e 100 flaconetes de 5mL.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Adulto
Cada flaconete de 5mL do **Florax SM** sabor framboesa contém:
Saccharomyces cerevisiae ..... 5.10^8 (500 milhões)
Veículo q.s.p. 5mL
(Meio de cultura com tampão fosfato, essência de framboesa)

Pediátrico
Cada flaconete de 5mL do **Florax SM** sabor framboesa contém:
Saccharomyces cerevisiae .... $2,5.10^8$ (250 milhões)
Veículo q.s.p. 5mL
(Meio de cultura com tampão fosfato, essência de framboesa)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Florax SM é destinado ao tratamento da restauração da microbiota intestinal fisiológica, desequilibrada por infecções intestinais, provocada por agentes patógenos ou devido ao uso de antibióticos e quimioterápicos.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
Florax SM é um produto probiótico, constituído por levedo de *Saccharomyces cerevisiae,* que atua no trato digestivo promovendo a restauração da microbiota intestinal fisiológica.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Florax SM é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.

Não há contraindicação relativa a faixas etárias.
Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez, desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista (categoria de risco A).

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
O uso simultâneo de antifúngicos orais ou sistêmicos com o medicamento **Florax SM** pode reduzir seu efeito terapêutico.

NÃO CONTÉM LACTOSE.
NÃO CONTÉM GLÚTEN.
NÃO CONTÉM SOJA.

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 sua saúde.

HEBRON

Fls 3920
Proc. Nº 023/2023
Ass

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
Você deve conservar o **Florax SM** em temperatura ambiente, entre 15ºC e 30ºC, protegido da luz e da umidade.
Florax SM tem validade de 18 meses a partir da data de fabricação.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido.
Para sua segurança, mantenha o medicamento na sua embalagem original.

Florax SM é composto de uma suspensão de coloração amarelada e aspecto turvo, quando agitada.

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

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

USO ORAL/USO INTERNO

Você deve ingerir o conteúdo do flaconete por via oral. Agite antes de usar.
Tomar o conteúdo total de 1 flaconete (5mL) a cada 12 horas ou a critério médico.

Siga corretamente o modo de usar. Em caso de dúvidas sobre este medicamento, procure orientação do farmacêutico. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação do seu médico ou cirurgião-dentista.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Caso haja esquecimento de uma dosedo **Florax SM**, retome a posologia prescrita sem a necessidade de suplementação.

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

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
Embora não sejam conhecidas a intensidade e frequência das reações adversas, informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o
aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento.

Informe à empresa sobre o aparecimento de reações indesejáveis e problemas com este medicamento entrando em contato por meio do Sistema de Atendimento ao Consumidor (SAC).

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUEA INDICADA DESTE MEDICAMENTO?
Como o levedo do *Saccharomyces cerevisiae* não é absorvido pelo organismo, não existe o perigo da superdosagem.

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

DIZERES LEGAIS
M.S. 1.1557.0015.014-4 **Florax SM Pediátrico Sabor Framboesa com 3 flaconetes**
M.S. 1.1557.0015.009-8 **Florax SM Pediátrico Sabor Framboesa com 5 flaconetes**
M.S. 1.1557.0015.010-1 **Florax SM Hospitalar Pediátrico Sabor Framboesa com 100 flaconetes**
M.S. 1.1557.0015.016-0 **Florax SM Adulto Sabor Framboesa com 3 flaconetes**
M.S. 1.1557.0015.011-1 **Florax SM Adulto Sabor Framboesa com 5 flaconetes**

M.S. 1.1557.0015.012-8 **Florax SM Hospitalar Adulto Sabor Framboesa com 100 flaconetes**

Farm. Resp.: Marta Melissa Leite Maia
CRF/PE nº 2842

Fls 3921
Proc. Nº 023/2023
Ass

INFAN – INDÚSTRIA QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rodovia BR-232 – km 136
Bairro Agamenon Magalhães – Caruaru/PE
CEP 55.034-640
CNPJ 08.939.548/0001-03
Indústria Brasileira

Todas as marcas nesta bula são propriedade do grupo de empresas Hebron.

www.hebron.com.br
sac@hebron.com.br
SAC: 0800 724 2022

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 19/12/2016.

RECICLÁVEL

HEBRON

Florax SM

Saccharomyces cerevisiae (CEPA Fração 1972)

Fls 3922
Proc. Nº 023/2023
Ass

APRESENTAÇÃO
Suspensão oral: 100 milhões/mL (adulto) e 50 milhões/mL (pediátrico).
Embalagens com 3 e 5 e 100 flaconetes de 5mL.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Adulto
Cada flaconete de 5mL do **Florax SM** sabor uva contém:
Saccharomyces cerevisiae ..... 5.10^8 (500 milhões)
Veículo q.s.p. 5mL
(Meio de cultura com tampão fosfato, essência de uva)

Pediátrico
Cada flaconete de 5mL do **Florax SM** sabor uva contém:
Saccharomyces cerevisiae .... $2,5.10^8$ (250 milhões)
Veículo q.s.p. 5mL
(Meio de cultura com tampão fosfato, essência de uva)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Florax SM é destinado ao tratamento da restauração da microbiota intestinal fisiológica, desequilibrada por infecções intestinais, provocada por agentes patógenos ou devido ao uso de antibióticos e quimioterápicos.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
Florax SM é um produto probiótico, constituído por levedo de *Saccharomyces cerevisiae,* que atua no trato digestivo promovendo a restauração da microbiota intestinal fisiológica.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Florax SM é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.

Não há contraindicação relativa a faixas etárias.
Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez, desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista (categoria de risco A).

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
O uso simultâneo de antifúngicos orais ou sistêmicos com o medicamento **Florax SM** pode reduzir seu efeito terapêutico.

NÃO CONTÉM LACTOSE.
NÃO CONTÉM GLÚTEN.
NÃO CONTÉM SOJA.

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 sua saúde.

HEBRON

Fls 3923
Proc. Nº 023/2023
Ass

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
Você deve conservar o **Florax SM** em temperatura ambiente, entre 15ºC e 30ºC, protegido da luze da umidade.
Florax SM tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido.
Para sua segurança, mantenha o medicamento na sua embalagem original.

Florax SM é composto de uma suspensão de coloração amarelada e aspecto turvo, quando agitada.

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

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

USO ORAL/USO INTERNO

Você deve ingerir o conteúdo do flaconete por via oral. Agite antes de usar.
Tomar o conteúdo total de 1 flaconete (5mL) a cada 12 horas ou a critério médico.

Siga corretamente o modo de usar. Em caso de dúvidas sobre este medicamento, procure orientação do farmacêutico. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação do seu médico ou cirurgião-dentista.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Caso haja esquecimento de uma dosedo **Florax SM**, retome a posologia prescritasem a necessidade de suplementação.

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

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
Embora não sejam conhecidas a intensidade e frequência das reações adversas, informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o
aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento.

Informe à empresa sobre o aparecimento de reações indesejáveis e problemas com este medicamento entrando em contato por meio do Sistema de Atendimento ao Consumidor (SAC).

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUEA INDICADA DESTE MEDICAMENTO?
Como o levedo do *Saccharomyces cerevisiae* não é absorvido pelo organismo, não existe o perigo da superdosagem.

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

DIZERES LEGAIS
M.S. 1.1557.0015.017-9 **Florax SM Pediátrico Sabor Uva com 3 flaconetes**
M.S. 1.1557.0015.018-7 **Florax SM Pediátrico Sabor Uva com 5 flaconetes**
M.S. 1.1557.0015.019-5 **Florax SM Hospitalar Pediátrico Sabor Uva com 100 flaconetes**
M.S. 1.1557.0015.020-9 **Florax SM Adulto Sabor Uva com 3 flaconetes**
M.S. 1.1557.0015.021-7 **Florax SM Adulto Sabor Uva com 5 flaconetes**

M.S. 1.1557.0015.022-5 **Florax SM Hospitalar Adulto Sabor Uva com 100 flaconetes**

Farm. Resp.: Marta Melissa Leite Maia
CRF/PE nº 2842

Fls 3924
Proc. Nº 023/2023
Ass

INFAN – INDÚSTRIA QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rodovia BR-232 – km 136
Bairro Agamenon Magalhães – Caruaru/PE
CEP 55.034-640
CNPJ 08.939.548/0001-03
Indústria Brasileira

Todas as marcas nesta bula são propriedade do grupo de empresas Hebron.

www.hebron.com.br
sac@hebron.com.br
SAC: 0800 724 2022

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 19/12/2016.

RECICLÁVEL

Fls 3925
Proc. Nº 023/2023
Ass

HEBRON

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
		Inclusão inicial de texto de bula – RDC nº 60/12	16/09/2016	2292201166 1	Não aplicável	16/09/2016	- Mudança nos dizeres Legais	VP	- 50 milhões/ml sus or ct 3 flac x 5 ml - 50 milhões/ml sus or ct 5 flac x 5 ml - 50 milhões/ml sus or ct 100 flac x 5 ml - 100 milhões/ml sus or ct 3 flac x 5 ml - 100 milhões/ml sus or ct 5 flac x 5 ml - 100 milhões/ml sus or ct 100 flac x 5 ml
		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 47/2009	18/12/2016	2618372/16-2	Não aplicável	NA	- Inclusão de Não contém lactose; Não contém glúten e Não contém soja.	VP	- 50 milhões/ml sus or ct 3 flac x 5 ml - 50 milhões/ml sus or ct 5 flac x 5 ml - 50 milhões/ml sus or ct 100 flac x 5 ml - 100 milhões/ml sus or ct 3 flac x 5 ml - 100 milhões/ml sus or ct 5 flac x 5 ml - 100 milhões/ml sus or ct 100 flac x 5 ml
		Notificação de Alteração de Texto de Bula	22/02/2018	0136721188	NA	NA	- Mudança nos dizeres Legais	VP	- 50 milhões/ml sus or ct 3 flac x 5 ml - 50 milhões/ml sus or ct 5 flac x 5 ml - 50 milhões/ml sus or ct 100 flac x 5 ml - 100 milhões/ml sus or ct 3 flac x 5 ml - 100 milhões/ml sus or ct 5 flac x 5 ml - 100 milhões/ml sus or ct 100 flac x 5 ml
		Notificação de Alteração de Texto de Bula	22/02/2018	0136721/18-8	NA	NA	- Inclusão da apresentação sabor uva no item composição e nos dizeres legais	VP	- 50 milhões/ml sus or ct 3 flac x 5 ml - 50 milhões/ml sus or ct 5 flac x 5 ml - 50 milhões/ml sus or ct 100 flac x 5 ml - 100 milhões/ml sus or ct 3 flac x 5 ml - 100 milhões/ml sus or ct 5 flac x 5 ml - 100 milhões/ml sus or ct 100 flac x 5 ml

*VP = Versão Bula para o Paciente / VPS = Versão Bula para o Profissional de Saúde

FRESENIUS KABI

Solução Glicofisiológica
cloreto de sódio + glicose

9 mg/mL + 50 mg/mL

Fls 3926
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Forma farmacêutica e apresentações:

Solução injetável

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

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

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

Conteúdo eletrolítico:

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
A solução Glicofisiológica é indicada na reidratação, como fonte de energia e como veículo para preparo de outros medicamentos injetáveis compatíveis.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
Na infusão intravenosa de uma solução Glicofisiológica, o cloreto de sódio fornece os íons essenciais (sódio e cloro) para manter a tensão osmótica do fluido e dos tecidos extracelulares. Já a glicose é um monossacarídeo que fornece uma fonte de energia.
Na infusão intravenosa de uma solução Glicofisiológica, a glicose é metabolizada por meio do ácido pirúvico, ou láctico, em dióxido de carbono e água, com a liberação de energia. Todas as células do corpo são capazes de oxidar a glicose, o que a torna a principal fonte de energia no metabolismo celular.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Este medicamento é contraindicado para pacientes com a função renal, cardíaca ou hepática comprometidas.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
A solução glicosada deve ser usada com grande precaução em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal grave, e em estados clínicos nos quais exista edema com

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

Fls. 3927
Proc. Nº 02[illegible]4023
Ass

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

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

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

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

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

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:

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

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

Gravidez e lactação:
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.

Interações medicamentosas
Deve-se ter cuidado ao administrar a solução Glicofisiológica a pacientes que estejam sendo tratados com corticoesteróides ou corticotropinas.

FRESENIUS KABI

Estudos envolvendo interações droga/droga e droga/alimento não foram realizados com solução Glicofisiológica.

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

Fls 3928
Proc. Nº 023/2023
ASS

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conservar a temperatura ambiente (15 – 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.

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. 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.

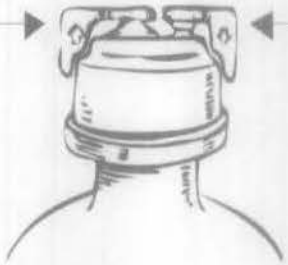
6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

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

Preparação:



(Figura 1)

Fls 3929
Proc. Nº 023/2023
Ass.

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

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

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

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?

Este medicamento é de uso restrito a hospitais. **Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião dentista**.

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

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

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?

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

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

3930
Fls _____
Proc. Nº 023/2023
Ass _____

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0041.0011

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

Fabricado por:
Fresenius Kabi Brasil Ltda
Aquiraz - CE

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

Uso restrito a hospitais

Venda sob prescrição médica

Fls 3931
Proc. Nº 023/2023
Ass.

FRESENIUS KABI

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/04/2021	---	ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	10. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Todas as apresentações ativas.
01/03/2019		10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP e VPS	Todas as apresentações ativas

União Química
farmacêutica nacional S/A

Fls 3932
Proc. Nº 023/2023
Ass

NORMASTIG®

(metilsulfato de neostigmina)

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Solução Injetável

0,5 mg/mL

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.

Fls 3933
Proc. Nº 023/2023
Ass

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 PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
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. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
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.
O início de ação do NORMASTIG é rápido, geralmente ocorre em 7 a 15 minutos após injeção intravenosa e um pouco mais lento após a injeção intramuscular ou subcutânea.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
NORMASTIG é contraindicado durante a gravidez e lactação. Informe ao seu médico se está ou deseja engravidar e se planeja amamentar o seu bebê.
Informe ao seu médico se sentir cansaço, contratura muscular excessiva, dificuldade para andar e se sentir outros sintomas que você julgue não estarem relacionados com a sua doença.
Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando antes do início ou durante o tratamento.
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.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Gravidez e lactação
Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.
Informar ao médico se está amamentando.

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

NORMASTIG só deve ser usado quando receitado por um médico. Este medicamento, em geral, é bem tolerado pela maioria dos pacientes. Somente o médico sabe a dose ideal de NORMASTIG para o seu caso.
NORMASTIG deve ser administrado com cautela a pacientes com bradicardia, asma brônquica ou diabetes mellitus e após cirurgia gastrointestinal.
Não use e não misture remédios por conta própria. Não faça uso de bebidas alcoólicas enquanto estiver em tratamento de NORMASTIG.
Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento (incluindo medicamentos fitoterápicos, homeopáticos, chás).

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
Manter 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).

Fls 3934
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

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.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Somente o médico sabe a dose ideal de NORMASTIG para o seu caso.
Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
- 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.

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

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Se você se esquecer de aplicar o medicamento, aplique-o assim que puder. Se for quase hora da próxima aplicação, espere até lá para aplicar o produto e pule a dose esquecida. Não use medicamento extra para compensar uma dose esquecida.

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

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

3935
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass.

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 QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?
Como ocorre com outros colinérgicos, a superdosagem 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 uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

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

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.

Fls 3936
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls: 3937
Proc. Nº 023/2023
Ass

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 do 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 do 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 do 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 do 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 do 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

3938
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

prati donaduzzi

Fls 3939
Proc. Nº 023/2023
Ass

Bromoprida

Prati-Donaduzzi

Solução

4 mg/mL

prati donaduzzi

Fls 3940
Proc. Nº 023/2023
Ass.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

bromoprida

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO

Solução de 4 mg/mL em embalagem com 1 frasco de 20 mL.

USO ORAL

USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO

COMPOSIÇÃO

Cada mL (24 gotas) da solução contém:

bromoprida .....4 mg

veículo q.s.p.....1 mL

Excipientes: metilparabeno, sacarina sódica, metabissulfito de sódio, edetato dissódico, ácido cítrico e citrato de sódio di-hidratado.

Cada gota deste medicamento contém 0,17 mg de bromoprida.

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento está indicado para:

- distúrbios da motilidade gastrintestinal (alteração na movimentação do estômago e intestino);
- refluxo gastroesofágico (presença de conteúdo ácido dentro do esôfago proveniente do estômago);
- náuseas e vômitos de origem central e periférica (cirurgias, metabólicas, infecciosas e problemas secundários ao uso de medicamentos).

Este medicamento é utilizado também para facilitar os procedimentos radiológicos do trato gastrintestinal.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Este é um medicamento que estimula o movimento do tubo digestivo.

Tempo médio de início de ação: a ação deste medicamento se inicia 1 a 2 horas após administração por via oral.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- em pacientes com antecedentes de alergia aos componentes da fórmula;
- quando a estimulação da motilidade gastrintestinal for perigosa, como por exemplo, na presença de hemorragia, obstrução mecânica ou perfuração gastrintestinal;
- em pacientes epilépticos ou que estejam recebendo outras drogas que possam causar reações extrapiramidais (relacionadas à coordenação dos movimentos), uma vez que a frequência e intensidade destas reações podem ser aumentadas;
- em crianças menores de 1 ano de idade, devido ao risco aumentado da ocorrência de agitação, irritabilidade e convulsões;
- em pacientes com feocromocitoma (tumor da medula da supra-renal), pois pode desencadear crise hipertensiva (aumento da pressão arterial), devido à provável liberação de catecolaminas (hormônio produzido pela glândula supra-renal) do tumor. Tal crise hipertensiva pode ser controlada com fentolamina.

Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 1 ano.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências e precauções

O uso deste medicamento deve ser cauteloso em gestantes, crianças, idosos, pessoas que sofrem de glaucoma (aumento da pressão intraocular), diabetes, doença de Parkinson, insuficiência dos rins e pressão alta.

Este medicamento também deve ser usado com cautela caso você tenha apresentado alergia à neurolépticos (medicamentos antipsicóticos).

Gravidez e amamentação

Não existem estudos adequados e bem controlados com bromoprida em mulheres grávidas. A bromoprida é excretada pelo leite materno. Por isso, não deve ser administrada a mulheres grávidas ou que amamentam, a

prati
donaduzzi
Fls 3941
Proc. Nº 023/2023
Ass

menos que, a critério médico os benefícios potenciais para a paciente superem os possíveis riscos para o feto ou recém-nascido.

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

Este medicamento não deve ser utilizado por lactantes sem orientação médica.

Populações especiais

Idosos

A ocorrência de discinesia tardia (movimentos anormais ou perturbados) tem sido relatada em pacientes idosos tratados por períodos prolongados. Entretanto, não há recomendações especiais sobre o uso adequado desse medicamento por pacientes idosos.

Crianças

As reações extrapiramidais (como inquietude, movimentos involuntários, fala enrolada, entre outros) podem ser mais frequentes em crianças e adultos jovens e podem ocorrer após uma única dose.

Pacientes diabéticos

A estase gástrica (dificuldade de esvaziamento gástrico) pode ser responsável pela dificuldade no controle de alguns diabéticos.

A insulina administrada pode começar a agir antes que os alimentos tenham saído do estômago e levar a uma hipoglicemia. Informe seu médico caso seja diabético e utilize insulina, pois a dose de insulina e o tempo de administração podem necessitar de ajustes.

Pacientes com insuficiência dos rins

Considerando-se que a bromoprida é eliminada principalmente pelos rins, o tratamento deve ser iniciado com aproximadamente metade da dose recomendada. Dependendo da sua condição clínica e caso julgue necessário, o seu médico poderá ajustar a dose do medicamento.

Pacientes com câncer de mama

A bromoprida pode aumentar os níveis de prolactina (hormônio lactogênico), o que deve ser considerado em pacientes com câncer de mama detectado previamente.

Sensibilidade cruzada

Informe ao médico se você tem alergia à procaína (anestésico) ou procainamida (medicamento para arritmia cardíaca), pois neste caso este medicamento deve ser usado com cautela.

Interações medicamentosas

Medicamento-medicamento

Os efeitos de bromoprida na motilidade gastrintestinal (movimentos do estômago e intestinos) são antagonizados (inibidos) pelas drogas anticolinérgicas (medicamentos que inibem a ação da acetilcolina) e analgésicos narcóticos (medicamentos para a dor). Pode haver aumento dos efeitos sedativos quando se administra bromoprida junto com sedativos, hipnóticos, narcóticos ou tranquilizantes. Portanto, evite ingerir esses medicamentos durante o tratamento com este medicamento.

Informe ao seu médico caso você tenha pressão alta e esteja sob tratamento com inibidores da monoaminoxidase (tipo de medicamento antidepressivo), pois neste caso, a bromoprida deve ser usada com cuidado.

A bromoprida pode diminuir a absorção de fármacos pelo estômago (por exemplo, digoxina) e acelerar aquelas que são absorvidas pelo intestino delgado (por exemplo, paracetamol, tetraciclina, levodopa, etanol).

Medicamento-substância química, com destaque para o álcool

Pode haver aumento dos efeitos sedativos quando se administra bromoprida junto com álcool. Portanto, evite ingerir bebidas alcoólicas durante o tratamento com este medicamento.

Medicamento-alimento

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de alimentos na ação de bromoprida.

Medicamento-exame laboratorial

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de bromoprida em testes laboratoriais.

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?

Você deve manter este medicamento em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). Proteger da luz e umidade.

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

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

Este medicamento apresenta-se na forma de um líquido límpido, incolor e isento de partículas.

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.

Fls 3942
Proc. Nº 0237/2023
Ass

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de usar

Para usar, rompa o lacre da tampa. Com o frasco na posição vertical, goteje a quantidade necessária de acordo com a posologia. Leves toques no fundo do frasco com o dedo podem ser utilizados para facilitar o início do gotejamento. Fechar o frasco após o uso. Administrar a dose pela via oral (boca).

Cada 1 mL deste medicamento equivale a 24 gotas.

Posologia

Administrar 1 a 2 gotas deste medicamento por quilo de peso, três vezes ao dia.

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

Populações especiais

Pacientes com insuficiência dos rins

Considerando-se que a bromoprida é eliminada principalmente pelos rins, o tratamento deve ser iniciado com aproximadamente metade da dose recomendada. Dependendo da sua condição clínica e caso julgue necessário, o seu médico poderá ajustar a dose do medicamento.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

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

Caso esqueça de administrar uma dose deste medicamento, administre-o assim que possível. No entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, espere por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

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

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

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação muito comum: inquietação, sonolência, cansaço e lassidão (diminuição de forças, esgotamento).
Com menor frequência podem ocorrer insônia, dor de cabeça, tontura, náuseas, sintomas extrapiramidais (relacionados à coordenação dos movimentos), galactorreia (produção de leite excessiva ou inadequada), aumento das mamas em homens, erupções cutâneas, incluindo urticária ou distúrbios intestinais.

As reações extrapiramidais podem ser mais frequentes em crianças e adultos jovens, enquanto que movimentos anormais ou perturbados são comuns em idosos sob tratamentos prolongados.

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?

Até o momento não existem casos publicados de superdose com o uso de bromoprida. Entretanto, caso seja administrada uma dose muito acima da dose recomendada, o aumento teórico das reações adversas descritas anteriormente não pode ser descartado.

Sintomas de superdose podem incluir sonolência, desorientação e reações extrapiramidais (relacionadas à coordenação dos movimentos). Os sintomas geralmente desaparecem em 24 horas.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.

Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS - 1.2568.0093

Farmacêutico Responsável: Dr. Luiz Donaduzzi

CRF-PR 5842

Fls 3943
Proc. Nº 023/2023
Ass

Registrado e fabricado por:
PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA
Rua Mitsugoro Tanaka, 145
Centro Industrial Nilton Arruda - Toledo - PR
CNPJ 73.856.593/0001-66
Indústria Brasileira

CAC - Centro de Atendimento ao Consumidor
0800-709-9333
cac@pratidonaduzzi.com.br
www.pratidonaduzzi.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

RECICLÁVEL

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentaçõe s relacionadas
-	-	10452 – GENERICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP VPS	Embalagem com 1 ou 200 frascos de 20 mL.
11/02/2021	0563541/21-1	10452 – GENERICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Embalagem com 1 frasco de 20 mL.
30/11/2017	2247284/17-3	10452 – GENERICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Embalagem com 1 frasco de 20 mL.

Fls 3944
Proc. Nº 023/2023
Ass.

05/04/2016	1457637/16-6	10452 – GENERICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Embalagem com 1 frasco de 20 mL.
16/09/2014	0770099/14-7	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	-	-	-	-

Fls 3945
Proc. Nº 0232/2023
Ass

prati donaduzzi

Fls 3946
Proc. Nº [illegible]
Ass [illegible]

Ampicilina

Prati-Donaduzzi

Pó para suspensão

50 mg/mL

prati donaduzzi

Fls 3947
Proc. Nº 023/2023
Ass.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
ampicilina
Medicamento genérico Lei n° 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Pó para suspensão de 50 mg/mL em embalagem com 1 frasco de 60 mL ou 150 mL após reconstituição acompanhado de copo-medida.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada mL da suspensão reconstituída contém:
ampicilina tri-hidratada..... 56,70 mg*
*equivalente a 50 mg de ampicilina
veículo q.s.p..... 1 mL
Excipientes: dióxido de silício, ciclamato de sódio, citrato de sódio, carmelose sódica, corante vermelho de ponceau, sacarina sódica, benzoato de sódio, aroma de tutti-frutti sólido, aroma de baunilha sólido e sacarose.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
A ampicilina pó para suspensão é indicada no tratamento de infecções do trato respiratório, urinário, digestivo e biliar. Infecções causadas por *Haemophillus*, *Proteus* e *E. coli*. Também é utilizada em infecções da boca, em extrações infectadas e em procedimentos cirúrgicos.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
A ampicilina pó para suspensão é um antibiótico derivado das penicilinas. É indicada no tratamento de várias infecções, pois ocasiona a morte de microrganismos sensíveis a este medicamento. Sua ação começa poucos minutos após a administração, mantendo-se adequada por 6 horas ou mais.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Este medicamento não deve ser usado por pacientes com alergia a ampicilina ou a qualquer outro componente da fórmula. Pacientes que apresentam hipersensibilidade a cefalosporinas não devem fazer uso desse medicamento devido a possível ocorrência de reação cruzada.
Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Advertências e Precauções
Pacientes com distúrbios renais podem ter acúmulo de ampicilina nos rins.
É recomendável verificar se o microrganismo causador da infecção é sensível, antes de sua administração. A ocorrência de reações de hipersensibilidade em pacientes sob tratamento com penicilinas é ocasionalmente fatal. Em caso de hipersensibilidade, realizar tratamento adequado e suspender o uso da ampicilina pó para suspensão.
Gravidez
A ampicilina pó para suspensão não deve ser administrada em mulheres grávidas, salvo os casos a critério do médico.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Amamentação
A ampicilina pó para suspensão deve ser administrada com cuidado em lactentes, pois, ela é encontrada no leite materno.
Carcinogênese, mutagênese e prejuízo da fertilidade
Efeitos sobre a fertilidade e estudos de longa duração em animais para verificar o potencial cancerígeno ainda não foram estudados. A ampicilina pó para suspensão não apresenta efeitos mutagênicos.
Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

prati donaduzzi
Fls 3948
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Não existem evidências de que a ampicilina pó para suspensão reduza a habilidade de dirigir e/ou operar máquinas.

Interações medicamentosas

A ampicilina pó para suspensão pode interagir com alopurinol podendo provocar erupções na pele. Também pode ocorrer gravidez indesejada quando utilizada concomitante a anticoncepcionais orais. Deve-se evitar a ingestão da ampicilina pó para suspensão juntamente com alimentos. A probenicida reduz a taxa de excreção das penicilinas, além de prolongar e aumentar seus níveis séricos.

Atenção diabéticos: a ampicilina suspensão contém açúcar.

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?

Você deve manter este medicamento em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). Proteger da luz e umidade.

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

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

Após preparo, manter em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C) por um período máximo de 7 dias. Após este período a suspensão deve ser descartada.

Este medicamento apresenta-se na forma de pó para suspensão branco, de cor rosa após reconstituição, sabor e aroma característico.

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de usar

Para reconstituição da ampicilina pó para suspensão deve-se adicionar água filtrada dentro do frasco aos poucos e sob agitação constante, até que a suspensão atinja o volume indicado na embalagem. Esta indicação do volume pode estar marcada no rótulo ou no frasco do medicamento.

Cada 5 mL da suspensão reconstituída contém 250 mg de ampicilina.

Agite antes de usar.

Posologia

A posologia é recomendada de acordo com critério médico e gravidade da infecção.

Infecções no trato gastrointestinal: deve-se administrar para adultos 500 mg a cada 6 horas e para crianças 50 - 100 mg/Kg/dia em doses iguais a cada 6 ou 8 horas.

Infecções nas vias respiratórias: utilizar 250 - 500 mg a cada 6 horas para adultos e 25 - 50 mg/Kg/dia em doses iguais a cada 6 a 8 horas para crianças.

Meningite bacteriana: em adultos administrar 8 a 14 g a cada 24 horas e para crianças 100 - 200 mg/Kg/dia.

Infecções nas vias geniturinárias: administrar 500 mg a cada 6 horas para adultos e 50 - 100 mg/Kg/dia em doses iguais a cada 6 a 8 horas para crianças.

Em adultos pode ser necessário utilizar doses maiores para infecções graves.

As doses recomendadas para crianças destinam-se àquelas cujo peso não resulte em doses mais altas que para adultos.

Não devem ser utilizadas doses menores que as relacionadas a cada caso. Infecções graves podem necessitar tratamento prolongado de várias semanas e doses mais elevadas.

O paciente deve continuar o tratamento por pelo menos 48 a 72 horas após cessarem os sintomas.

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?

O uso de ampicilina pó para suspensão pode causar náuseas, vômitos, estomatite, glossite, enterocolite, colite pseudomembranosa, diarreia, elevação moderada da TGO, principalmente em crianças, mas pouco significativa, anemia, trombocitopenia, eritema maculopapular, urticária, dermatite esfoliativa e eritema multiforme.

Reações anafiláticas são as reações mais graves já relatadas.

Fls 3949
Proc. Nº 023/2023
Ass

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?

A ingestão de penicilinas, mesmo em grandes quantidades não causa efeitos tóxicos graves. Em pacientes com disfunção renal há uma maior facilidade em alcançar níveis sanguíneos tóxicos. Como não há antídoto específico, o tratamento, quando necessário, deve ser de suporte.

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

DIZERES LEGAIS
MS - 1.2568. 0144
Farmacêutico Responsável: Dr. Luiz Donaduzzi
CRF-PR 5842

Registrado e fabricado por:
PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA
Rua Mitsugoro Tanaka, 145
Centro Industrial Nilton Arruda - Toledo - PR
CNPJ 73.856.593/0001-66
Indústria Brasileira

CAC - Centro de Atendimento ao Consumidor
0800-709-9333
cac@pratidonaduzzi.com.br
www.pratidonaduzzi.com.br

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

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 13/06/2011.

RECICLÁVEL

Fls 3950
Proc. Nº 023/2023
Ass

prati donaduzzi

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	-	-	-	-

Fls 3951
Proc. Nº 023/2023
Ass.

ACEBROFILINA

Geolab Indústria Farmacêutica S/A

Xarope infantil – 5mg/mL
Xarope adulto – 10mg/mL

Geolab

MODELO DE BULA PARA O PACIENTE

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

Fls 3952
Proc. Nº 023/2023
Ass.

acebrofilina

Medicamento genérico, Lei n° 9.787 de 1999

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Xarope infantil de 5mg/mL: Embalagem contendo 1 frasco com 120mL + copo dosador.

USO ORAL

USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

Xarope adulto de 10mg/mL: Embalagem contendo 1 frasco com 120mL + copo dosador.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL do xarope contém:

acebrofilina.....5mg ou 10mg

Excipientes: glicerol, ciclamato de sódio, álcool etílico, metilparabeno, propilparabeno, sorbitol, essência de framboesa, corante vermelho ponceaux FD&C n°4 e água purificada.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

A **acebrofilina** é indicada para o tratamento da obstrução dos brônquios, controle e a regulação do muco (catarro) das vias respiratórias e a expectoração do muco das vias respiratórias (eliminação do catarro).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A **acebrofilina** apresenta em sua formulação um derivado de xantina e por isso possui ação broncodilatadora (dilatação dos brônquios), mucorreguladora (controle da quantidade de formação do muco) e expectorante (eliminação de catarro) melhorando a respiração e a expulsão das secreções presentes nos brônquios, contribuindo para a diminuição da falta de ar.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A **acebrofilina** é contraindicada àqueles que apresentarem hipersensibilidade aos componentes da formulação.

Este medicamento é contraindicado para uso por portadores de doenças hepáticas e renais graves.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos de idade.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças menores de 2 anos de idade.

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

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, tais como: enjoos, vômitos, batimentos rápidos do coração, tremores e dor abdominal.

Fls 3953
Proc. Nº 023/2023
Ass

Interação medicamento-medicamento

O uso concomitante da **acebrofilina** com carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e os sais de lítio pode levar a uma redução da efetividade da teofilina por aumentarem a sua metabolização hepática (feita pelo fígado).

O uso concomitante da **acebrofilina** com antibióticos macrolídeos (eritromicina), algumas quinolonas como norfloxacino e ciprofloxacino, anti-histamínicos H_2 (cimetidina, ranitidina, famotidina), alopurinol, diltiazem e ipriflavona pode retardar a eliminação da teofilina, aumentando o risco de intoxicação pela mesma.

A intoxicação pode se desenvolver naqueles pacientes cujos níveis séricos (nível da substância no sangue) já são altos, a menos que a dosagem seja reduzida.

Pode ocorrer hipocalemia (diminuição do potássio no sangue) com o uso concomitante da **acebrofilina** e salbutamol ou terbutalina. A frequência cardíaca também pode aumentar, principalmente com altas doses de teofilina.

Alguns pacientes podem demonstrar uma diminuição significativa nos níveis no sangue de teofilina quando a **acebrofilina** é administrada concomitantemente a salbutamol ou isoprenalina (isoproterenol).

Os níveis séricos (no sangue) da teofilina podem apresentar algum aumento, embora nenhuma toxicidade tenha sido relatada quando a **acebrofilina** é administrada concomitantemente a contraceptivos orais.

A administração conjunta da **acebrofilina** e medicamentos alfa-adrenérgicos, como a efedrina, pode levar a um aumento das reações adversas, principalmente relacionadas com o sistema nervoso central e gastrointestinais.

O uso da **acebrofilina** e produtos a base de *Hypericum perforatum* pode ocasionar uma redução na eficácia da teofilina.

O uso com betabloqueadores seletivos não é totalmente contraindicado, porém recomenda-se cautela quando desta associação.

Interações medicamento – alimento

A alimentação pode interferir na quantidade da **acebrofilina** no organismo.

Dietas ricas em proteínas (carnes, ovos, leite e derivados) diminuem a duração do efeito da **acebrofilina.**

Dietas ricas em carboidratos (açúcares, cereais, pão, massas, etc.) aumentam a duração do efeito da **acebrofilina**.

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?

A **acebrofilina** deve ser mantida em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegida da luz e umidade.

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

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

Características físicas e organolépticas:

A **acebrofilina** apresenta-se na forma de xarope límpido rosa, com odor de framboesa e isento de partículas estranhas.

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?

Adultos e crianças a partir de 12 anos de idade:

Idade	Posologia	Horário

Adultos e crianças a partir de 12 anos	1 copo-dosador (10ml) Xarope Adulto	A cada 12 horas

Fls 3954
Proc. Nº 0232023
ASS

Crianças a partir de 2 anos de idade:

Idade	Posologia	Horário
Crianças de 6 a 12 anos	1 copo-dosador (10ml). Xarope Pediátrico	A cada 12 horas
Crianças de 3 a 6 anos	½ copo-dosador (5ml). Xarope Pediátrico	A cada 12 horas
Crianças de 2 a 3 anos	2mg/kg de peso ao dia. Xarope Pediátrico	Dividido em duas administrações a cada 12 horas

A duração do tratamento deve ser estabelecida a critério médico, de acordo com a gravidade da doença.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

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

Caso o paciente esqueça de fazer uso do medicamento ou ainda esteja impossibilitado de utilizar o medicamento, deve-se fazer uso do mesmo tão logo se lembre, ou se estiver próximo do horário da próxima dose deve-se adiantar a dose, sem duplicar a mesma.

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?

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, tais como: enjoos, vômitos, aumento da frequência cardíaca, tremores, dor abdominal e na região do estômago.

Reações dermatológicas:

Relatos da literatura descrevem casos de reações na pele como alergia com prurido eritematoso (pele vermelha e com coceira) e erupções vesiculares (aparecimentos de pequenas bolhas) na região do nariz, lábios superiores e bochechas além de dor e contração involuntária de músculos na região da faringe.

Casos de dermatite de contato, assaduras, erupções cutâneas de origem alérgica, (manchas avermelhadas no corpo), além de coceira também tem sido descritos.

Reações gastrointestinais:

Em estudos clínicos foi observado que o tratamento com acebrofilina pode promover alteração do hábito intestinal (funcionamento do intestino) que varia de prisão de ventre ou intestino preso à diarreia, salivação excessiva, boca seca, náusea (enjoo), e vômitos.

Reações neurológicas:

É possível o aparecimento de reações neurológicas, sendo a fadiga (cansaço) a principal reação adversa relatada com o uso da acebrofilina, mas existem outros relatos como insônia ou sonolência.

Reações Renais:

Estudos revelam que pacientes que fazem uso de acebrofilina podem apresentar reações renais, como dificuldade ao urinar com ardor.

Reações Respiratórias:

O escorrimento no nariz pode ser uma reação adversa associada ao uso de acebrofilina.

Podem ocorrer casos raros de queixas digestivas que desaparecem com a suspensão da medicação ou a diminuição da dose do medicamento.

Fls 3955
Proc. Nº 023/2023
Ass

Outras reações adversas são descritas com o uso de acebrofilina:

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): os vômitos ocorreram em 2,1% dos casos, náuseas e boca seca em 1,4%.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): taquicardia (batimento cardíaco acelerado) em 0,9% tremores, em 0,9%, agitação em 0,5% e sonolência em 0,3% dos casos, diarreia em 0,5%, e dor abdominal e epigástrica em 0,4%, (dor na boca do estômago) e falta de apetite em 0,11%.

Reação rara (ocorre em 0,01% a 0,1% dos pacientes que utilizaram este medicamento): desidratação em 0,02%, insônia em 0,05%, vertigem em 0,07%.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento.

Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Não foram relatados casos de superdosagem com a acebrofilina.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Registro M.S. nº 1.5423.0123

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 01/12/2014.

MATERIAL RECICLÁVEL

Fls 3956
Proc. Nº 02/2023
Ass.

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 de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/06/2014	0461357/14-1	10459 - GENERICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/06/2014	0461357/14-1	10459 - GENERICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/06/2014	Versão Inicial	VP	5 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML + CP DOS 10 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML + CP DOS
27/02/2015	0179413/15-2	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/02/2015	0179413/15-2	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/02/2015	- Apresentação do medicamento (adequação da faixa etária por apresentação)	VP	5 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML + CP DOS 10 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML + CP DOS

Fls 3957
Proc. Nº 023/2023
Ass.

09/04/2018	---	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	Dizeres Legais	VP	5 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML + COP 10 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML + COP

Fls 3958
Proc. Nº 023/2023
Ass

ACEBROFILINA

Geolab Indústria Farmacêutica S/A

Xarope infantil – 5mg/mL
Xarope adulto – 10mg/mL

Geolab

MODELO DE BULA PARA O PACIENTE

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

Fls 3959
Proc. Nº 023/2023
Ass

acebrofilina

Medicamento genérico, Lei n° 9.787 de 1999

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Xarope infantil de 5mg/mL: Embalagem contendo 1 frasco com 120mL + copo dosador.

USO ORAL

USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

Xarope adulto de 10mg/mL: Embalagem contendo 1 frasco com 120mL + copo dosador.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL do xarope contém:

acebrofilina.....5mg ou 10mg

Excipientes: glicerol, ciclamato de sódio, álcool etílico, metilparabeno, propilparabeno, sorbitol, essência de framboesa, corante vermelho ponceaux FD&C n°4 e água purificada.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

A **acebrofilina** é indicada para o tratamento da obstrução dos brônquios, controle e a regulação do muco (catarro) das vias respiratórias e a expectoração do muco das vias respiratórias (eliminação do catarro).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A **acebrofilina** apresenta em sua formulação um derivado de xantina e por isso possui ação broncodilatadora (dilatação dos brônquios), mucorreguladora (controle da quantidade de formação do muco) e expectorante (eliminação de catarro) melhorando a respiração e a expulsão das secreções presentes nos brônquios, contribuindo para a diminuição da falta de ar.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A **acebrofilina** é contraindicada àqueles que apresentarem hipersensibilidade aos componentes da formulação.

Este medicamento é contraindicado para uso por portadores de doenças hepáticas e renais graves.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos de idade.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças menores de 2 anos de idade.

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

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, tais como: enjoos, vômitos, batimentos rápidos do coração, tremores e dor abdominal.

Fls 3960
Proc. Nº 023/2023
Ass

Interação medicamento-medicamento

O uso concomitante da **acebrofilina** com carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e os sais de lítio pode levar a uma redução da efetividade da teofilina por aumentarem a sua metabolização hepática (feita pelo fígado).

O uso concomitante da **acebrofilina** com antibióticos macrolídeos (eritromicina), algumas quinolonas como norfloxacino e ciprofloxacino, anti-histamínicos H_2 (cimetidina, ranitidina, famotidina), alopurinol, diltiazem e ipriflavona pode retardar a eliminação da teofilina, aumentando o risco de intoxicação pela mesma.

A intoxicação pode se desenvolver naqueles pacientes cujos níveis séricos (nível da substância no sangue) já são altos, a menos que a dosagem seja reduzida.

Pode ocorrer hipocalemia (diminuição do potássio no sangue) com o uso concomitante da **acebrofilina** e salbutamol ou terbutalina. A frequência cardíaca também pode aumentar, principalmente com altas doses de teofilina.

Alguns pacientes podem demonstrar uma diminuição significativa nos níveis no sangue de teofilina quando a **acebrofilina** é administrada concomitantemente a salbutamol ou isoprenalina (isoproterenol).

Os níveis séricos (no sangue) da teofilina podem apresentar algum aumento, embora nenhuma toxicidade tenha sido relatada quando a **acebrofilina** é administrada concomitantemente a contraceptivos orais.

A administração conjunta da **acebrofilina** e medicamentos alfa-adrenérgicos, como a efedrina, pode levar a um aumento das reações adversas, principalmente relacionadas com o sistema nervoso central e gastrointestinais.

O uso da **acebrofilina** e produtos a base de *Hypericum perforatum* pode ocasionar uma redução na eficácia da teofilina.

O uso com betabloqueadores seletivos não é totalmente contraindicado, porém recomenda-se cautela quando desta associação.

Interações medicamento – alimento

A alimentação pode interferir na quantidade da **acebrofilina** no organismo.

Dietas ricas em proteínas (carnes, ovos, leite e derivados) diminuem a duração do efeito da **acebrofilina.**

Dietas ricas em carboidratos (açúcares, cereais, pão, massas, etc.) aumentam a duração do efeito da **acebrofilina**.

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?

A **acebrofilina** deve ser mantida em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegida da luz e umidade.

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

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

Características físicas e organolépticas:

A **acebrofilina** apresenta-se na forma de xarope límpido rosa, com odor de framboesa e isento de partículas estranhas.

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?

Adultos e crianças a partir de 12 anos de idade:

Idade	Posologia	Horário

Adultos e crianças a partir de 12 anos	1 copo-dosador (10ml) Xarope Adulto	A cada 12 horas

Fls 3961
Proc. Nº 023/2023
Ass

Crianças a partir de 2 anos de idade:

Idade	Posologia	Horário
Crianças de 6 a 12 anos	1 copo-dosador (10ml). Xarope Pediátrico	A cada 12 horas
Crianças de 3 a 6 anos	½ copo-dosador (5ml). Xarope Pediátrico	A cada 12 horas
Crianças de 2 a 3 anos	2mg/kg de peso ao dia. Xarope Pediátrico	Dividido em duas administrações a cada 12 horas

A duração do tratamento deve ser estabelecida a critério médico, de acordo com a gravidade da doença.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

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

Caso o paciente esqueça de fazer uso do medicamento ou ainda esteja impossibilitado de utilizar o medicamento, deve-se fazer uso do mesmo tão logo se lembre, ou se estiver próximo do horário da próxima dose deve-se adiantar a dose, sem duplicar a mesma.

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?

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, tais como: enjoos, vômitos, aumento da frequência cardíaca, tremores, dor abdominal e na região do estômago.

Reações dermatológicas:

Relatos da literatura descrevem casos de reações na pele como alergia com prurido eritematoso (pele vermelha e com coceira) e erupções vesiculares (aparecimentos de pequenas bolhas) na região do nariz, lábios superiores e bochechas além de dor e contração involuntária de músculos na região da faringe.

Casos de dermatite de contato, assaduras, erupções cutâneas de origem alérgica, (manchas avermelhadas no corpo), além de coceira também tem sido descritos.

Reações gastrointestinais:

Em estudos clínicos foi observado que o tratamento com acebrofilina pode promover alteração do hábito intestinal (funcionamento do intestino) que varia de prisão de ventre ou intestino preso à diarreia, salivação excessiva, boca seca, náusea (enjoo), e vômitos.

Reações neurológicas:

É possível o aparecimento de reações neurológicas, sendo a fadiga (cansaço) a principal reação adversa relatada com o uso da acebrofilina, mas existem outros relatos como insônia ou sonolência.

Reações Renais:

Estudos revelam que pacientes que fazem uso de acebrofilina podem apresentar reações renais, como dificuldade ao urinar com ardor.

Reações Respiratórias:

O escorrimento no nariz pode ser uma reação adversa associada ao uso de acebrofilina.

Podem ocorrer casos raros de queixas digestivas que desaparecem com a suspensão da medicação ou a diminuição da dose do medicamento.

Outras reações adversas são descritas com o uso de acebrofilina:

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): os vômitos ocorreram em 2,3% dos casos, náuseas e boca seca em 1,4%.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): taquicardia (batimento cardíaco acelerado) em 0,9% tremores, em 0,9%, agitação em 0,5% e sonolência em 0,3% dos casos, diarreia em 0,5% e dor abdominal e epigástrica em 0,4%, (dor na boca do estômago) e falta de apetite em 0,11%.

Reação rara (ocorre em 0,01% a 0,1% dos pacientes que utilizaram este medicamento): desidratação em 0,02%, insônia em 0,05%, vertigem em 0,07%.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento.

Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Não foram relatados casos de superdosagem com a acebrofilina.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Registro M.S. nº 1.5423.0123

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 01/12/2014.

MATERIAL RECICLÁVEL

Fls 3962

Proc. Nº 023/2023

Ass

Fls 3963
Proc. Nº 02/2023
Ass

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 de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/06/2014	0461357/14-1	10459 - GENERICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/06/2014	0461357/14-1	10459 - GENERICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/06/2014	Versão Inicial	VP	5 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML + CP DOS 10 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML + CP DOS
27/02/2015	0179413/15-2	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/02/2015	0179413/15-2	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/02/2015	- Apresentação do medicamento (adequação da faixa etária por apresentação)	VP	5 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML + CP DOS 10 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML + CP DOS

Fls 3964
Proc. Nº 0232023
Ass

09/04/2018	---	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	Dizeres Legais	VP	5 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML + COP 10 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML + COP

Fls 3965
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Dimorf®

sulfato de morfina pentaidratado

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Comprimido

10 mg e 30 mg

BULA PARA O PACIENTE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

3966
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Dimorf®

sulfato de morfina pentaidratado

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 50 comprimidos (5 blisteres com 10 comprimidos) de 10 mg.

Embalagens contendo 50 comprimidos (5 blisteres com 10 comprimidos) de 30 mg.

USO ORAL

USO ADULTO

Composição:

Cada comprimido de 10 mg contém:

sulfato de morfina pentaidratado.....10 mg*

* equivalente à 8,81 mg de sulfato de morfina

excipiente q.s.p. .....1 comp

Excipientes: estearato de magnésio, povidona, celulose microcristalina, dióxido de silício, croscarmelose sódica, metabissulfito de sódio. ().

Cada comprimido de 30 mg contém:

sulfato de morfina pentaidratado.....30 mg*

* equivalente à 26,44 mg de sulfato de morfina

excipiente q.s.p. .....1 comp

Excipientes: estearato de magnésio, povidona, celulose microcristalina, dióxido de silício, croscarmelose sódica, metabissulfito de sódio, corante azul FD&C N.º 2.

II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Dimorf® Comprimidos é indicado para o alívio da dor intensa aguda e crônica.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A morfina age sobre o sistema nervoso central e outros órgãos do corpo. Seu principal efeito é o alívio das dores intensas.

O tempo para o efeito é de 1 a 2 horas. A duração da ação, somente em pacientes não tolerantes, para a forma oral é de 4 a 5 horas. A substância é eliminada principalmente pelos rins.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Fls 3967
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Se você apresenta algum dos quadros abaixo, fale para seu médico, pois Dimorf® Comprimidos pode ser contraindicado em casos de: sensibilidade à morfina ou a algum componente da fórmula; insuficiência ou depressão respiratória; depressão do sistema nervoso central, insuficiência cardíaca secundária; crise de asma brônquica; arritmia cardíaca; doença pulmonar obstrutiva crônica; hipercabia, aumento da pressão intracraniana e do líquido cérebro espinhal; lesões cerebrais; tumor cerebral; alcoolismo crônico; tremores; doenças que causam convulsão; pós-cirúrgico de cirurgia de vesícula biliar ou de abdômen, anastomose cirúrgica, administração conjunta com inibidores da MAO ou após um período de 14 dias com este tratamento.
Dimorf® Comprimidos está contraindicado em pacientes que apresentem obstrução gastrintestinal e íleo-paralítico.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes que apresentam obstrução gastrintestinal e íleo-paralítico.

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.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Os pacientes que utilizam opioides com benzodiazepínicos, outros medicamentos depressores do SNC (Sistema Nervoso Central) ou álcool devem procurar atendimento médico imediatamente se apresentarem sintomas de tontura ou mal-estar, sonolência extrema, respiração lenta ou difícil, ou ausência de resposta. A ausência de resposta significa que a pessoa não responde ou reage normalmente ou você não pode acordá-la. Fale com seu profissional de saúde se tiver dúvidas ou preocupações sobre a ingestão de opioides ou benzodiazepínicos.

Dependência
A morfina pode causar dependência física ou psíquica, caracterizada por alguns ou todos os seguintes sintomas: inquietação, lacrimejamento, rinorreia, bocejos, sudorese, tremores, piloereção, mialgia, midríase, irritabilidade, ansiedade, dores nas costas, dor nas articulações, fraqueza, cólicas abdominais, insônia, náuseas, anorexia, vômitos, diarreia, aumento da pressão arterial, frequência respiratória, ou frequência cardíaca.
Evitar o uso de analgésicos agonista/antagonista mistos (ex: pentazocina, nalbufina e butorfanol) ou agonista parcial (buprenorfina) se você faz tratamento com opioide, incluindo sulfato de morfina.
Não descontinuar abruptamente DIMORF® comprimidos, reduzir a dose gradualmente.

Uso indevido, abuso e uso recreativo de opioides
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 esmagar, mastigar, 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).

Fls 3968
Proc. Nº 023/2023
Ass.

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® comprimidos é destinado apenas para uso oral. 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.

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.

Os pacientes não devem consumir bebidas alcoólicas ou produtos que contenham álcool durante o tratamento com DIMORF® comprimidos.

Carcinogenicidade

Não foram conduzidos estudos em animais que demonstrem a potencial carcinogenicidade da morfina.

Mutagenicidade

Não há estudos formais para avaliar o potencial mutagênico da morfina.

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 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. O sulfato de morfina não é recomendado para uso em mulheres durante e imediatamente antes do parto. Ocasionalmente, os analgésicos opioides podem prolongar o trabalho de parto por meio de ações que reduzam

Fls 3969
Proc. Nº 023/2023
Ass

temporariamente a força, a duração e a frequência das contrações uterinas. No entanto, este efeito não é consistente e pode ser compensado por um aumento da taxa de dilatação cervical, o que tende a encurtar trabalho.

Amamentação

A morfina é excretada no leite humano. Devido ao potencial do sulfato de morfina causar reações adversas graves em lactentes, incluindo depressão respiratória, sedação e, possivelmente, sintomas de abstinência, deve haver muito cuidado na administração e descontinuação do fármaco a pacientes que estejam amamentando.

Síndrome de Abstinência Neonatal

Os recém-nascidos de mães que receberam morfina cronicamente podem apresentar síndrome de abstinência neonatal. Manifestações desta síndrome incluem irritabilidade, hiperatividade, padrão de sono anormal, choro estridente, tremor, vômitos, diarreia, perda de peso, e incapacidade de ganhar peso. O tempo e a quantidade de última dose ingerida pela mãe e a taxa de eliminação do fármaco do recém-nascido pode afetar o início de ação, duração, e a gravidade da desordem. Quando ocorrem sintomas graves, a intervenção farmacológica pode ser necessária.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Uso em idosos

Os pacientes idosos (com 65 anos ou mais) podem ter maior sensibilidade ao sulfato de morfina. Desta forma, devem ingerir a menor dose possível de sulfato de morfina.

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia em crianças com menos de 18 anos de idade ainda não foram definitivamente estabelecidas.

Gênero

Alguns estudos mostraram um aumento da sensibilidade aos efeitos adversos de sulfato de morfina, incluindo depressão respiratória, em mulheres em comparação com homens.

Pacientes com Risco Especial

A morfina deve ser administrada com precaução e a dose inicial deve ser reduzida em pacientes idosos ou debilitados e naqueles com graves danos na função hepática ou renal, hipotireoidismo, doença de Addison, hipertrofia prostática ou estreitamento uretral. Administrar sulfato de morfina com cautela em pacientes com incapacidade de deglutição, depressão do SNC, psicose tóxica, alcoolismo agudo e delirium tremens.

O sulfato de morfina pode agravar convulsões em pacientes com distúrbios convulsivos, e pode induzir ou agravar as crises em alguns aspectos clínicos.

Mantenha os comprimidos de sulfato de morfina fora do alcance das crianças. Em caso de ingestão acidental, procurar ajuda médica emergencial imediatamente.

Fls 3970
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Pressão Intracraniana Elevada ou Trauma Craniano

O sulfato de morfina deve ser usado com extrema cautela em pacientes com enxaqueca ou pressão intracraniana elevada. Podem ocorrer variações pupilares e possível aumento da pressão do líquido cefalorraquidiano e dos efeitos depressores respiratórios de sulfato de morfina.

Insuficiência Renal ou Hepática

Pacientes com cirrose e/ou falência renal devem iniciar o tratamento com doses mais baixas de morfina, acompanhados de lenta titulação e monitoramento dos efeitos adversos.

Cirurgia ou Doença do Trato Biliar/Pancreático

Deve ser usado com cautela em pacientes com doença do trato biliar, incluindo pancreatite aguda, já que a morfina pode causar espasmo do esfincter de Oddi e diminuir as secreções biliares e pancreáticas.

Desordens do Sistema Urinário

São fundamentais o reconhecimento precoce da dificuldade de micção e a intervenção imediata nos casos de retenção urinária.

Depressão Respiratória

Sulfato de morfina deve ser usado com extrema precaução em idosos ou pacientes debilitados e em pessoas que sofrem de doenças acompanhadas de hipoxia, hipercapnia, ou obstrução das vias aéreas superiores, doença pulmonar obstrutiva crônica, crise aguda de asma ou cor pulmonale e em doentes que tem uma reserva respiratória substancialmente diminuída (por exemplo, cifoescoliose grave), ou depressão respiratória pré-existente. Nestes pacientes, até doses terapêuticas moderadas podem diminuir significativamente a ventilação pulmonar.

A depressão respiratória, se não imediatamente reconhecida e tratada, pode levar à parada respiratória e morte.

Os pacientes de risco devem 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.

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

Pode ocorrer insuficiência adrenal com o uso de opioides. Se a insuficiência adrenal é diagnosticada, tratar com corticosteróides. Descontinuar o opioide para permitir que a função adrenal se recupere e continuar o tratamento

Fls 3971
Proc. Nº 023/2023
Ass

com corticosteróides até que a função adrenal esteja recuperada. Não há nenhum opioide específico que é mais provável de ser associado com insuficiência adrenal.

Efeitos gastrointestinais

DIMORF® comprimidos é contraindicado em pacientes com íleo paralítico ou com outra obstrução gastrointestinal. Pacientes com doença do trato biliar, incluindo pancreatite aguda, devem ser monitorados. 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.

Interações medicamentosas

A morfina deve ser administrada com cautela e em doses reduzidas em pacientes que recebem concomitantemente medicamentos inibidores do SNC (sedativos, hipnóticos, anestésicos em geral, antieméticos, fenotiazínicos, outros tranquilizantes e álcool), relaxantes musculares, benzodiazepínicos, cisaprida, metoclopramida clomipramida, amitriptilina, e inibidores da glicoproteína P (ex: quinidina). Nestas situações, a ação da morfina pode ser potencializada. A morfina não deve ser administrada em pacientes que fazem uso de inibidores da monoaminoxidase (MAO).

A associação de analgésicos agonistas/antagonistas ou rifampicina com morfina pode reduzir seu efeito analgésico. A morfina pode reduzir a eficácia de diuréticos. O uso de fármacos serotoninérgicos com opioides podem resultar na síndrome serotoninérgica.

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.

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.

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

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Fls 3972
Proc. Nº 023/2023
Ass

O medicamento deve ser administrado sob supervisão médica, porque seu uso abusivo pode levar a dependência.

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.

Este medicamento pode causar doping.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de conservação

Conservar o produto em temperatura ambiente, entre 15° C e 30° C, protegido da luz e umidade.

O prazo de validade do produto é de 24 meses após a data de fabricação, sendo que após esta data o medicamento pode não apresentar mais efeito terapêutico.

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® Comprimidos é plano, sulcado medindo 7 mm de diâmetro.
Comprimidos **10 mg -** Cor branca.
Comprimidos **30 mg** – Cor azul claro.

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?

Como usar:

Você deve tomar este medicamento por via oral, com ingestão de quantidade suficiente de líquido.

Dose:

Adultos

Início do tratamento em pacientes que não fazem o uso de opioides: 05 a 30 mg a cada 4 horas ou segundo orientação de seu médico.

A dose máxima diária recomendada depende do estado clínico do paciente e da sua tolerância ao fármaco. Para a maioria dos pacientes, esta dose se situa em torno de 180 mg/dia. O ajuste crescente desta dose depende de uma avaliação médica criteriosa. Doses não recomendadas podem levar a ocorrência de eventos adversos.

Fls 3973
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Para a dor de pacientes terminais, a dose deve ser administrada a cada 4 horas até encontrar o nível desejado de analgesia. Caso o paciente esteja recebendo outros analgésicos narcóticos, equilibrar as dosagens de modo a alcançar a analgesia necessária.
A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta individual do paciente até que seja obtido um nível aceitável de analgesia, levando em consideração a melhoria da intensidade da dor e a tolerabilidade da morfina pelo paciente, sem a ocorrência de efeitos adversos intoleráveis.

Manutenção do Tratamento: é importante que haja uma contínua reavaliação do paciente que recebe sulfato de morfina, com especial atenção para a manutenção do controle da dor e a incidência relativa dos efeitos adversos associados com o tratamento.
Redução da Dose de Morfina e Descontinuação do Tratamento: gradualmente reduzir a dose para prevenir os sinais e sintomas de abstinência no paciente fisicamente dependente. Não descontinuar abruptamente DIMORF® comprimidos.

Abuso e Dependência do Fármaco: assim como com outros opioides, alguns pacientes podem desenvolver dependência física e psíquica em relação à morfina. O fármaco deve ser retirado gradualmente em qualquer paciente que faça o uso de doses excessivas por longos períodos. Não aumente a dose sem consultar seu médico.
No tratamento de pacientes com doenças terminais, o benefício do alívio da dor pode ter mais valor do que a possibilidade de dependência do fármaco.

Pacientes idosos: deve haver cautela na escolha da dose inicial em pacientes idosos, assim como em pacientes debilitados e com intolerância, usualmente iniciando pela dose mínima.

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

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

Caso esqueça-se de alguma dose, você deve tomá-la assim que possível. Entretanto, se estiver perto do horário da próxima dose, não tome o medicamento. Aguarde o horário e tome uma dose normal. Não tome doses seguidas.

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

8. QUAIS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Fls 3974
Proc. Nº 023/2023

Os maiores riscos com a morfina, assim como com os outros analgésicos opioides são, depressão respiratória e, em menor grau, depressão circulatória, parada respiratória, choque e parada cardíaca. As reações adversas mais comuns observadas incluem tonturas, vertigem, sedação, náusea, vômito e transpiração.

Sistema Nervoso Central: euforia, desconforto, fraqueza, dor de cabeça, insônia, sonolência, agitação, desorientação e distúrbios visuais.

Gastrintestinal: boca seca, diminuição do apetite, náusea, vômito, constipação e cólica no abdômen.

Cardiovascular: rubor na face, diminuição do batimento cardíaco, palpitação e desmaio.

Geniturinário: dificuldade para urinar e redução da libido e/ou impotência.

Alérgico: coceira, inchaço, placas vermelhas na pele ou outras alterações na pele.

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?

Sinais e Sintomas:

A superdose é caracterizada por dificuldade respiratória com ou sem depressão concomitante do sistema nervoso central, muita sonolência progredindo para entorpecimento ou coma, miose, flacidez muscular esquelética, pele fria ou úmida, pupilas contraídas, e em alguns casos edema pulmonar, bradicardia, hipotensão, parada cardíaca.e óbito.

Tratamento:

A primeira atenção deve ser dada para o restabelecimento da troca respiratória adequada, através de desobstrução respiratória e instituição de ventilação assistida ou controlada. Utilizar medidas de suporte (incluindo oxigênio e vasopressores) no manejo de choque circulatório e do edema pulmonar que acompanham a superdose, como indicado. Parada cardíaca ou arritmias podem necessitar de massagem cardíaca ou desfibrilação.

O antagonista opioide naloxona é o antídoto específico contra a depressão respiratória que pode resultar da superdose ou sensibilidade não usual aos opioides, incluindo-se a morfina.

Um antagonista não deve ser administrado na ausência de depressão respiratória ou cardiovascular clinicamente significativa.

Oxigênio, fluidos intravenosos, vasopressores e outras medidas de suporte devem ser empregados conforme indicados.

Fls 3975
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

III - DIZERES LEGAIS

MS N.º 1.0298.0097

Farm. Resp.: 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

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA

R_M_0097_00

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA

Fls 3976
Proc. Nº 023/2023
Ass

Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
08/03/2021	-	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	0,2 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD AMB X 1 ML 1,0 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD AMB X 2 ML 0,1 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD AMB X 1 ML 10,0 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 1ML 10 MG/ML SOL GOT CT FR VD AMB X 60 ML + CGT ATIVA 10 MG COM CX BL AL AL X 50 30 MG COM CX BL AL AL X 50 100 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS TRANS X 60 60 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS TRANS X 60 30 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS TRANS X 60
02/03/2021	0825099/21-5	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	0,2 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD AMB X 1 ML 1,0 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD AMB X 2 ML 0,1 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD AMB X 1 ML 10,0 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 1ML 10 MG/ML SOL GOT CT FR VD AMB X 60 ML + CGT ATIVA 10 MG COM CX BL AL AL X 50 30 MG COM CX BL AL AL X 50 100 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS TRANS X 60 60 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS TRANS X 60 30 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS TRANS X 60
09/01/2017	0040047/17-5	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/2016	2591701/16-3	10500-SUMED-Cumprimento de exigência	20/12/2016	Todos os itens foram alterados para atualização do texto de bula	VP e VPS	Todas as apresentações

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA

Fls 3977
Proc. Nº 025/2023
Ass.

07/[illegible]/2016	2571579/16-8	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/11/2016	2451586/16-2	10198 – SIMILAR – Alteração menor de excipiente	03/11/2016	I. Identificação do medicamento 3. Quando não devo usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP e VPS	30 MG COM CX BL AL AL X 50

Fls 3978
Proc. Nº 023/2023
Ass

Dimorf® LC

sulfato de morfina pentaidratado

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Cápsula Dura de liberação prolongada

30 mg, 60 mg e 100 mg

BULA PARA O PACIENTE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

3979
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass.

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Dimorf® LC

sulfato de morfina pentaidratado

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 60 cápsulas duras de liberação prolongada de 30 mg.

Embalagens contendo 60 cápsulas duras de liberação prolongada de 60 mg.

Embalagens contendo 60 cápsulas duras de liberação prolongada de 100 mg.

USO ORAL

USO ADULTO

Composição:

Cada cápsula dura de liberação prolongada de 30 mg contém:

sulfato de morfina pentaidratado.....30 mg*

* equivalente à 26,44 mg de sulfato de morfina

excipiente de cronoliberação q.s.p. .....1 cápsula

Excipientes: lactose, dimeticona, microgrânulos de sacarose, trietil citrato, dióxido de silício, eudragit, talco.

Cada cápsula dura de liberação prolongada de 60 mg contém:

sulfato de morfina pentaidratado.....60 mg*

* equivalente à 52,88 mg de sulfato de morfina

excipiente de cronoliberação q.s.p. .....1 cápsula

Excipientes: lactose, dimeticona, microgrânulos de sacarose, trietil citrato, dióxido de silício, eudragit, talco.

Cada cápsula dura de liberação prolongada de 100 mg contém:

sulfato de morfina pentaidratado.....100 mg*

* equivalente à 88,13 mg de sulfato de morfina

excipiente de cronoliberação q.s.p. .....1 cápsula

Excipientes: lactose, dimeticona, microgrânulos de sacarose, trietil citrato, dióxido de silício, eudragit, talco.

II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Dimorf® LC cápsulas duras de liberação prolongada é indicado para o alívio da dor intensa e crônica.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A morfina age sobre o sistema nervoso central e em outros órgãos do corpo. Seu principal efeito é o alívio das dores intensas.

Fls 3980
Proc. Nº 023/2023
Ass.

O início do efeito é rápido e o alívio da dor, quando se utilizam as cápsulas LC (liberação cronogramada), pode chegar a até 12 horas. O medicamento é eliminado principalmente pelos rins.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você apresenta algum dos quadros abaixo, fale para seu médico, pois Dimorf® LC cápsulas pode ser contraindicado em casos de: sensibilidade à morfina ou a algum componente da fórmula; insuficiência ou depressão respiratória; depressão do sistema nervoso central; insuficiência cardíaca secundária; crise de asma brônquica; arritmia cardíaca; doença pulmonar obstrutiva crônica; hipercabia, aumento da pressão intracraniana e do líquido cérebro-espinhal; lesões cerebrais; tumor cerebral; alcoolismo crônico; tremores; doenças que causam convulsão; pós-cirúrgico de cirurgia de vesícula biliar ou de abdômen, anastomose cirúrgica, administração conjunta com inibidores da MAO ou após um período de 14 dias com este tratamento.

Dimorf® LC está contraindicado em pacientes que apresentem obstrução gastrintestinal e íleo-paralítico.

Dimorf® LC está apenas indicado para o uso pós-operatório se o paciente já fazia uso previamente à cirurgia, ou se a dor no período pós-operatório for de moderada a intensa e persistir por um longo período de tempo e a dose adequada de Dimorf® estiver titulada.

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.

Atenção diabético: este medicamento contém SACAROSE.

Este medicamento contém LACTOSE.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Os pacientes que utilizam opioides com benzodiazepínicos, outros medicamentos depressores do SNC (Sistema Nervoso Central) ou álcool devem procurar atendimento médico imediatamente se apresentarem sintomas de tontura ou mal-estar, sonolência extrema, respiração lenta ou difícil, ou ausência de resposta. A ausência de resposta significa que a pessoa não responde ou reage normalmente ou você não pode acordá-la. Fale com seu profissional de saúde se tiver dúvidas ou preocupações sobre a ingestão de opioides ou benzodiazepínicos.

Dependência

A morfina pode causar dependência física ou psíquica, caracterizada por alguns ou todos os seguintes sintomas: inquietação, lacrimejamento, rinorreia, bocejos, sudorese, tremores, piloereção, mialgia, midríase, irritabilidade, ansiedade, dores nas costas, dor nas articulações, fraqueza, cólicas abdominais, insônia, náuseas, anorexia, vômitos, diarreia, aumento da pressão arterial, frequência respiratória, ou frequência cardíaca.

Evitar o uso de analgésicos agonista/antagonista mistos (ex: pentazocina, nalbufina e butorfanol) ou agonista parcial (buprenorfina) se você faz tratamento com opioide, incluindo sulfato de morfina.

Fls 3931
Proc. Nº 023/2023
Ass

Não descontinuar abruptamente DIMORF® cápsulas, reduzir a dose gradualmente.

Uso indevido, abuso e uso recreativo de opioides

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 esmagar, mastigar, 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).

Considerando que os produtos de liberação modificada, tais como DIMORF® LC cápsulas de liberação prolongada, permitem que a substância ativa seja liberada gradualmente em um período de tempo prolongado, há um maior risco de superdose e morte devido à maior quantidade de morfina presente.

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® LC cápsulas é destinado apenas para uso oral. 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.

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.

Os pacientes não devem consumir bebidas alcoólicas ou produtos que contenham álcool durante o tratamento com DIMORF® LC cápsulas.

Carcinogenicidade

Não foram conduzidos estudos em animais que demonstrem a potencial carcinogenicidade da morfina.

Mutagenicidade

Não há estudos formais para avaliar o potencial mutagênico da morfina.

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.

Fls 3982
Proc. Nº 023/2023
Ass

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 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. O sulfato de morfina não é recomendado para uso em mulheres durante e imediatamente antes do parto. Ocasionalmente, os analgésicos opioides podem prolongar o trabalho de parto por meio de ações que reduzam temporariamente a força, a duração e a frequência das contrações uterinas. No entanto, este efeito não é consistente e pode ser compensado por um aumento da taxa de dilatação cervical, o que tende a encurtar trabalho.

Amamentação

A morfina é excretada no leite humano. Devido ao potencial do sulfato de morfina causar reações adversas graves em lactentes, incluindo depressão respiratória, sedação e, possivelmente, sintomas de abstinência, deve haver muito cuidado na administração e descontinuação do fármaco a pacientes que estejam amamentando.

Síndrome de Abstinência Neonatal

Os recém-nascidos de mães que receberam morfina cronicamente podem apresentar síndrome de abstinência neonatal. Manifestações desta síndrome incluem irritabilidade, hiperatividade, padrão de sono anormal, choro estridente, tremor, vômitos, diarreia, perda de peso, e incapacidade de ganhar peso. O tempo e a quantidade de última dose ingerida pela mãe e a taxa de eliminação do fármaco do recém-nascido pode afetar o início de ação, duração, e a gravidade da desordem. Quando ocorrem sintomas graves, a intervenção farmacológica pode ser necessária.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Uso em idosos

Os pacientes idosos (com 65 anos ou mais) podem ter maior sensibilidade ao sulfato de morfina. Desta forma, devem ingerir a menor dose possível de sulfato de morfina.

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia em crianças com menos de 18 anos de idade ainda não foram definitivamente estabelecidas.

Gênero

Alguns estudos mostraram um aumento da sensibilidade aos efeitos adversos de sulfato de morfina, incluindo depressão respiratória, em mulheres em comparação com homens.

Fls 3983
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Pacientes com Risco Especial

A morfina deve ser administrada com precaução e a dose inicial deve ser reduzida em pacientes idosos ou debilitados e naqueles com graves danos na função hepática ou renal, hipotireoidismo, doença de Addison, hipertrofia prostática ou estreitamento uretral. Administrar sulfato de morfina com cautela em pacientes com incapacidade de deglutição, depressão do SNC, psicose tóxica, alcoolismo agudo e delirium tremens.

O sulfato de morfina pode agravar convulsões em pacientes com distúrbios convulsivos, e pode induzir ou agravar as crises em alguns aspectos clínicos.

Mantenha os comprimidos 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. Podem ocorrer variações pupilares e possível aumento da pressão do líquido cefalorraquidiano e dos efeitos depressores respiratórios de sulfato de morfina.

Insuficiência Renal ou Hepática

Pacientes com cirrose e/ou falência renal devem iniciar o tratamento com doses mais baixas de morfina, acompanhados de lenta titulação e monitoramento dos efeitos adversos.

Cirurgia ou Doença do Trato Biliar/Pancreático

Deve ser usado com cautela em pacientes com doença do trato biliar, incluindo pancreatite aguda, já que a morfina pode causar espasmo do esfincter de Oddi e diminuir as secreções biliares e pancreáticas.

Desordens do Sistema Urinário

São fundamentais o reconhecimento precoce da dificuldade de micção e a intervenção imediata nos casos de retenção urinária.

Depressão Respiratória

Sulfato de morfina deve ser usado com extrema precaução em idosos ou pacientes debilitados e em pessoas que sofrem de doenças acompanhadas de hipoxia, hipercapnia, ou obstrução das vias aéreas superiores, doença pulmonar obstrutiva crônica, crise aguda de asma ou cor pulmonale e em doentes que tem uma reserva respiratória substancialmente diminuída (por exemplo, cifoescoliose grave), ou depressão respiratória pré-existente. Nestes pacientes, até doses terapêuticas moderadas podem diminuir significativamente a ventilação pulmonar.

A depressão respiratória, se não imediatamente reconhecida e tratada, pode levar à parada respiratória e morte.

Os pacientes de risco devem 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.

Fls 3984
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

Pode ocorrer insuficiência adrenal com o uso de opioides. 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

DIMORF® LC cápsulas é contraindicado em pacientes com íleo paralítico ou com outra obstrução gastrointestinal. Pacientes com doença do trato biliar, incluindo pancreatite aguda, devem ser monitorados. 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.

Interações medicamentosas

A morfina deve ser administrada com cautela e em doses reduzidas em pacientes que recebem concomitantemente medicamentos inibidores do SNC (sedativos, hipnóticos, anestésicos em geral, antieméticos, fenotiazínicos, outros tranquilizantes e álcool), relaxantes musculares, benzodiazepínicos, cisaprida, metoclopramida clomipramida, amitriptilina, e inibidores da glicoproteína P (ex: quinidina). Nestas situações, a ação da morfina pode ser potencializada. A morfina não deve ser administrada em pacientes que fazem uso de inibidores da monoaminoxidase (MAO).

A associação de analgésicos agonistas/antagonistas ou rifampicina com morfina pode reduzir seu efeito analgésico. A morfina pode reduzir a eficácia de diuréticos. O uso de fármacos serotoninérgicos com opioides podem resultar na síndrome serotoninérgica.

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.

Fls 3985
Proc. Nº 023/2023
Ass.

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.

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

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

O medicamento deve ser administrado sob supervisão médica, porque seu uso abusivo pode levar à dependência.

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.

Este medicamento pode causar doping.

Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE.

Este medicamento contém LACTOSE.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de conservação

Conservar o produto em temperatura ambiente, entre 15° C e 30° C, protegido da luz e umidade.

O prazo de validade do produto é de 24 meses após a data de fabricação, sendo que após esta data o medicamento pode não apresentar mais efeito terapêutico.

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® LC cápsulas é composto de grânulos de cor branca a creme.

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?

Como usar:

Dimorf® LC cápsulas é preparado especialmente para que a substância ativa seja liberada aos poucos (a liberação dura 12 horas).

Você deve tomar este medicamento por via oral, com ingestão de quantidade suficiente de líquido.

Fls 3986
Proc. Nº 023/2023
Ass

Para pacientes com dificuldades para engolir, a cápsula poderá ser aberta e seu conteúdo misturado a um alimento pastoso.
Os microgrânulos não devem ser mastigados, quebrados e/ou triturados, pois podem ser absorvidos rapidamente e gerar uma superdose.

Dose:

Adultos

Uma cápsula de 30 mg, 60 mg ou 100 mg a cada 12 horas ou conforme recomendação de seu médico.
A dose máxima diária recomendada depende do estado clínico do paciente e da sua tolerância ao fármaco. Para a maioria dos pacientes, esta dose se situa em torno de 200 mg/dia. O ajuste crescente desta dose depende de uma avaliação médica criteriosa. Doses não recomendadas podem levar a ocorrência de eventos adversos.
Os pacientes que estão tomando morfina em comprimidos normais podem passar a tomar as cápsulas de **Dimorf® LC cápsulas** na mesma dose diária (24 horas), levando-se em consideração que a dose varia para cada pessoa e deve obedecer a recomendação do seu médico.

Utilizar a menor dose eficaz possível.

Manutenção do Tratamento: é importante que haja uma contínua reavaliação do paciente que recebe sulfato de morfina, com especial atenção para a manutenção do controle da dor e a incidência relativa dos efeitos adversos associados com o tratamento.

Redução da Dose de Morfina e Descontinuação do Tratamento: gradualmente reduzir a dose para prevenir os sinais e sintomas de abstinência no paciente fisicamente dependente. Não descontinuar abruptamente DIMORF® LC cápsulas.

Abuso e Dependência do Fármaco: assim como com outros opioides, alguns pacientes podem desenvolver dependência física e psíquica em relação à morfina. O fármaco deve ser retirado gradualmente em qualquer paciente que faça o uso de doses excessivas por longos períodos. Não aumente a dose sem consultar seu médico.
No tratamento de pacientes com doenças terminais, o benefício do alívio da dor pode ter mais valor do que a possibilidade de dependência do fármaco.

Pacientes idosos: deve haver cautela na escolha da dose inicial em pacientes idosos, assim como em pacientes debilitados e com intolerância, usualmente iniciando pela dose mínima. O tratamento não deve exceder o tempo necessário para melhora dos sintomas.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Os microgrânulos não podem ser partidos ou mastigados, porém a cápsula pode ser aberta.

Fls 3987
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

Caso esqueça de alguma dose, você deve tomá-la assim que possível. Entretanto, se estiver perto do horário da próxima dose, não tome o medicamento. Aguarde o horário e tome uma dose normal. Não tome doses seguidas.

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

8. QUAIS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Os maiores riscos com a morfina, assim como com os outros analgésicos opioides são, depressão respiratória e, em menor grau, depressão circulatória, parada respiratória, choque e parada cardíaca. As reações adversas mais comuns observadas incluem tonturas, vertigem, sedação, náusea, vômito e transpiração.

Sistema Nervoso Central: euforia, desconforto, fraqueza, dor de cabeça, insônia, sonolência, agitação, desorientação e distúrbios visuais.

Gastrintestinal: boca seca, diminuição do apetite, náusea, vômito, constipação e cólica no abdômen.

Cardiovascular: rubor na face, diminuição do batimento cardíaco, palpitação e desmaio.

Geniturinário: dificuldade para urinar e redução da libido e/ou impotência.

Alérgico: coceira, inchaço, placas vermelhas na pele ou outras alterações na pele.

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?

Sinais e Sintomas:

A superdose é caracterizada por dificuldade respiratória com ou sem depressão concomitante do sistema nervoso central, muita sonolência progredindo para entorpecimento ou coma, miose, flacidez muscular esquelética, pele fria ou úmida, pupilas contraídas, e em alguns casos edema pulmonar, bradicardia, hipotensão, parada cardíaca.e óbito.

Tratamento:

A primeira atenção deve ser dada para o restabelecimento da troca respiratória adequada, através de desobstrução respiratória e instituição de ventilação assistida ou controlada. Utilizar medidas de suporte (incluindo oxigênio e

Fls 3938
Proc. Nº 023/2023
Ass.

vasopressores) no manejo de choque circulatório e do edema pulmonar que acompanham a superdose, como indicado. Parada cardíaca ou arritmias podem necessitar de massagem cardíaca ou desfibrilação.

O antagonista opioide naloxona é o antídoto específico contra a depressão respiratória que pode resultar da superdose ou sensibilidade não usual aos opioides, incluindo-se a morfina.

Um antagonista não deve ser administrado na ausência de depressão respiratória ou cardiovascular clinicamente significativa.

Oxigênio, fluidos intravenosos, vasopressores e outras medidas de suporte devem ser empregados conforme indicados.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS N.º 1.0298.0097

Farm. Resp.: 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

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA

R_M_0097_00

3998
CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA
Fls
Proc. Nº
Ass.

Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
08/03/2021	-	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	0,2 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD AMB X 1 ML 1,0 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD AMB X 2 ML 0,1 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD AMB X 1 ML 10,0 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 1ML 10 MG/ML SOL GOT CT FR VD AMB X 60 ML + CGT ATIVA 10 MG COM CX BL AL AL X 50 30 MG COM CX BL AL AL X 50 100 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS TRANS X 60 60 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS TRANS X 60 30 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS TRANS X 60
02/03/2021	0825099/21-5	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	0,2 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD AMB X 1 ML 1,0 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD AMB X 2 ML 0,1 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD AMB X 1 ML 10,0 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 1ML 10 MG/ML SOL GOT CT FR VD AMB X 60 ML + CGT ATIVA 10 MG COM CX BL AL AL X 50 30 MG COM CX BL AL AL X 50 100 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS TRANS X 60 60 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS TRANS X 60 30 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS TRANS X 60
17/04/2019	0346649193	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	1. INDICAÇÕES	VP e VPS	100 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS TRANS X 60 60 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS TRANS X 60 30 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS TRANS X 60

09/01/2017	0040047/17-5	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/2016	2591701/16-3	10500-SUMED-Cumprimento de exigência	20/12/2016	Todos os itens foram alterados para atualização do texto de bula	VP e VPS	Todas as apresentações

Fls 3990
Proc. Nº 0237/2023
Ass

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA

Fls 3991
Proc. Nº 023/2023
Ass

Dimorf®

sulfato de morfina pentaidratado

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Solução oral

10 mg/mL

PARA O PACIENTE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 3992
Proc. Nº 023/2023
Ass

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Dimorf®

sulfato de morfina pentaidratado

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 1 frasco contendo 60 mL de solução oral + conta-gotas graduado.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Composição:

Cada mL de solução gotas (correspondente a 32 gotas) contém:

sulfato de morfina pentaidratado.....10 mg*

* equivalente à 8,81 mg de sulfato de morfina

veículo q.s.p. ..... 1 mL

Excipientes: ciclamato de sódio, sacarina sódica, benzoato de sódio, propilenoglicol, sorbitol, ácido cítrico, aroma artificial de chocolate, cloreto de sódio, água purificada.

II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Dimorf ® Solução Gotas de uso oral é indicado para o alívio da dor intensa aguda e crônica.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A morfina age sobre o sistema nervoso central e outros órgãos do corpo. Seu principal efeito é o alívio das dores intensas. O tempo para o efeito é de 1 a 2 horas. A duração da ação, somente em pacientes não tolerantes, para a forma oral é de 4 a 5 horas. A substância é eliminada principalmente pelos rins.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você apresenta algum dos quadros abaixo, fale para seu médico, pois Dimorf ® Solução Gotas de uso oral pode ser contraindicado em casos de: sensibilidade à morfina ou algum componente da fórmula; insuficiência ou depressão respiratória; depressão do sistema nervoso central, insuficiência cardíaca secundária; crise de asma brônquica; arritmia cardíaca; doença pulmonar obstrutiva crônica; hipercabia; aumento da pressão intracraniana e do líquido cérebro-espinhal; lesões cerebrais; tumor cerebral; alcoolismo crônico; tremores; doenças que causam convulsão; pós-cirúrgico de cirurgia de vesícula biliar ou de abdômen, anastomose cirúrgica, administração conjunta com inibidores da MAO ou após um período de 14 dias com este tratamento.

Dimorf ® Solução Gotas está contraindicado em pacientes que apresentem obstrução gastrintestinal e íleo-paralítico.

Fls 3993
Proc. Nº 023/2023
Ass.

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

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Os pacientes que utilizam opioides com benzodiazepínicos, outros medicamentos depressores do SNC (Sistema Nervoso Central) ou álcool devem procurar atendimento médico imediatamente se apresentarem sintomas de tontura ou mal-estar, sonolência extrema, respiração lenta ou difícil, ou ausência de resposta. A ausência de resposta significa que a pessoa não responde ou reage normalmente ou você não pode acordá-la. Fale com seu profissional de saúde se tiver dúvidas ou preocupações sobre a ingestão de opioides ou benzodiazepínicos.

Dependência

A morfina pode causar dependência física ou psíquica, caracterizada por alguns ou todos os seguintes sintomas: inquietação, lacrimejamento, rinorreia, bocejos, sudorese, tremores, piloereção, mialgia, midríase, irritabilidade, ansiedade, dores nas costas, dor nas articulações, fraqueza, cólicas abdominais, insônia, náuseas, anorexia, vômitos, diarreia, aumento da pressão arterial, frequência respiratória, ou frequência cardíaca.

Evitar o uso de analgésicos agonista/antagonista mistos (ex: pentazocina, nalbufina e butorfanol) ou agonista parcial (buprenorfina) se você faz tratamento com opioide, incluindo sulfato de morfina.

Não descontinuar abruptamente DIMORF® Solução Gotas, reduzir a dose gradualmente.

Uso indevido, abuso e uso recreativo de opioides

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 cheirar 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 Gotas **é destinado apenas para uso oral. 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.**

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.

Fls 3994
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Os pacientes não devem consumir bebidas alcoólicas ou produtos que contenham álcool durante o tratamento com DIMORF® Solução Gotas.

Carcinogenicidade

Não foram conduzidos estudos em animais que demonstrem a potencial carcinogenicidade da morfina.

Mutagenicidade

Não há estudos formais para avaliar o potencial mutagênico da morfina.

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).

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. O sulfato de morfina não é recomendado para uso em mulheres durante e imediatamente antes do parto. Ocasionalmente, os analgésicos opioides podem prolongar o trabalho de parto por meio de ações que reduzam temporariamente a força, a duração e a frequência das contrações uterinas. No entanto, este efeito não é consistente e pode ser compensado por um aumento da taxa de dilatação cervical, o que tende a encurtar trabalho.

Amamentação

A morfina é excretada no leite humano. Devido ao potencial do sulfato de morfina causar reações adversas graves em lactentes, incluindo depressão respiratória, sedação e, possivelmente, sintomas de abstinência, deve haver muito cuidado na administração e descontinuação do fármaco a pacientes que estejam amamentando.

Fls 3995
Proc. Nº 023/2023
Ass

Síndrome de Abstinência Neonatal

Os recém-nascidos de mães que receberam morfina cronicamente podem apresentar síndrome de abstinência neonatal. Manifestações desta síndrome incluem irritabilidade, hiperatividade, padrão de sono anormal, choro estridente, tremor, vômitos, diarreia, perda de peso, e incapacidade de ganhar peso. O tempo e a quantidade de última dose ingerida pela mãe e a taxa de eliminação do fármaco do recém-nascido pode afetar o início de ação, duração, e a gravidade da desordem. Quando ocorrem sintomas graves, a intervenção farmacológica pode ser necessária.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Uso em idosos

Os pacientes idosos (com 65 anos ou mais) podem ter maior sensibilidade ao sulfato de morfina. Desta forma, devem ingerir a menor dose possível de sulfato de morfina.

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia em crianças ainda não foram definitivamente estabelecidas. As crianças até dois anos de idade podem ser mais susceptíveis aos efeitos do fármaco, especialmente aos efeitos depressores respiratórios. Pacientes pediátricos em tratamento com analgésicos opioides podem apresentar excitação paradoxal. Devem sempre ser considerados os benefícios em relação aos riscos em cada criança tratada.

Gênero

Alguns estudos mostraram um aumento da sensibilidade aos efeitos adversos de sulfato de morfina, incluindo depressão respiratória, em mulheres em comparação com homens.

Pacientes com Risco Especial

A morfina deve ser administrada com precaução e a dose inicial deve ser reduzida em pacientes idosos ou debilitados e naqueles com graves danos na função hepática ou renal, hipotireoidismo, doença de Addison, hipertrofia prostática ou estreitamento uretral. Administrar sulfato de morfina com cautela em pacientes com incapacidade de deglutição, depressão do SNC, psicose tóxica, alcoolismo agudo e delirium tremens.

O sulfato de morfina pode agravar convulsões em pacientes com distúrbios convulsivos, e pode induzir ou agravar as crises em alguns aspectos clínicos.

Mantenha a solução oral 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. Podem ocorrer variações pupilares e possível aumento da pressão do líquido cefalorraquidiano e dos efeitos depressores respiratórios de sulfato de morfina.

Insuficiência Renal ou Hepática

Fls 3996
Proc. Nº 023/2023
Ass

Pacientes com cirrose e/ou falência renal devem iniciar o tratamento com doses mais baixas de morfina, acompanhados de lenta titulação e monitoramento dos efeitos adversos.

Cirurgia ou Doença do Trato Biliar/Pancreático

Deve ser usado com cautela em pacientes com doença do trato biliar, incluindo pancreatite aguda, já que a morfina pode causar espasmo do esfincter de Oddi e diminuir as secreções biliares e pancreáticas.

Desordens do Sistema Urinário

São fundamentais o reconhecimento precoce da dificuldade de micção e a intervenção imediata nos casos de retenção urinária.

Depressão Respiratória

Sulfato de morfina deve ser usado com extrema precaução em idosos ou pacientes debilitados e em pessoas que sofrem de doenças acompanhadas de hipoxia, hipercapnia, ou obstrução das vias aéreas superiores, doença pulmonar obstrutiva crônica, crise aguda de asma ou cor pulmonale e em doentes que tem uma reserva respiratória substancialmente diminuída (por exemplo, cifoescoliose grave), ou depressão respiratória pré-existente. Nestes pacientes, até doses terapêuticas moderadas podem diminuir significativamente a ventilação pulmonar.

A depressão respiratória, se não imediatamente reconhecida e tratada, pode levar à parada respiratória e morte.

Os pacientes de risco devem 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.

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

Pode ocorrer insuficiência adrenal com o uso de opioides. Se a insuficiência adrenal é diagnosticada, tratar com corticosteróides. Descontinuar o opioide para permitir que a função adrenal se recupere e continuar o tratamento com corticosteróides até que a função adrenal esteja recuperada. Não há nenhum opioide específico que é mais provável de ser associado com insuficiência adrenal.

Efeitos gastrointestinais

DIMORF® Solução Gotas é contraindicado em pacientes com íleo paralítico ou com outra obstrução gastrointestinal. Pacientes com doença do trato biliar, incluindo pancreatite aguda, devem ser monitorados. A administração de morfina ou outros opioides podem mascarar o diagnóstico ou curso clínico em pacientes com condições agudas abdominais.

Fls 3997
Proc. Nº 023/2023
Ass

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.

Interações Medicamentosas

A morfina deve ser administrada com cautela e em doses reduzidas em pacientes que recebem concomitantemente medicamentos inibidores do SNC (sedativos, hipnóticos, anestésicos em geral, antieméticos, fenotiazínicos, outros tranquilizantes e álcool), relaxantes musculares, benzodiazepínicos, cisaprida, metoclopramida clomipramida, amitriptilina, e inibidores da glicoproteína P (ex: quinidina). Nestas situações, a ação da morfina pode ser potencializada. A morfina não deve ser administrada em pacientes que fazem uso de inibidores da monoaminoxidase (MAO).

A associação de analgésicos agonistas/antagonistas ou rifampicina com morfina pode reduzir seu efeito analgésico. A morfina pode reduzir a eficácia de diuréticos. O uso de fármacos serotoninérgicos com opioides podem resultar na síndrome serotoninérgica.

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.

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.

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

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

O medicamento deve ser administrado sob supervisão médica, porque seu uso abusivo pode levar à dependência.

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.

Este medicamento pode causar doping.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Fls 3998
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Cuidados de conservação

Conservar o produto em temperatura ambiente, entre 15° C e 30° C, protegido da luz. O medicamento não deve ser congelado.

O prazo de validade do produto é de 24 meses após a data de fabricação, sendo que após esta data o produto pode não apresentar mais efeito terapêutico.

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® Solução Gotas é límpida e isenta de partículas estranhas. Cor castanho a castanho escuro e odor característico de chocolate.

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?

Como usar:

A dose deve ser individualizada pelo médico de acordo com a intensidade da dor, levando-se em consideração a idade e o peso do paciente.

A dose inicial pode ser reduzida após a obtenção de resposta inicial e manutenção da mesma por três dias.

Para melhorar o sabor, o produto pode ser diluído em suco de fruta antes da ingestão.

Você deve tomar este medicamento por via oral.

Dose:

Dimorf ® Solução Gotas: cada 1 mL contém 10 mg de sulfato de morfina que corresponde a 32 gotas.

Dose oral em adultos: De 05 a 20 mg a cada 4 horas ou conforme orientação do seu médico. A dose é uma variável dependente do paciente, portanto, doses adicionais podem ser necessárias para conseguir-se adequada analgesia. As doses adicionais devem ser utilizadas estritamente com orientação de seu médico.

Para o controle da dor crônica, intensa, em pacientes com doença terminal estabelecida, este fármaco deve ser administrado regularmente a cada 4 horas, na menor dose que possibilite analgesia adequada.

A dose máxima diária recomendada depende do estado clínico do paciente e da sua tolerância ao fármaco. Para a maioria dos pacientes adultos, esta dose se situa em torno de 120 mg/dia. O ajuste crescente desta dose depende de uma avaliação médica criteriosa. Doses não recomendadas podem levar a ocorrência de eventos adversos.

Observação: A medicação pode suprimir a respiração em idosos, em casos graves e em pacientes com problemas respiratórios, portanto, são necessárias doses menores do medicamento para estes pacientes.

Fls 3999
Proc. Nº 023/2023
Ass

Redução da dose de morfina: Durante o segundo e terceiro dias do alívio da dor, o paciente pode dormir por muitas horas. Isto não quer dizer necessariamente que a dose do analgésico indicada pelo seu médico está muito alta, e sim que o paciente teve alívio da dor e conseguiu dormir. Após isto, fazer nova avaliação do paciente e, se necessário, reduzir a dose. A dose, portanto, deve ser mantida por no mínimo 3 dias, se a atividade respiratória e outros sinais vitais, como pressão arterial e pulso forem adequados. Doses menores ou completa interrupção de Dimorf® Solução Gotas pode ser necessário devido a mudanças fisiológicas ou piora do estado mental do paciente.

Dose oral pediátrica: A dose será estipulada pelo médico de acordo com a gravidade da dor, levando-se em consideração a idade e o peso do paciente. Utilize sempre o conta-gotas para que uma dose maior não seja administrada.

A dose média recomendada de Dimorf ® Solução Gotas é de 0,1 a 0,5 mg/kg.

A dose máxima diária deve ser individualizada pelo médico de acordo com a intensidade da dor, levando-se em consideração a idade, o peso e a tolerabilidade do paciente. O ajuste crescente desta dose depende de uma avaliação médica criteriosa. Doses não recomendadas podem levar a ocorrência de eventos adversos graves.

DIMORF® solução gotas não é recomendado para crianças menores de 2 anos.

Devem sempre ser considerados os benefícios em relação aos riscos em cada criança tratada.

Abuso e dependência do fármaco: assim como com outros opioides, alguns pacientes podem desenvolver dependência física e psíquica em relação à morfina. Eles podem aumentar a dose sem consultar o médico e subsequentemente podem desenvolver a dependência física do fármaco. Em tais casos a interrupção abrupta pode precipitar sintomas típicos de abstinência, incluindo convulsões. Não modifique a dose do medicamento recomendada ou pare de tomá-lo sem o consentimento do seu médico.

Nos casos de suspeita de dependência, o medicamento deve ser retirado gradualmente segundo instruções do médico.

No tratamento de pacientes com doenças terminais, o benefício do alívio da dor pode ter mais valor do que a possibilidade de dependência do fármaco.

Pacientes idosos: deve haver cautela na escolha da dose inicial em pacientes idosos, assim como em pacientes debilitados e com intolerância, usualmente iniciando pela dose mínima. O tratamento não deve exceder o tempo necessário para melhora dos sintomas.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

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

Caso esqueça alguma dose, você deve tomá-la assim que possível. Entretanto, se estiver perto do horário da próxima dose, não tome o medicamento. Aguarde o horário e tome uma dose normal. Não tome doses seguidas.

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

Fls 4000
Proc. Nº 023/2023
Ass.

8. QUAIS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Os maiores riscos com a morfina, assim como com os outros analgésicos opioides são, depressão respiratória e, em menor grau, depressão circulatória, parada respiratória, choque e parada cardíaca. As reações adversas mais comuns observadas incluem tonturas, vertigem, sedação, náusea, vômito e transpiração.

Sistema Nervoso Central: Euforia, desconforto, fraqueza, dor de cabeça, insônia, sonolência, agitação, desorientação e distúrbios visuais.

Gastrintestinal: Boca seca, diminuição do apetite, náusea, vômito, constipação e cólica no abdômen.

Cardiovascular: Rubor na face, diminuição do batimento cardíaco, palpitação e desmaio.

Geniturinário: Dificuldade para urinar e redução da libido e/ou impotência.

Alérgico: Coceira, inchaço, placas vermelhas na pele ou outras alterações na pele.

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?

Sinais e Sintomas:

A superdose é caracterizada por dificuldade respiratória com ou sem depressão concomitante do sistema nervoso central, muita sonolência progredindo para entorpecimento ou coma, miose, flacidez muscular esquelética, pele fria ou úmida, pupilas contraídas, e em alguns casos edema pulmonar, bradicardia, hipotensão, parada cardíaca.e óbito.

Tratamento:

A primeira atenção deve ser dada para o restabelecimento da troca respiratória adequada, através de desobstrução respiratória e instituição de ventilação assistida ou controlada. Utilizar medidas de suporte (incluindo oxigênio e vasopressores) no manejo de choque circulatório e do edema pulmonar que acompanham a superdose, como indicado. Parada cardíaca ou arritmias podem necessitar de massagem cardíaca ou desfibrilação.

Fls 4001
Proc. Nº 023/2023
Ass

O antagonista opioide naloxona é o antídoto específico contra a depressão respiratória que pode resultar da superdose ou sensibilidade não usual aos opioides, incluindo-se a morfina.

Um antagonista não deve ser administrado na ausência de depressão respiratória ou cardiovascular clinicamente significativa.

Oxigênio, fluidos intravenosos, vasopressores e outras medidas de suporte devem ser empregados conforme indicados.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS N.º 1.0298.0097

Farm. Resp.: 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

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA

R_0097_01

Fls 4002
Proc. Nº
Ass

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA

Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
08/03/2021	-	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	0,2 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD AMB X 1 ML 1,0 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD AMB X 2 ML 0,1 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD AMB X 1 ML 10,0 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 1ML 10 MG/ML SOL GOT CT FR VD AMB X 60 ML + CGT ATIVA 10 MG COM CX BL AL AL X 50 30 MG COM CX BL AL AL X 50 100 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS TRANS X 60 60 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS TRANS X 60 30 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS TRANS X 60
02/03/2021	0825099/21-5	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	0,2 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD AMB X 1 ML 1,0 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD AMB X 2 ML 0,1 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD AMB X 1 ML 10,0 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 1ML 10 MG/ML SOL GOT CT FR VD AMB X 60 ML + CGT ATIVA 10 MG COM CX BL AL AL X 50 30 MG COM CX BL AL AL X 50 100 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS TRANS X 60 60 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS TRANS X 60 30 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS TRANS X 60
30/08/2018	0853419/18-5	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/12/2017	2315555/17-8	AMPLIAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE DO MEDICAMENTO	30/07/2018	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP e VPS	10 MG/ML SOL GOT CT FR VD AMB X 60 ML + CGT ATIVA

Fls 4003
Proc. Nº 025/2023
Ass

20/12/2017	2306952/17-0	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP e VPS	10 MG/ML SOL GOT CT FR VD AMB X 60 ML + CGT ATIVA
09/01/2017	0040047/17-5	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/2016	2591701/16-3	10500-SUMED-Cumprimento de exigência	20/12/2016	Todos os itens foram alterados para atualização do texto de bula	VP e VPS	Todas as apresentações
							Identificação do Medicamento		
27/10/2014	0964780/14-5	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	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 males que este medicamento pode me causar Dizeres Legais	VP e VPS	10 MG/ML SOL GOT CT FR VD AMB X 60 ML + CGT ATIVA
27/06/2014	0508369/14-9	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	- Inserção da frase sobre risco de dependência física/psíquica.	VP e VPS	10 MG/ML SOL GOT CT FR VD AMB X 60 ML + CGT ATIVA
26/06/2014	0503946/14-1	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de	-	-	-	-	Unificação das bulas de todas as apresentações/ formas farmacêuticas	VP e VPS	10 MG/ML SOL GOT CT FR VD AMB X 60 ML + CGT ATIVA

Fls 4004
Proc. Nº 025/2023
Ass

		Bula – RDC 60/12							
24/06/2014	0495968/14-0	10457 – MEDICAMENTO SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP e VPS	10 MG/ML SOL GOT CT FR VD AMB X 60 ML + CGT ATIVA

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA

Fls 4005
Proc. Nº 023/2023
Ass

Dimorf®

sulfato de morfina pentaidratado

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Solução Injetável

1,0 mg/mL e 10,0 mg/mL

BULA PARA O PACIENTE

Fls 4006
Proc. Nº 023/2023
Ass

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Dimorf®

sulfato de morfina pentaidratado

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 50 estojos esterilizados com 01 ampola de 2 mL de solução injetável a 1,0 mg/mL.

Embalagens contendo 50 ampolas de 1 mL de solução injetável a 10 mg/mL.

USO INTRAMUSCULAR, INTRAVENOSO, EPIDURAL E INTRATECAL

USO ADULTO

Composição:

Cada mL da solução injetável a 1 mg/mL contém:

sulfato de morfina pentaidratado.....1 mg*

* equivalente à 0,88 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 a 10 mg/mL contém:

sulfato de morfina pentaidratado.....10 mg*

* equivalente à 8,81 mg de sulfato de morfina

veículo estéril q.s.p. .....1 mL

Excipientes: cloreto de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

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 para o 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. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O sulfato de morfina é um analgésico sistêmico, usado para o alívio da dor intensa.

Promove o alívio da dor por períodos maiores, sem a perda das funções motora, sensorial ou simpatomimética.

4007
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Administração epidural de pequenas doses provoca o alívio da dor por períodos mais prolongados diminuindo o risco de alguns efeitos colaterais e reações adversas.

A morfina exerce primariamente seus efeitos sobre o Sistema Nervoso Central (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.

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 estas duas vias) não necessitando usar a via intramuscular ou intravenosa.

Por via intravenosa o pico do efeito analgésico é obtido aos 20 minutos, para via intramuscular o pico de ação varia de 10 a 30 minutos após a administração e a duração da ação analgésica é de 4 a 5 horas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

DIMORF® está contraindicado naquelas condições médicas que impedem a administração de opioides pela via intravenosa, 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 ou outro fármaco ou condição médica que contraindique as técnicas 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.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Os pacientes que utilizam opioides com benzodiazepínicos, outros medicamentos depressores do SNC (Sistema Nervoso Central) ou álcool devem procurar atendimento médico imediatamente se apresentarem sintomas de tontura ou mal-estar, sonolência extrema, respiração lenta ou difícil, ou ausência de resposta. A ausência de resposta significa que a pessoa não responde ou reage normalmente ou você não pode acordá-la. Fale com seu profissional de saúde se tiver dúvidas ou preocupações sobre a ingestão de opioides ou benzodiazepínicos.

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

4008
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass.

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 epidural ou intratecal 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, apneia, 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, caracterizada por alguns ou todos os seguintes sintomas: inquietação, lacrimejamento, rinorreia, bocejos, sudorese, tremores, piloereção, mialgia, midríase, irritabilidade, ansiedade, dores nas costas, dor nas articulações, fraqueza, cólicas abdominais, insônia, náuseas, anorexia, vômitos, diarreia, aumento da pressão arterial, frequência respiratória, ou frequência cardíaca.

Evitar o uso de analgésicos agonista/antagonista mistos (ex: pentazocina, nalbufina e butorfanol) ou agonista parcial (buprenorfina) se você faz tratamento com opioide, incluindo sulfato de morfina.

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.

Fls 4009
Proc. Nº 023/2023
Ass

DIMORF® solução injetável 1 e 10 mg/mL é destinado para uso intravenoso, intramuscular, epidural e intratecal. 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. Após a desintoxicação, pode ser possível reiniciar o tratamento com doses mais baixas de sulfato de morfina. 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 pode aumentar o risco de depressão respiratória.

Carcinogenicidade

Não foram conduzidos estudos em animais que demonstrem a potencial carcinogenicidade da morfina.

Mutagenicidade

Não há estudos formais para avaliar o potencial mutagênico da morfina.

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 deve ser administrado em pacientes grávidas somente se a necessidade de analgesia por opioides claramente ultrapassar os riscos potenciais ao feto.

Fls 4010
Proc. Nº 023/2023
ASS

Trabalho de Parto e Parto

Opioides atravessam a placenta e podem produzir depressão respiratória e efeitos psico-fisiológicos em recém-nascidos. A morfina epidural e intratecal passam prontamente para a circulação fetal e podem resultar em depressão respiratória do recém-nascido. Estudos clínicos controlados mostraram que a administração epidural tem pouco ou nenhum efeito sobre o alívio da dor do parto.

Amamentação

A morfina é excretada no leite humano. Devido ao potencial do sulfato de morfina causar reações adversas graves em lactentes, incluindo depressão respiratória, sedação e, possivelmente, sintomas de abstinência, deve haver muito cuidado na administração e descontinuação do fármaco a pacientes que estejam amamentando.

Síndrome de Abstinência Neonatal

Os recém-nascidos de mães que receberam morfina cronicamente podem apresentar síndrome de abstinência neonatal. Manifestações desta síndrome incluem irritabilidade, hiperatividade, padrão de sono anormal, choro estridente, tremor, vômitos, diarreia, perda de peso, e incapacidade de ganhar peso. O tempo e a quantidade de última dose ingerida pela mãe e a taxa de eliminação do fármaco do recém-nascido pode afetar o início de ação, duração, e a gravidade da desordem. Quando ocorrem sintomas graves, a intervenção farmacológica pode ser necessária.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Uso em idosos

Os efeitos farmacodinâmicos do sulfato de morfina utilizados no neuroeixo em idosos são mais variados que na população jovem. Os pacientes terão ampla variedade na dose inicial efetiva, no desenvolvimento de tolerância e na frequência e magnitude dos efeitos adversos associados conforme o aumento da dose. As doses iniciais devem estar baseadas na cuidadosa determinação clínica da dose eficaz, após se proceder à avaliação sobre a idade do paciente, enfermidade e habilidade em eliminar o fármaco.

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia em crianças com menos de 18 anos de idade ainda não foram definitivamente estabelecidas.

Gênero

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,

Fls 4011
Proc. Nº 0261/2023
Ass.

hipertrofia prostática ou estreitamento uretral. Administrar sulfato de morfina com cautela em pacientes com incapacidade de deglutição, depressão do SNC, psicose tóxica, alcoolismo agudo e delirium tremens.
O sulfato de morfina pode agravar convulsões em pacientes com distúrbios convulsivos, e pode induzir ou agravar as crises em alguns aspectos clínicos.
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. Podem ocorrer variações pupilares e possível aumento da pressão do líquido cefalorraquidiano e dos efeitos depressores respiratórios de sulfato de morfina.

Insuficiência Renal ou Hepática

Deve-se ter precaução quando se administra morfina epidural ou intratecal à pacientes com insuficiência hepática ou renal, visto que a meia-vida de eliminação do fármaco pode ser prolongada.

Cirurgia ou Doença do Trato Biliar/Pancreático

Como uma quantidade significante de sulfato de morfina é liberada na circulação sistêmica pela administração neuroaxial, a hipertonicidade da musculatura lisa pode resultar em cólica biliar, dificuldade para urinar e possível retenção urinária, deve-se considerar os riscos inerentes ao cateterismo uretral, (ex: sepse), especialmente no período perioperatório.

Desordens do Sistema Urinário

O início da analgesia opioide neuroaxial está frequentemente associado com distúrbios de micção, especialmente em homens com hipertrofia prostática. São fundamentais o reconhecimento precoce da dificuldade de micção e a intervenção imediata nos casos de retenção urinária.

Depressão Respiratória

Sulfato de morfina deve ser usado com extrema precaução em idosos ou pacientes debilitados e em pessoas que sofrem de doenças acompanhadas de hipoxia, hipercapnia, ou obstrução das vias aéreas superiores, doença pulmonar obstrutiva crônica, crise aguda de asma ou cor pulmonale e em doentes que tem uma reserva respiratória substancialmente diminuída (por exemplo, cifoescoliose grave), ou depressão respiratória pré-existente. Nestes pacientes, até doses terapêuticas moderadas podem diminuir significativamente a ventilação pulmonar.
A depressão respiratória, se não imediatamente reconhecida e tratada, pode levar à parada respiratória e morte.
Os pacientes de risco devem 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.

Efeito Hipotensivo

Fls 4012
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

Pode ocorrer insuficiência adrenal com o uso de opioides. Se a insuficiência adrenal é diagnosticada, tratar com corticosteróides. Descontinuar o opioide para permitir que a função adrenal se recupere e continuar o tratamento com corticosteróides 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. Pacientes com doença do trato biliar, incluindo pancreatite aguda, devem ser monitorados. 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.

Interações Medicamentosas

A morfina deve ser administrada com cautela e em doses reduzidas em pacientes que recebem concomitantemente medicamentos inibidores do SNC (sedativos, hipnóticos, anestésicos em geral, antieméticos, fenotiazínicos, outros tranquilizantes e álcool), relaxantes musculares, benzodiazepínicos, cisaprida, metoclopramida clomipramida, amitriptilina, e inibidores da glicoproteína P (ex: quinidina). Nestas situações, a ação da morfina pode ser potencializada. A morfina não deve ser administrada em pacientes que fazem uso de inibidores da monoaminoxidase (MAO).

A associação de analgésicos agonistas/antagonistas ou rifampicina com morfina pode reduzir seu efeito analgésico. A morfina pode reduzir a eficácia de diuréticos. O uso de fármacos serotoninérgicos com opioides podem resultar na síndrome serotoninérgica.

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.

Fls 4013
Proc. Nº 023/2023
Ass

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.

Gravidez – Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

O medicamento deve ser administrado sob supervisão médica, porque seu uso abusivo pode levar à dependência.

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.

Este medicamento pode causar doping.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de conservação

Deve ser mantido em temperatura ambiente, entre 15 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.

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?

DIMORF® é uma solução injetável estéril, apirogênica, isobárica, sem antioxidantes, conservantes e substâncias potencialmente neurotóxicas, destinada para administração intramuscular, intravenosa, intratecal e epidural.
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

Fls 4014
Proc. Nº 023/2023
Ass.

paciente (como infecção no local da injeção, diátese hemorrágica, terapia anticoagulante, etc.) [illegible] 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 .

Utilizar técnica asséptica para administração.

Administração Intramuscular:

A dose inicial deverá ser de 5 a 20 mg/70 kg de peso.

A dose máxima diária recomendada depende do estado clínico do paciente e da sua tolerância ao fármaco. Para a maioria dos pacientes, esta dose se situa em torno de 120 mg/dia. O ajuste crescente desta dose depende de uma avaliação médica criteriosa. Doses não recomendadas podem levar a ocorrência de eventos adversos.

Administração Intravenosa:

A dose inicial deverá ser de 2 a 10 mg/70 kg de peso. Administrar por injeção intravenosa lenta, de preferência sob a forma de uma solução diluída.

A dose máxima diária recomendada depende do estado clínico do paciente e da sua tolerância ao fármaco. Para a maioria dos pacientes, esta dose se situa em torno de 60 a 90 mg/dia. O ajuste crescente desta dose depende de uma avaliação médica criteriosa. Doses não recomendadas podem levar a ocorrência de eventos adversos.

A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta individual do paciente até que seja obtido um nível aceitável de analgesia, levando em consideração a melhoria da intensidade da dor e a tolerabilidade da morfina pelo paciente, sem a ocorrência de efeitos adversos intoleráveis.

Administração Epidural:

DIMORF® deverá ser administrado por via epidural somente por médicos com experiência na técnica, e somente em locais onde o adequado monitoramento do paciente seja possível. Equipamento de ressuscitação e específico antagonista (naloxona injetável) deverão estar imediatamente disponíveis para o controle da depressão respiratória, bem como das complicações resultantes de uma inadvertida injeção intratecal ou intravascular. Os pacientes deverão ser monitorados durante 24 horas após cada dose, porque uma depressão respiratória tardia pode ocorrer.

A localização correta da agulha ou do cateter no espaço epidural deve ser verificada antes da injeção de DIMORF®.

As seguintes técnicas podem ser usadas para a verificação da exata localização do espaço:

a) aspiração para checar a ausência de sangue ou líquido cefalorraquidiano.

b) administração de 5 mL de Dose Teste (lidocaína a 2% com epinefrina 1:200.000).

Fls 4015
Proc. Nº 023/2023
Ass

Dose para Via Epidural em Adultos

A dose inicial de 2 a 5 mg na região lombar pode proporcionar alívio da dor por até 24 horas e, se o adequado alívio da dor não for alcançado dentro de 1 hora, administrar cuidadosamente doses adicionais de 1 a 2 mg em intervalos suficientes para assegurar a eficácia necessária. Dose máxima diária: 10 mg.

Para infusão contínua, uma dose inicial de 2 a 4 mg/24 horas é recomendada.

Doses complementares de 1 a 2 mg podem ser administradas se o alívio da dor não foi alcançado inicialmente.

Administração Intratecal

A dose intratecal é normalmente 1/10 da dose epidural.

Dose para via intratecal em adultos: Uma simples injeção de 0,05 a 0,2 mg pode proporcionar satisfatório alívio da dor por até 24 horas. Não injetar mais que 1 mg de sulfato de morfina pentaidratado.

Procedimentos Obstétricos e Ginecológicos

Considerando a analgesia multimodal, injeção de 0,03 a 0,1 mg da dose pode proporcionar analgesia pós-operatória em procedimentos obstétricos e ginecológicos.

Repetidas injeções intratecais de DIMORF® não são recomendadas. Uma infusão constante de naloxona (0,4 mg/h) por 24 horas após a injeção intratecal pode ser usada para reduzir a incidência de efeitos colaterais potenciais. Se a dor persistir, vias alternativas de administração deverão ser consideradas, visto que a experiência com doses repetidas de morfina pela via intratecal é reduzida.

A administração via epidural e intratecal deve ser realizada com solução isenta de conservantes.

Pacientes idosos:

Deve haver cautela na administração de sulfato de morfina para pacientes idosos ou debilitados. O tratamento não deve exceder o tempo necessário para melhora dos sintomas.

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

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

Uma vez que este medicamento é administrado por um profissional da saúde em ambiente hospitalar não deverá ocorrer esquecimento do seu uso. Este medicamento é utilizado sob demanda (necessidade do paciente) de acordo com critério clínico do médico.

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

8. QUAIS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

4016
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

A administração epidural ou intratecal não elimina os riscos de reações adversas comuns aos analgésicos opioides sistêmicos.
Pode haver risco de dependência física, levando à síndrome de abstinência quando o medicamento é descontinuado.
O efeito mais sério observado durante a administração de sulfato de morfina é a depressão respiratória. Essa depressão pode ser grave e requerer intervenção.
A depressão respiratória pode ocorrer logo após a administração devido à redistribuição aos centros respiratórios no SNC.
Pode também ocorrer depressão respiratória tardia, em até 24 horas após a administração do produto.
A administração intratecal e/ou em áreas torácicas causam mais depressão respiratória do que a epidural e/ou injeção em áreas lombares.
Verifique com seu médico imediatamente se algum dos seguintes eventos adversos ocorrerem:

Reação muito comum (> 10%): respiração difícil ou agitada, respiração irregular, rápida ou lenta, ou superficial; lábios, unhas ou pele pálidos ou azuis, falta de ar e respiração muito lenta.

Reação frequência desconhecida: visão turva, convulsões, diminuição da frequência de micção, diminuição da quantidade de urina, dificuldade em urinar (gotejamento), retenção urinária, tonturas, desmaios ou tonturas ao levantar-se subitamente de uma posição deitada ou sentada, dor ao urinar, sudorese, cansaço ou fraqueza, períodos menstruais irregulares ou ausentes, ansiedade, confusão, diminuição da libido, delírios, despersonalização, falsa ou incomum sensação de bem-estar, alucinações, dor de cabeça, incapacidade de ter ou manter uma ereção, prurido cutâneo, perda da capacidade sexual, do desejo ou do desempenho, náuseas e vômitos, suspensão da menstruação, sedação, constipação, euforia, desconforto, insônia, agitação, desorientação e distúrbios visuais, mioclonia, batimento cardíaco acelerado, rubor nas faces, respiração ofegante, vertigem e hipotensão.
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?

Sinais e Sintomas:

A superdose é caracterizada por dificuldade respiratória com ou sem depressão concomitante do sistema nervoso central, muita sonolência progredindo para entorpecimento ou coma, miose, flacidez muscular esquelética, pele fria ou úmida, pupilas contraídas, e em alguns casos edema pulmonar, bradicardia, hipotensão, parada cardíaca.e óbito.

Fls 4017
Proc. Nº 023/2023
Ass

Tratamento:

A primeira atenção deve ser dada para o restabelecimento da troca respiratória adequada, através de desobstrução respiratória e instituição de ventilação assistida ou controlada. Utilizar medidas de suporte (incluindo oxigênio e vasopressores) no manejo de choque circulatório e do edema pulmonar que acompanham a superdose, como indicado. Parada cardíaca ou arritmias podem necessitar de massagem cardíaca ou desfibrilação.

O antagonista opioide naloxona é o antídoto específico contra a depressão respiratória que pode resultar da superdose ou sensibilidade não usual aos opioides, incluindo-se a morfina.

Um antagonista não deve ser administrado na ausência de depressão respiratória ou cardiovascular clinicamente significativa.

Oxigênio, fluidos intravenosos, vasopressores e outras medidas de suporte devem ser empregados conforme indicados.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS N.º 1.0298.0097

Farm. Resp.: José Carlos Módolo - CRF-SP N.º 10.446

Registrado por:

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

Fabricado por:

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo - SP

CNPJ nº 44.734.671/0008-28 - Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

R_M_0097_02

Fls 4018
Proc. Nº 023/2023
Ass

Promove o alívio da dor por períodos maiores, sem a perda das funções motora, sensorial ou simpatomimética.
Administração epidural ou intratecal de pequenas doses provoca o alívio da dor por períodos mais prolongados diminuindo o risco de alguns efeitos colaterais e reações adversas.
A morfina exerce primariamente seus efeitos sobre o Sistema Nervoso Central (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.
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.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

DIMORF® está contraindicado 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 outro fármaco 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.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Os pacientes que utilizam opioides com benzodiazepínicos, outros medicamentos depressores do SNC (Sistema Nervoso Central) ou álcool devem procurar atendimento médico imediatamente se apresentarem sintomas de tontura ou mal-estar, sonolência extrema, respiração lenta ou difícil, ou ausência de resposta. A ausência de resposta significa que a pessoa não responde ou reage normalmente ou você não pode acordá-la. Fale com seu profissional de saúde se tiver dúvidas ou preocupações sobre a ingestão de opioides ou benzodiazepínicos.

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.

Fls 4019
Proc. Nº 023/2023
Ass

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, apneia, 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, caracterizada por alguns ou todos os seguintes sintomas: inquietação, lacrimejamento, rinorreia, bocejos, sudorese, tremores, piloereção, mialgia, midríase, irritabilidade, ansiedade, dores nas costas, dor nas articulações, fraqueza, cólicas abdominais, insônia, náuseas, anorexia, vômitos, diarreia, aumento da pressão arterial, frequência respiratória, ou frequência cardíaca.

Evitar o uso de analgésicos agonista/antagonista mistos (ex: pentazocina, nalbufina e butorfanol) ou agonista parcial (buprenorfina) se você faz tratamento com opioide, incluindo sulfato de morfina.

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.

Fls 4020
Proc. Nº 023/2023
Assinatura 188

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. Após a desintoxicação, pode ser possível reiniciar o tratamento com doses mais baixas de sulfato de morfina. 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 pode aumentar o risco de depressão respiratória.

Carcinogenicidade

Não foram conduzidos estudos em animais que demonstrem a potencial carcinogenicidade da morfina.

Mutagenicidade

Não há estudos formais para avaliar o potencial mutagênico da morfina.

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 deve ser administrado em pacientes grávidas somente se a necessidade de analgesia por opioides claramente ultrapassar os riscos potenciais ao feto.

Fls 4021
Proc. Nº 023/2023
Ass

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.

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

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. Manifestações desta síndrome incluem irritabilidade, hiperatividade, padrão de sono anormal, choro estridente, tremor, vômitos, diarreia, perda de peso, e incapacidade de ganhar peso. O tempo e a quantidade de última dose ingerida pela mãe e a taxa de eliminação do fármaco do recém-nascido pode afetar o início de ação, duração, e a gravidade da desordem. Quando ocorrem sintomas graves, a intervenção farmacológica pode ser necessária.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Uso em idosos

Os efeitos farmacodinâmicos do sulfato de morfina utilizados no neuroeixo em idosos são mais variados que na população jovem. Os pacientes terão ampla variedade na dose inicial efetiva, no desenvolvimento de tolerância e na frequência e magnitude dos efeitos adversos associados conforme o aumento da dose. As doses iniciais devem estar baseadas na cuidadosa determinação clínica da dose eficaz, após se proceder à avaliação sobre a idade do paciente, enfermidade e habilidade em eliminar o fármaco.

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia em crianças com menos de 18 anos de idade ainda não foram definitivamente estabelecidas.

Gênero

Fls 4022
Proc. Nº 023/2023
Ass

Alguns estudos mostraram um aumento da sensibilidade aos efeitos adversos de sulfato de morfina, incluindo depressão respiratória, em mulheres em comparação com homens.

Pacientes com Risco Especial

A morfina deve ser administrada com precaução e a dose inicial deve ser reduzida em pacientes idosos ou debilitados e naqueles com graves danos na função hepática ou renal, hipotireoidismo, doença de Addison, hipertrofia prostática ou estreitamento uretral. Administrar sulfato de morfina com cautela em pacientes com incapacidade de deglutição, depressão do SNC, psicose tóxica, alcoolismo agudo e delirium tremens.

O sulfato de morfina pode agravar convulsões em pacientes com distúrbios convulsivos, e pode induzir ou agravar as crises em alguns aspectos clínicos.

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. Podem ocorrer variações pupilares e possível aumento da pressão do líquido cefalorraquidiano e dos efeitos depressores respiratórios de sulfato de morfina.

Insuficiência Renal ou Hepática

Deve-se ter precaução quando se administra morfina intratecal ou epidural à pacientes com insuficiência hepática ou renal, visto que a meia-vida de eliminação do fármaco pode ser prolongada.

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

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

Fls 4023
Proc. Nº 023/2023
Ass.

substancialmente diminuída (por exemplo, cifoescoliose grave), ou depressão respiratória pré-existente. Nestes pacientes, até doses terapêuticas moderadas podem diminuir significativamente a ventilação pulmonar.
A depressão respiratória, se não imediatamente reconhecida e tratada, pode levar à parada respiratória e morte.
Os pacientes de risco devem 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.

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

Pode ocorrer insuficiência adrenal com o uso de opioides. Se a insuficiência adrenal é diagnosticada, tratar com corticosteróides. Descontinuar o opioide para permitir que a função adrenal se recupere e continuar o tratamento com corticosteróides 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. Pacientes com doença do trato biliar, incluindo pancreatite aguda, devem ser monitorados. 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.

Interações Medicamentosas

A morfina deve ser administrada com cautela e em doses reduzidas em pacientes que recebem concomitantemente medicamentos inibidores do SNC (sedativos, hipnóticos, anestésicos em geral, antieméticos, fenotiazínicos, outros tranquilizantes e álcool), relaxantes musculares, benzodiazepínicos, cisaprida, metoclopramida clomipramida, amitriptilina, e inibidores da glicoproteína P (ex: quinidina). Nestas situações, a ação da morfina pode ser

Fls 4024
Proc. Nº 023/2023
Ass

potencializada. A morfina não deve ser administrada em pacientes que fazem uso de inibidores da monoaminoxidase (MAO).

A associação de analgésicos agonistas/antagonistas ou rifampicina com morfina pode reduzir seu efeito analgésico. A morfina pode reduzir a eficácia de diuréticos. O uso de fármacos serotoninérgicos com opioides podem resultar na síndrome serotoninérgica.

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.

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.

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

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

O medicamento deve ser administrado sob supervisão médica, porque seu uso abusivo pode levar à dependência.

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.

Este medicamento pode causar doping.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

O medicamento tem validade de 24 meses após a data de fabricação.

Deve ser mantido em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegido da luz.

Não deve ser congelado e nem autoclavado.

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.

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?

Fls 4025
Proc. Nº 023/2023
Ass

DIMORF® é uma solução injetável estéril, apirogênica, isobárica, sem antioxidantes, conservantes e substâncias potencialmente neurotóxicas, destinada para administração intravenosa, intratecal e epidural.

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.

Utilizar técnica asséptica para administração.

Administração Intravenosa

A dose inicial deverá ser de 2 a 10 mg/70 kg de peso. Administrar por injeção intravenosa lenta, de preferência sob a forma de uma solução diluída.

A dose máxima diária recomendada depende do estado clínico do paciente e da sua tolerância ao fármaco. Para a maioria dos pacientes, esta dose se situa em torno de 60 a 90 mg/dia. O ajuste crescente desta dose depende de uma avaliação médica criteriosa. Doses não recomendadas podem levar a ocorrência de eventos adversos.

A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta individual do paciente até que seja obtido um nível aceitável de analgesia, levando em consideração a melhoria da intensidade da dor e a tolerabilidade da morfina pelo paciente, sem a ocorrência de efeitos adversos intoleráveis.

Administração Epidural

A dose normalmente usada para injeção intratecal é 1/10 daquela usada na epidural.

A localização correta da agulha ou do cateter no espaço epidural deve ser verificada antes da injeção de DIMORF®.

As seguintes técnicas podem ser usadas para a verificação da exata localização do espaço:

a) aspiração para checar a ausência de sangue ou líquido cefalorraquidiano.

b) administração de 5 mL de Dose Teste (lidocaína a 2% com epinefrina 1:200.000).

Dose para via epidural em adultos: A dose inicial de 2 a 5 mg na região lombar pode proporcionar alívio da dor por até 24 horas e, se o adequado alívio da dor não for alcançado dentro de 1 hora, administrar cuidadosamente doses incrementais de 1 a 2 mg em intervalos suficientes para assegurar a eficácia necessária. Dose máxima diária: 10 mg.

Para infusão contínua, uma dose inicial de 2 a 4 mg/24 horas é recomendada.

Fls 4026
Proc. Nº 023/2023
Ass

Doses complementares de 1 a 2 mg podem ser administradas se o alívio da dor não foi alcançado inicialmente.

Administração Intratecal:

A dose intratecal é normalmente 1/10 da dose epidural.

Dose para via intratecal em adultos: Uma simples injeção de 0,05 a 0,2 mg pode proporcionar satisfatório alívio da dor por até 24 horas. Não injetar mais que 1 mg de sulfato de morfina pentaidratado.

Procedimentos Obstétricos e Ginecológicos:

Considerando a analgesia multimodal, injeção de 0,03 a 0,1 mg da dose pode proporcionar analgesia pós-operatória em procedimentos obstétricos e ginecológicos.

Repetidas injeções intratecais de DIMORF® não são recomendadas. Uma infusão constante de naloxona (0,4 mg/h) por 24 horas após a injeção intratecal pode ser usada para reduzir a incidência de efeitos colaterais potenciais. Se a dor persistir, vias alternativas de administração deverão ser consideradas, visto que a experiência com doses repetidas de morfina pela via intratecal é reduzida.

A administração via epidural e intratecal deve ser realizada com solução isenta de conservantes.

Pacientes idosos:

Deve haver cautela na administração de sulfato de morfina para pacientes idosos ou debilitados. O tratamento não deve exceder o tempo necessário para melhora dos sintomas.

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

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

Uma vez que este medicamento é administrado por um profissional da saúde em ambiente hospitalar não deverá ocorrer esquecimento do seu uso.

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

8. QUAIS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Fls 4027
Proc. Nº 023/2023
Ass

A administração intratecal ou epidural não elimina os riscos de reações adversas comuns aos analgésicos opioides sistêmicos.

Pode haver risco de dependência física, levando à síndrome de abstinência quando o medicamento é descontinuado.

O efeito mais sério observado durante a administração de sulfato de morfina é a depressão respiratória. Essa depressão pode ser grave e requerer intervenção.

A depressão respiratória pode ocorrer logo após a administração devido à redistribuição aos centros respiratórios no SNC.

Pode também ocorrer depressão respiratória tardia, em até 24 horas após a administração do produto.

A administração intratecal e/ou em áreas torácicas causam mais depressão respiratória do que a epidural (p e/ou injeção em áreas lombares.

Verifique com seu médico imediatamente se algum dos seguintes eventos adversos ocorrerem:

Reação muito comum (> 10%): respiração difícil ou agitada, respiração irregular, rápida ou lenta, ou superficial; lábios, unhas ou pele pálidos ou azuis, falta de ar e respiração muito lenta.

Reação de frequência desconhecida: visão turva, convulsões, diminuição da frequência de micção, diminuição da quantidade de urina, dificuldade em urinar (gotejamento), retenção urinária, tonturas, desmaios ou tonturas ao levantar-se subitamente de uma posição deitada ou sentada, dor ao urinar, sudorese, cansaço ou fraqueza, períodos menstruais irregulares ou ausentes, ansiedade, confusão, diminuição da libido, delírios, despersonalização, falsa ou incomum sensação de bem-estar, alucinações, dor de cabeça, incapacidade de ter ou manter uma ereção, prurido cutâneo, perda da capacidade sexual, do desejo ou do desempenho, náuseas e vômitos, suspensão da menstruação, sedação, constipação, euforia, desconforto, insônia, agitação, desorientação e distúrbios visuais, mioclonia, batimento cardíaco acelerado, rubor nas faces, respiração ofegante, vertigem e hipotensão.

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?

Sinais e Sintomas:

A superdose é caracterizada por dificuldade respiratória com ou sem depressão concomitante do sistema nervoso central, muita sonolência progredindo para entorpecimento ou coma, miose, flacidez muscular esquelética, pele fria ou úmida, pupilas contraídas, e em alguns casos edema pulmonar, bradicardia, hipotensão, parada cardíaca.e óbito.

Tratamento:

A primeira atenção deve ser dada para o restabelecimento da troca respiratória adequada, através de desobstrução respiratória e instituição de ventilação assistida ou controlada. Utilizar medidas de suporte (incluindo oxigênio e

Fls 4028
Proc. Nº 023/2023
Ass

vasopressores) no manejo de choque circulatório e do edema pulmonar que acompanham a superdose, como indicado. Parada cardíaca ou arritmias podem necessitar de massagem cardíaca ou desfibrilação.

O antagonista opioide naloxona é o antídoto específico contra a depressão respiratória que pode resultar da superdose ou sensibilidade não usual aos opioides, incluindo-se a morfina.

Um antagonista não deve ser administrado na ausência de depressão respiratória ou cardiovascular clinicamente significativa.

Oxigênio, fluidos intravenosos, vasopressores e outras medidas de suporte devem ser empregados conforme indicados.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS N.º 1.0298.0097 (0,2 mg/mL)

MS N.º 1.0298.0363 (0,1 mg/mL)

Farm. Resp.: José Carlos Módolo - CRF-SP N.º 10.446

Registrado por:

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

Fabricado por:

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo - SP

CNPJ nº 44.734.671/0008-28 - Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

R_M_0097_0363_02

Fls 4029
Proc. Nº 023/2023
Ass

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA

Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
08/03/2021	-	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	0,2 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD AMB X 1 ML 1,0 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD AMB X 2 ML 0,1 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD AMB X 1 ML 10,0 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 1ML 10 MG/ML SOL GOT CT FR VD AMB X 60 ML + CGT ATIVA 10 MG COM CX BL AL AL X 50 30 MG COM CX BL AL AL X 50 100 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS TRANS X 60 60 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS TRANS X 60 30 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS TRANS X 60
02/03/2021	0825099/21-5	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	0,2 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD AMB X 1 ML 1,0 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD AMB X 2 ML 0,1 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD AMB X 1 ML 10,0 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 1ML 10 MG/ML SOL GOT CT FR VD AMB X 60 ML + CGT ATIVA 10 MG COM CX BL AL AL X 50 30 MG COM CX BL AL AL X 50 100 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS TRANS X 60 60 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS TRANS X 60 30 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS TRANS X 60
07/02/2019	0115683197	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/08/2016	2149952/16-7	ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTO	01/10/2018	III - DIZERES LEGAIS	VP e VPS	0,1 mg/mL em caixas contendo 5, 10 e 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL; 0,2 mg/mL em caixas contendo 50 ampolas de 1 mL ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL.

1030
Proc. Nº 025/2023
Fls
Ass

									1,0 mg/mL em caixas contendo 50 ampolas de 2 mL ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 2 mL. 10 mg/mL em caixas contendo 5 ou 50 ampolas de 1 mL
21/05/2018	0403644/18-1	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	I. Identificação do medicamento; Adequação ao vocabulário controlado da Anvisa	VP e VPS	0,1 mg/mL em caixas contendo 5, 10 e 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL; 0,2 mg/mL em caixas contendo 50 ampolas de 1 mL ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL. 1,0 mg/mL em caixas contendo 50 ampolas de 2 mL ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 2 mL. 10 mg/mL em caixas contendo 5 ou 50 ampolas de 1 mL.
27/11/2017	2238205/17-4	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	I. Identificação do medicamento; Adequação ao vocabulário controlado da Anvisa	VP e VPS	0,1 mg/mL: 5, 10 e 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL; 0,2 mg/mL: 50 ampolas de 1 mL ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL. 1,0 mg/mL: 50 ampolas de 2 mL ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 2 mL e 5 ou 50 ampolas de 1 mL.
07/08/2017	1648579/17-3	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	I. Identificação do medicamento	VP e VPS	0,1 mg/mL em caixas contendo 5, 10 e 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL; 0,2 mg/mL em caixas contendo 50 ampolas de 1 mL ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL. 1,0 mg/mL em caixas contendo 50 ampolas de 2 mL ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 2 mL. 10 mg/mL em caixas contendo 5 ou 50 ampolas de 1 mL.

CRISTÁLIA

PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA

Fls: 4031
Proc. Nº 023/2023
Ass

09/01/2017	0040047/17-5	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/2016	2591701/16-3	10500-SUMED-Cumprimento de exigência	20/12/2016	Todos os itens foram alterados para atualização do texto de bula	VP e VPS	Todas as apresentações
04/11/2015	0964810/15-1	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Atualização do texto de bula	VP e VPS	0,2mg/ml – caixas contendo 50 ampolas de 1 mL ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL

HEBRON
Fls 4032
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 PACIENTE

HEBRON

Fls 4033
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 AOS PACIENTES

1.PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Prostokos está indicado nos casos em que seja necessária a interrupção da gravidez em gestações a termo ou próximas ao termo; na indução de parto com feto morto antes das 30 semanas, em caso de aborto legal.

2.COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O misoprostol é um análogo sintético da prostaglandina E1. 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, provoca mudanças na sua estrutura fisicoquímica, acarretando, como consequência, amolecimento, apagamento e maturação do colo uterino, favorecendo a sua dilatação, além de promover e estimular a contração uterina.

3.QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento é contraindicado nas seguintes situações:
- Cicatriz uterina
- Cesárea anterior
- Doença vascular cerebral
- Doença coronariana
- Ingestão prévia, num período de 4 horas, de anti-inflamatórios não esteróides. Hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.

HEBRON
Fls 4034
Proc. Nº 023/2023
Ass.

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.

4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

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 à 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.

5.ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conservar **Prostokos** em temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, protegido da da luz e umidade.
Prostokos 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 revestidos de **Prostokos** são de formato ovalado, sem sulco, coloração branca, com impressão sulcada indicando o peso em microgramas (mcg).

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?
ESTE MEDICAMENTO É DE USO RESTRITO 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.
- 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).

Fls 4035
Proc. Nº 023/2023
Ass

7.O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
A utilização deste medicamento será em ambiente hospitalar, orientado e executado por profissionais especializados e não dependerá da conduta do paciente. Desta forma, é improvável o esquecimento de doses.

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?
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. Estes 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.
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.

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

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?
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 (lesão das fibras musculares).

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

DIZERES LEGAIS
M.S. 1.1557.0044.003-7 - **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 Maia
CRF/PE nº 2842

INFAN - INDÚSTRIA QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rod. BR 232 - Km 136 - Bairro Agamenon Magalhães Caruaru-PE - CEP: 55.034-640
CNPJ 08.939.548/0001-03
Indústria Brasileira

Todas as marcas nesta bula são de propriedade do grupo de empresas Hebron

www.hebron.com.br
Atendimento ao consumidor: 0800-724 2022
sac@hebron.com.br

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em __ /__ __.

HEBRON

Fls 4036
Proc. Nº 023/2023
Ass

RECICLÁVEL HEBRON

Fls 4037
Proc. Nº 023/2023
Ass

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	VP	- 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	VP	- 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 4038
Proc. Nº 023/2023
Ass

HEBRON

			03/11/2015	0962965/15-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC60/12	Não aplicável	- Mudança de excipiente na apresentação 25mcg	VP	- 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	VP	- 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 4039
Proc. Nº 023/2023
Ass

União Química
farmacêutica nacional S/A

UNI HALOPER®

(haloperidol)

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Solução injetável

5 mg/mL

UNI HALOPER®
haloperidol

Solução injetável

Fls. 4040
União Química
farmacêutica nacional S/A
Proc. Nº 023/2023
Ass.

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

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

USO INTRAMUSCULAR (IM)

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada mL contém:
haloperidol.....5 mg
Veículo: ácido láctico e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
UNI HALOPER é indicado para o alívio de transtornos do pensamento, de afeto e do comportamento como:
- acreditar em ideias que não correspondem à realidade (delírios);
- ouvir ou ver ou sentir coisa que não está presente (alucinações);
- confusão;
- agitação psicomotora.

Além disso, UNI HALOPER é indicado para tratar movimentos incontrolados como:
- tiques;
- náusea e vômito, quando medicamentos usuais não funcionam.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
UNI HALOPER não exerce sua ação completa logo após as primeiras doses. Os benefícios são mais amplamente observados após duas a três semanas de tratamento contínuo. Para os sintomas de agitação e agressividade é possível obter melhora logo após as primeiras doses. O tratamento com UNI HALOPER poderá produzir sintomas desconfortáveis que podem não justificar sua interrupção. Neste caso, consulte o médico.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
UNI HALOPER não deve ser administrado se:
- você tiver Doença de Parkinson;
- suas reações se tornarem extremamente lentas ou você se sentir estranhamente confuso, com tonturas ou sonolento depois de ingerir álcool ou depois de tomar outros medicamentos;
- você tiver um tipo de demência chamada "demência de corpos de Lewy";
- você tiver sensibilidade exacerbada (alérgicos) ao haloperidol ou aos excipientes (componentes) da formulação;
- você tiver paralisia supranuclear progressiva (PSP).

Não use este medicamento se alguma das situações acima se aplicar a você. Se não tiver certeza, fale com seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber UNI HALOPER.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Efeitos colaterais graves
UNI HALOPER pode causar problemas no coração, problemas no controle dos movimentos do corpo ou dos membros e um sério efeito colateral chamada "síndrome neuroléptica maligna". Também pode causar reações alérgicas graves e coágulos sanguíneos. Você deve estar ciente dos efeitos colaterais graves enquanto estiver tomando UNI HALOPER porque pode precisar de tratamento médico urgente.

Pacientes idosos e pacientes com demência
Um pequeno aumento na incidência de mortes e acidentes vasculares cerebrais tem sido relatado em pacientes idosos com demência que estão tomando medicamentos antipsicóticos. Fale com seu médico ou farmacêutico antes de utilizar UNI HALOPER se for idoso, particularmente se tiver demência.

Fls 4041
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Os medicamentos antipsicóticos, incluindo UNI HALOPER podem provocar:
- casos raros de morte súbita. Pacientes idosos com demência relacionada à psicose tratados com medicamentos antipsicóticos possuem aumento no risco de morte;
- síndrome neuroléptica maligna, uma condição rara que se caracteriza por febre, rigidez muscular, instabilidade autonômica e alteração da consciência. Geralmente, a febre é o primeiro sintoma que se manifesta. Na presença destes sintomas, procure seu médico imediatamente, pois ele poderá interromper o tratamento com UNI HALOPER e precisará monitorá-lo cuidadosamente;
- discinesia tardia, que se caracteriza por movimentos involuntários rítmicos da língua, face, boca ou maxilar. As manifestações podem ser permanentes em alguns pacientes. A síndrome pode ser mascarada quando o tratamento é retomado, quando a dose é aumentada, ou quando é feita a troca para outros medicamentos antipsicóticos. Na presença destes sintomas, procure seu médico imediatamente, pois ele poderá interromper o tratamento com UNI HALOPER;
- sintomas extrapiramidais, tais como tremor, rigidez, excesso de salivação, movimentos lentos, incapacidade de permanecer sentado e distonia aguda (contrações musculares permanentes). Se necessário, seu médico poderá prescrever medicamentos antiparkinsonianos para o tratamento dos sintomas;
- alterações hormonais: hiperprolactinemia, que pode causar galactorreia, ginecomastia e oligomenorreia (menstruação com frequência alterada) ou amenorreia (ausência de menstruação); atividade aumentada da glândula tireoide (hipertireoidismo);
- tromboembolismo venoso (coágulos de sangue nos pulmões e pernas). Seu médico deverá identificar fatores de risco para tromboembolismo venoso antes e durante o tratamento com UNI HALOPER e tomará medidas preventivas.

Informe ao seu médico caso você apresente uma das condições abaixo:
- doença cardíaca, problema cardíaco ou se qualquer pessoa da sua família próxima tenha falecido repentinamente de problemas cardíacos;
- você ou alguém da sua família próxima tem um problema cardíaco chamado "intervalo QTc prolongado" ou qualquer outro problema no seu ritmo cardíaco que se apresente como um traçado anormal no ECG (eletrocardiograma);
- se você já teve algum tipo de hemorragia no cérebro, ou se seu médico disse que você é mais propenso que outras pessoas a ter derrame;
- depressão;
- epilepsia ou se alguma vez teve convulsões (ataques ou convulsões);
- problemas nos rins, fígado ou glândula tireoide;
- coágulos de sangue, ou um histórico familiar de coágulos sanguíneos.
- pressão arterial baixa ou se sente tonturas ao sentar-se ou levantar-se;
- um baixo nível de potássio ou magnésio (ou outro eletrólito) no sangue.
Você pode precisar ser monitorado mais de perto e pode ser necessário alterar a quantidade de UNI HALOPER que você recebe.
Se não tiver a certeza de que alguma das situações acima referidas se aplica a você, fale com seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber UNI HALOPER.

Check-up médico
Seu médico pode querer fazer um eletrocardiograma (ECG) para medir a atividade elétrica do seu coração.

Crianças e adolescentes
UNI HALOPER não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Isto é porque não foi estudado nesta faixa etária.
UNI HALOPER injetável é recomendado apenas para administração intramuscular (IM).

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Os efeitos colaterais que ocorrem com o UNI HALOPER, como a sensação de sono, podem afetar o estado de alerta, principalmente com doses altas e no início do tratamento. Durante o tratamento, você não deve dirigir veículos ou operar máquinas sem antes discutir com o seu médico.

Gravidez e Amamentação
Gravidez
Se você está grávida ou planeja engravidar, informe ao seu médico, ele decidirá se você pode utilizar UNI HALOPER. Tremor, rigidez muscular, fraqueza, sonolência, agitação, problemas respiratórios ou dificuldade para mamar podem ocorrer em recém-nascidos de mães que utilizaram UNI HALOPER durante o último trimestre de gravidez.

4042
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

Amamentação
Informe ao médico se você está amamentando ou planeja amamentar, pois pequenas quantidades do medicamento podem passar para o leite materno e para o bebê. Ele decidirá se você pode amamentar durante o uso de UNI HALOPER.

Outros medicamentos e UNI HALOPER
Informe seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver tomando, tiver tomado recentemente ou vier a tomar outros medicamentos.

Informe seu médico se estiver tomando outro medicamento antipsicótico.

Você não deve tomar UNI HALOPER com outros medicamentos antipsicóticos, a menos que indicado por seu médico.

Monitoramento especial pode ser necessário se você estiver usando lítio e UNI HALOPER ao mesmo tempo.
Informe seu médico imediatamente e pare de tomar ambos os medicamentos se perceber:
- Febre que você não sabe explicar ou movimentos que você não consegue controlar
- Confusão, desorientação, dor de cabeça, problemas de equilíbrio e sonolência.

Estes são o sinais de uma condição séria.

Certos medicamentos podem causar problemas cardíacos
Informe seu médico se estiver tomando medicamentos para:
- Problemas nos batimentos cardíacos (como a miodarona, dofetilida, disopiramida, dronedarona, ibutilida, quinidina e sotalol)
- Depressão (como citalopram e escitalopram)
- Infecções bacterianas (como eritromicina, levofloxacino e moxifloxacino)
- Infecções fúngicas (como a pentamidina)
- Malária (como a halofantrina)
- Náuseas e vômitos (como o dolasetrona)
- Câncer (como toremifeno e vandetanibe)
- Diminuição da pressão arterial, como comprimidos para eliminar água do corpo (diuréticos).

Informe também a seu médico se estiver tomando bepridil (para dores no peito ou para baixar a pressão arterial) ou metadona (um analgésico para tratar dependência a drogas).

Certos medicamentos podem afetar o modo como UNI HALOPER funciona
Informe seu médico se estiver tomando:
- alprazolam ou buspirona (para ansiedade)
- fluoxetina, fluvoxamina, nefazodona, paroxetina, sertralina, Erva de São João (Hypericum perforatum) ou venlafaxina (ou qualquer outro medicamento para depressão)
- carbamazepina, fenobarbital ou fenitoína (para epilepsia)
- rifampicina (para infecções bacterianas)
- itraconazol (ou qualquer outro medicamento para infecções fúngicas)
- comprimidos de cetoconazol (para tratar a síndrome de Cushing)
- ritonavir (para o vírus da imunodeficiência humana ou HIV), ou qualquer outro medicamento antiviral
- clorpromazina ou prometazina (para náuseas e vômitos).

Seu médico pode ter que alterar sua dose de UNI HALOPER se você estiver tomando algum destes medicamentos.

UNI HALOPER pode afetar o modo como outros medicamentos funcionam
Informe seu médico se estiver tomando medicamentos para:
- Acalmar-se ou para ajudar você a dormir (tranquilizantes)
- Dor (fortes analgésicos)
- Depressão ("antidepressivos tricíclicos")
- Diminuição da pressão arterial (como guanetidina e metildopa)
- Reações alérgicas graves (adrenalina)

Fls 4043
Proc. Nº 0234/2023
Ass

- Doença de Parkinson (como a levodopa)
- Afinar o sangue (fenindiona).

Fale com seu médico antes de tomar UNI HALOPER se estiver tomando algum destes medicamentos.

UNI HALOPER e álcool
Beber álcool enquanto estiver usando UNI HALOPER pode fazer você se sentir sonolento e menos alerta. Isso significa que você deve ter cuidado com a quantidade de álcool que bebe. Converse com seu médico sobre o consumo de álcool enquanto estiver usando o UNI HALOPER.

Informe ao seu médico ou cirurgião dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.
Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15°e 30 °C); proteger da luz.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

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

Aspecto físico: solução límpida, incolor a levemente amarelada, isenta de partículas estranhas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. 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?
UNI HALOPER está disponível na forma de solução oral e solução injetável.
Seu médico determinará a quantidade de UNI HALOPER solução injetável a ser administrada.

Importante! Demora algum tempo antes de você sentir os efeitos completos do medicamento. Somente se o seu médico permitir, você pode parar de tomar UNI HALOPER, se você parar sem o consentimento do seu médico, seu problema pode retornar. Se o seu médico solicitar que você pare o tratamento, você deve fazer de forma gradual, principalmente se você estiver tomando altas doses. Parar o tratamento repentinamente pode causar alguns efeitos indesejáveis, tais como: náusea e vômito. Desta forma, mantenha o contato com o seu médico no momento que você parar o seu tratamento.
Se você esquecer uma dose do medicamento, utilize a próxima dose e continue o tratamento normalmente.

Posologia
UNI HALOPER deverá ter sua dose média diária ajustada segundo a gravidade de cada caso e a sensibilidade individual do paciente, a critério médico.
UNI HALOPER injetável é recomendado apenas para administração intramuscular (IM).
Indicada nos estados agudos de agitação psicomotora ou quando a via oral é impraticável. Injete de 2,5 (0,5 mL) a 5 mg (1 mL) por via intramuscular. Repita 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.

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

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Os pacientes não autoadministram a solução injetável de UNI HALOPER. UNI HALOPER solução injetável é um medicamento injetável administrado sob a orientação e supervisão médica.

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

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
Dados de estudos clínicos
A seguir estão listados os eventos adversos (também chamados de reações adversas ao medicamento) relatados em estudos clínicos por ≥ 1% dos pacientes tratados com haloperidol.

Fls 4044
Proc. Nº 023/2023
Ass

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Distúrbios do sistema nervoso: distúrbios extrapiramidais; hipercinesia (movimentação excessiva e típica do corpo e membros).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Distúrbios do sistema nervoso: tremor, hipertonia (rigidez muscular), distonia, sonolência, bradicinesia (movimentos lentos).
Distúrbios oftalmológicos: distúrbios visuais.
Distúrbios gastrintestinais: constipação, boca seca, hipersecreção salivar.

Em outro estudo clínico com haloperidol as seguintes reações adversas foram relatadas por ≥ 1% dos pacientes com esquizofrenia.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Distúrbios do sistema nervoso: tontura, acatisia (dificuldade em permanecer sentado), discinesia, hipocinesia, discinesia tardia.
Distúrbios oftalmológicos: crise oculógira (movimento espástico dos olhos para uma posição fixa, geralmente para cima).
Distúrbios vasculares: hipotensão ortostática (anormalidade da pressão sanguínea perceptível ao levantar ou alterar a posição do corpo), hipotensão.
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas: disfunção erétil.
Investigações: aumento do peso.

A seguir estão listados os eventos adversos relatados nos estudos clínicos anteriormente mencionados por < 1% dos pacientes tratados com haloperidol.
Distúrbios endócrinos: hiperprolactinemia.
Distúrbios psiquiátricos: diminuição da libido, perda da libido, inquietação.
Distúrbios do sistema nervoso: disfunção motora, contrações involuntárias do músculo, síndrome neuroléptica maligna, nistagmo, parkinsonismo, sedação.
Distúrbios oftalmológicos: visão embaçada.
Distúrbios cardíacos: taquicardia.
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: trismo, torcicolo, rigidez muscular, espasmos musculares, 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.

As seguintes reações adversas foram observadas no período de pós-comercialização com haloperidol e decanoato de haloperidol:

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento), incluindo relatos isolados.
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático: agranulocitose, pancitopenia, trombocitopenia, leucopenia e neutropenia.
Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática, hipersensibilidade.
Distúrbios endócrinos: secreção inapropriada do hormônio antidiurético.
Distúrbios do metabolismo e nutricionais: hipoglicemia.
Distúrbios psiquiátricos: transtorno psicótico, agitação, estado confusional, depressão e insônia.
Distúrbios do sistema nervoso: convulsão e cefaleia.
Distúrbios cardíacos: *Torsade de Pointes*, fibrilação ventricular, taquicardia ventricular, extrassístole.
Distúrbios do mediastino, respiratório e torácico: broncoespasmo, laringoespasmo, edema de laringe, dispneia.
Distúrbios gastrintestinais: vômito e 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 (lesão muscular que pode levar à insuficiência renal aguda).
Distúrbios renais e urinários: retenção urinária.
Gravidez, puerpério e condições perinatais: síndrome neonatal de retirada do medicamento.

4045
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas: priapismo e ginecomastia.
Distúrbios gerais e condições no local de aplicação: morte súbita, edema de face, edema, hipotermia e hipertermia.
Investigações: prolongamento do intervalo QT, perda de peso.

Informação adicional importante
- Pacientes idosos com demência que necessitem de tratamento com haloperidol para controle de seus comportamentos podem ter o risco de morte aumentado quando comparado com aqueles não tratados.
- Se você observar batimento cardíaco irregular (palpitação, tontura, desmaio), febre alta, rigidez muscular, transpiração anormal, respiração acelerada ou redução do estado de alerta, contate seu médico imediatamente.

Informe ao seu médico, cirurgião dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Os possíveis sinais de uma superdose são: diminuição do estado de alerta, tremor grave e contração muscular importante. Nestes casos, procure seu médico.

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 QT deve ser considerado.

Tratamento
Não existem antídotos específicos, o tratamento é principalmente de suporte. A eficácia de carvão ativado em caso de superdose com haloperidol oral não foi estabelecida.
Para pacientes comatosos, as vias aéreas devem ser restabelecidas através do uso de uma via orofaríngea ou tubo endotraqueal.
ECG e sinais vitais devem ser monitorizados até que estejam normais. Arritmias cardíacas severas deverão ser tratadas com medidas antiarrítmicas adequadas. A depressão respiratória pode necessitar de respiração artificial.
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 UNI HALOPER.
Em casos de reações extrapiramidais importantes, administrar medicação antiparkinsoniana por via parenteral.

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

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

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Registro MS – 1.0497.0191

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

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP nº 49136

Fls 4046
Proc. Nº 023/2023
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

OU

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

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 28/01/2022.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
01/2022	Gerado no momento do peticionamento	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	-Identificação do produto. - Dizeres legais.	VP VPS	Solução injetável 5 mg/mL
12/05/2021	1835783/21-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- 9. Reações Adversas - Dizeres legais	VP VPS	Solução injetável 5 mg/mL
23/04/2020	1250224/20-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/02/2020	0378190/20-9	1988 - SIMILAR - Cancelamento de Registro da Apresentação do Medicamento	26/02/2020	Exclusão da bula referente a forma farmacêutica solução oral	VP VPS	Solução oral 2 mg/mL
05/02/2020	0363447/20-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP VPS	Solução injetável 5 mg/mL Solução oral 2 mg/mL

Fls 4047
Proc. Nº 023/2023
Ass

07/08/2018	0778759/18-6	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/08/2018	0778759/18-6	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/08/2018	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS. 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9.REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE DIZERES LEGAIS.	VP VPS	Solução injetável 5 mg/mL Solução oral 2 mg/mL
30/08/2017	1844880/17-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/08/2017	1844880/17-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/08/2017	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 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? 4. CONTRAINDICAÇÕES 9.REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VP VPS	Comprimido 5 mg Solução injetável 5 mg/mL Solução oral 2 mg/mL
12/04/2016	1540831/16-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/01/2016	1155198/16-4	10136 – SIMILAR – Inclusão de local de embalagem secundária	07/03/2016	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 5 mg/mL

4048
Fls
Proc. Nº 25232023
Ass
9

							4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimido 5 mg
21/01/2016	1187088/16-5	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/01/2016	1187088/16-5	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/01/2016	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?		Solução injetável 5 mg/mL
							8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Solução oral 2 mg/mL

Fls 4049
Proc. Nº 0232/2023
Ass

15/05/2015	0431054/15-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/05/2015	0431054/15-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/05/2015	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 10. SUPERDOSE	VP VPS	Comprimido 5 mg Solução injetável 5 mg/mL Solução oral 2 mg/mL
04/02/15	0103382/15-4	10756 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula para adequação à intercambialidade	04/02/15	0103382/15-4	10756 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula para adequação à intercambialidade	04/02/15	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO	VP VPS	Solução oral 2 mg/mL Solução injetável 5 mg/mL
04/02/2015	0102694/15-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/02/2015	0102694/15-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/02/2015	APRESENTAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA	VP VPS	Solução oral 2 mg/mL
06/08/2014	0642775/14-8	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/08/2014	0642775/14-8	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/08/2014	COMPOSIÇÃO DIZERES LEGAIS	VP VPS VP VPS	Comprimido 5 mg Solução injetável 5 mg/mL
17/07/2014	0570589/14-4	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/07/2014	0570589/14-4	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/07/2014	Versão inicial	VP VPS	Comprimido 5 mg Solução injetável 5 mg/mL

Fls. 4050
Proc. nº 023/2023
Ass.

Fls 4051
Proc. Nº 023/2023
Ass

Flumazil
(flumazenil)

Cristália Produtos Químimcos Farmacêuticos Ltda.

Solução injetável

0,1 mg/mL

BULA PARA O PACIENTE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 4052
Proc. Nº 023/2023
Ass

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Flumazil
flumazenil

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES
Solução injetável de 0,1 mg/mL de flumazenil em embalagens contendo 5 ou 10 ampolas de 5 mL.

USO INTRAVENOSO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 1 ANO

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução injetável contém:
flumazenil ..... 0,1 mg
veículo estéril q.s.p..... 1 mL
Excipientes: edetato dissódico, ácido acético, cloreto de sódio, ácido cloridrico, hidróxido de sódio, água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações a seguir. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, por favor, informe ao seu médico.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Flumazil é indicado para anular, completa ou parcialmente, os efeitos sedativos centrais dos benzodiazepínicos. Assim, é usado em anestesia e em unidades de terapia intensiva nas seguintes indicações:

•Em anestesiologia
–Para que o paciente recupere a consciência depois de anestesia geral induzida e mantida com benzodiazepínicos em pacientes internados;
–para anulação do efeito sedativo dos benzodiazepínicos usados para procedimentos diagnósticos e terapêuticos de curta duração em pacientes hospitalizados e de ambulatório.

•Em terapia intensiva e para tratamento de perda de consciência de causa desconhecida
–Para diagnóstico e tratamento de superdose com benzodiazepínicos;
–para determinar, em casos de perda de consciência de causa desconhecida, se o fármaco envolvido é um benzodiazepínico;
–para anular, especificamente, 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 necessidade de entubação e posterior extubação).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Flumazenil é uma substância que age no sistema nervoso central e tem efeito contrário ao dos medicamentos benzodiazepínicos. Os efeitos hipnóticos (que induzem sono), sedativos (que acalmam) e de inibição psicomotora (movimentos provocados por processos mentais) dos benzodiazepínicos são rapidamente neutralizados, após administração intravenosa de **Flumazil** (de 1 a 2 minutos). Esses efeitos podem reaparecer em poucas horas, dependendo das características das substâncias benzodiazepínicas utilizadas e da relação existente entre as doses de benzodiazepínico e de **Flumazil** administradas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Flumazil é contraindicado a pacientes com reconhecida hipersensibilidade (alergia) a flumazenil ou a pacientes que recebem medicamentos benzodiazepínicos para controle de condições potencialmente fatais (por exemplo, controle de pressão intracraniana ou controle da epilepsia com muitas convulsões).

Categoria de risco na gravidez: B.

4053
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Existem várias situações médicas que requerem cuidados especiais na administração de **Flumazil**, e seu médico saberá identificá-las, tomando as devidas precauções. Deve-se ter cuidado no uso de **Flumazil** em:

-casos de intoxicações mistas, porque a anulação dos efeitos do benzodiazepínico pode permitir o aparecimento dos efeitos tóxicos (como convulsões ou arritmias cardíacas) desses fármacos associados à superdose (especialmente antidepressivos cíclicos);

-pacientes epilépticos que estejam recebendo tratamento benzodiazepínico há muito tempo. Apesar de apresentar leve efeito anticonvulsivante intrínseco, o uso de **Flumazil** não é recomendado a esses pacientes, uma vez que a supressão abrupta dos efeitos protetores de um agonista benzodiazepínico pode levar a quadros de convulsão em pacientes epilépticos;

-uso com determinadas substâncias, como bloqueadores neuromusculares, especialmente em anestesias.
Quando **Flumazil** 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, **Flumazil** não deve ser administrado antes do desaparecimento do efeito miorrelaxante periférico.

-pacientes com traumatismo craniano que estejam utilizando benzodiazepínicos, pois **Flumazil** pode desencadear convulsões ou alterar o fluxo de sangue no cérebro;

-pacientes expostos a altas doses e/ou por longos períodos a benzodiazepínicos, até uma semana antes do uso de **Flumazil**. Injeções rápidas de **Flumazil** devem ser evitadas nesses pacientes, pois podem ser desencadeados sintomas de abstinência, incluindo agitação, ansiedade, labilidade emocional (oscilação entre sintomas de euforia e depressão), leve confusão e distorções sensoriais (vide **Como devo usar este medicamento?**);

-casos de dependência a benzodiazepínicos e na síndrome de abstinência de benzodiazepínicos. **Flumazil** não é recomendado nessas situações;

-reversão da sedação consciente em crianças menores que 1 ano, no tratamento de superdose em crianças, na ressuscitação em recém-nascidos e na reversão dos efeitos sedativos de benzodiazepínicos usados para indução de anestesia geral em crianças, uma vez que a experiência com flumazenil para essa faixa etária é limitada;

-pacientes com insuficiência do fígado ou doenças importantes do fígado.

Os pacientes que recebem **Flumazil** para reversão dos efeitos de benzodiazepínicos devem ser monitorados com relação à recorrência da sedação, depressão respiratória ou outro efeito residual do benzodiazepínico, por período apropriado, dependendo da dose e da duração dos efeitos do benzodiazepínico empregado. Uma vez que pacientes que já possuem insuficiência hepática podem apresentar efeitos tardios do benzodiazepínico (conforme descrito acima), um período prolongado de observação pode ser necessário.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Embora após administração intravenosa de **Flumazil** os pacientes fiquem acordados e conscientes, eles devem ser alertados para que não dirijam nem operem máquinas perigosas durante as primeiras 24 horas após a administração, pois os efeitos dos medicamentos benzodiazepínicos podem reaparecer.

Gravidez e amamentação

Categoria de risco na gravidez: B.

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

Fls 4054
Proc. Nº 023/2023
Ass

dentista.

Informe ao seu médico se estiver grávida ou amamentando. A segurança do uso de **Flumazil** durante a gestação em humanos não foi estabelecida. Portanto, os benefícios do uso de Flumazil durante a gestação devem ser considerados em relação aos 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 **Flumazil** em situações de emergência não está contraindicada durante a amamentação.

Até o momento, não há informações de que flumazenil possa causar *doping*. Em caso de dúvidas, consulte o seu médico.

Principais interações medicamentosas
Pode haver interação entre **Flumazil** e outros medicamentos. Assim, os efeitos de alguns deles podem ser bloqueados, como do zopiclone e das triazolopiridazinas. Não foram observadas interações com outros medicamentos depressores do sistema nervoso central (SNC).

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.

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

Informe 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?

Cuidados de armazenamento
Flumazil deve ser armazenado em sua embalagem original e conservado em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegido da luz.

O prazo de validade do produto 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
Flumazil apresenta-se como uma solução límpida e incolor, essencialmente livre de partículas visíveis.

Após preparo com soluções de glicose a 5% ou cloreto de sódio a 0,9%, manter entre 15 e 30 °C, por 24 horas.

Se **Flumazil** for aspirado para a seringa ou misturado com soluções de glicose a 5% ou de cloreto de sódio a 0,9%, deve ser descartado após 24 horas.

Para garantir a esterilidade ideal do produto, **Flumazil** deve ser mantido na respectiva ampola até o momento de ser utilizado. O profissional da saúde saberá como armazenar o medicamento depois de aberto.

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?

Fls 4055
Proc. Nº 023/2023
Ass

Modo de uso
Flumazil deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa. É um medicamento de uso restrito a hospitais, e o conteúdo das ampolas pode ser diluído em soluções para injeção ou infusão intravenosa.
Existem alguns cuidados com relação ao modo correto do preparo, manuseio e aplicação, que deverão ser respeitados. Por isso, **Flumazil** deve ser administrado exclusivamente por anestesiologista ou médico experiente.

O profissional de saúde saberá como preparar o medicamento.

Dependendo da natureza de sua doença, de seu peso corpóreo e de sua resposta individual ao tratamento que utiliza **Flumazil**, seu médico prescreverá a dose adequada ao seu caso.

A duração do tratamento varia dependendo de sua doença e da sua resposta individual ao tratamento. O tratamento tanto pode ser único como ter a duração de alguns dias ou de várias semanas. Seu médico saberá qual é a duração correta do tratamento que utiliza **Flumazil** para o seu caso.

Flumazil pode ser administrado por infusão i.v. diluído em solução de glicose a 5% ou de cloreto de sódio a 0,9%, concomitantemente com outros procedimentos de reanimação. Se **Flumazil** for aspirado para a seringa ou misturado com qualquer uma das soluções citadas anteriormente, deve ser descartado após 24 horas.

Para garantir a esterilidade ideal do produto, **Flumazil** deve ser mantido na respectiva ampola até o momento de ser utilizado.

A dose deve ser aumentada gradualmente até obter o efeito desejado.

Posologia
Considerando que a duração da ação de alguns benzodiazepínicos pode exceder a de **Flumazil**, poderão ser necessárias repetições da dose se a sedação ocorrer novamente depois que o paciente acordar.

Em anestesiologia
A dose inicial recomendada é de 0,2 mg, administrada por via i.v., em 15 segundos. Se o grau desejado de consciência não for atingido em 60 segundos, uma segunda dose (0,1 mg) pode ser administrada. Doses subsequentes (0,1 mg) podem ser repetidas em intervalos de 60 segundos, se necessário, até a dose total de 1mg. A dose usual é de 0,3 – 0,6 mg, mas a necessidade individual pode variar, dependendo da dose e duração dos efeitos do benzodiazepínico administrado e das características do paciente.

A administração de **Flumazil** em pacientes tratados com benzodiazepínicos durante várias semanas 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 0,3 mg i.v. Se o grau desejado de consciência não for atingido em 60 segundos, doses subsequentes de **Flumazil** podem ser aplicadas até o paciente ficar desperto ou até a dose total de 2 mg. Se a sonolência retornar, **Flumazil** pode ser administrado sob a forma de injeção i.v., em *bolus*, conforme descrito anteriormente, ou sob a forma de infusão de 0,1 – 0,4 mg/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

Fls 4056
Proc. Nº 023/2023
Ass.

de **Flumazil**, 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 utilizando-se elevadas doses de benzodiazepínicos durante [illegible]. 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 0,01 mg/kg (até 0,2 mg) com administração intravenosa em 15 segundos. Se o grau de consciência desejado não for obtido após 45 segundos, nova dose de 0,01 mg/kg (até 0,2 mg) pode ser administrada e repetida em intervalos de 60 segundos (até no máximo 4 vezes mais) ou até dose total máxima de 0,05 mg/kg, ou 1 mg, 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, **Flumazil** 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.

Pacientes com insuficiência hepática (do fígado)
Uma vez que o flumazenil é essencialmente metabolizado pelo fígado, recomenda-se cuidado no ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática (vide **O que devo saber antes de usar este medicamento?**).

Uso em idosos
A farmacocinética da droga não é significantemente afetada em idosos. Não há necessidade de ajuste das doses nessa faixa etária.

Uso em pacientes com insuficiência do fígado ou dos rins
Em indivíduos com função do fígado prejudicada, o tempo de eliminação de flumazenil é maior e o *clearance* sanguíneo total (medida da eliminação do medicamento do organismo) é menor que em indivíduos sadios.
A farmacocinética da droga não é significantemente afetada em pacientes em hemodiálise ou insuficiência dos rins.

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

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Seu médico saberá quando deverá ser aplicada a próxima dose de **Flumazil**.

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?
Pós-comercialização
Flumazil é bem tolerado em adultos e crianças. Em adultos, é bem tolerado mesmo quando excede a dose recomendada.

Foram observadas reações de hipersensibilidade (alergia), incluindo anafilaxia (reação alérgica generalizada, rápida e severa).

Não foram comumente observadas queixas de ansiedade, palpitações e medo 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 do fígado, particularmente após longo período de tratamento com benzodiazepínicos ou em caso de intoxicações mistas.

Fls 4057
Proc. Nº 023/2023
Ass

Em casos de intoxicação mista, principalmente com antidepressivo, podem surgir efeitos tóxicos (como convulsões e arritmia cardíaca (batimentos cardíacos irregulares) na reversão dos efeitos de benzodiazepínicos provocada por **Flumazil**.

Podem ocorrer sintomas de síndrome de abstinência após injeção rápida de **Flumazil** em pacientes submetidos a longos tratamentos com benzodiazepínicos, nas semanas anteriores ao uso de flumazenil.

Há casos de ataque de pânico com o uso de flumazenil 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 da função do fígado ou dos rins foi observada.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento.

Informe a empresa sobre o aparecimento de reações indesejáveis e problemas com este medicamento, entrando em contato através do Sistema de Atendimento ao Consumidor (SAC).

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Sinais e sintomas

Há experiência limitada de superdosagem aguda de flumazenil em humanos. Não há um antídoto específico para superdosagem de **Flumazil**. O tratamento deve consistir de medidas gerais de suporte, incluindo monitoramento dos sinais vitais (pulso, pressão arterial e temperatura) e observação do estado clínico do paciente.
Mesmo quando administrado em doses superiores às recomendadas, não foram observados sintomas de superdose. Como podem aparecer sintomas de abstinência dos medicamentos benzodiazepínicos, seu médico estará preparado para adotar as medidas adequadas nessa situação.

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

III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS Nº 1.0298.0287

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

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 4058
Proc. Nº 023/2023
Ass

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

AR_23092016.

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 expedien	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
23/09/2016	2317569/16-9	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	I- Identificação do medicamento 3- Quando não devo usar este medicamento? 4- O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	Solução injetável de 0,1 mg/mL
14/07/2016	2076376/16-0	10756 – SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	------	------	------	------	I- Identificação do medicamento	VP	Solução injetável de 0,1 mg/mL
01/07/2016	2014827/16-5	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	5 – Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento ? 6 – Como devo usar este medicamento?	VP	Solução injetável de 0,1 mg/mL
			05/07/2012	0557764/12-1	10148 - SIMILAR - Alteração de local de fabricação do medicamento de liberação convencional	23/05/2016	III- Dizeres legais		

Fls 4059
Proc. Nº 023/2023
Ass

07/05/2014	0348017/14-8	10457 – SIMILAR– Notificação de Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	10457 – SIMILAR– Notificação de Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	------	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Lanexat® (Roche), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 17/04/2014.	VP	Solução injetável de 0,1 mg/mL

Fls 4060
Proc. Nº 023/2023
Ass

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 4061
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fenocris®

fenobarbital

Comprimidos 100mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PACIENTE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 4062
Proc. Nº 023/2023
Ass.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Fenocris®

fenobarbital

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

Embalagens contendo 200 comprimidos de 100 mg

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:
fenobarbital..... 100mg
excipiente q.s.p ..... 1 comp.
(Excipientes: povidona, amido, crospovidona, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio).

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é destinado à prevenção do aparecimento de convulsões em indivíduos com epilepsia (doença do sistema nervoso central que causa convulsões ou crise de ausência no paciente) ou crises convulsivas de outras origens.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O fenobarbital, princípio ativo do **Fenocris®**, é um barbitúrico com propriedades anticonvulsivantes e sedativas, devido à capacidade de elevar o limiar de convulsão (quantidade de estímulos necessários para provocar convulsões), pois age no sistema nervoso central (SNC).
Tempo médio de início de ação: 1 hora após administração por via oral.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Fenocris® não deve ser utilizado nos seguintes casos: porfiria (doença metabólica que se manifesta através de problemas na pele e/ou com complicações neurológicas), insuficiência respiratória severa, insuficiência hepática (do fígado) ou renal (dos rins) graves e em pacientes com antecedentes de hipersensibilidade (alergia) aos barbitúricos.
Não se deve usar se for mulher ou criança do sexo feminino em idade fértil ou se estiver grávida, devido aos riscos de malformações congênitas e distúrbios do desenvolvimento neurológico para o feto em caso de gravidez (vide "Gravidez e amamentação").

O **Fenocris®** também é contraindicado em pacientes que fazem uso de saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir, sofosbuvir (vide "O que devo saber antes de tomar este medicamento?" – "Interações medicamentosas").

Fenocris® é contraindicado também com uso de álcool, estrógenos e progestogênio (hormônios sexuais femininos) utilizados como contraceptivos e durante a lactação (vide "O que devo saber antes de tomar este medicamento?").

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência respiratória severa, insuficiência hepática ou renal graves, pacientes com porfiria e por mulheres grávidas, mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil e durante a lactação.

Fls 4063
Proc. Nº 023/2023

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

ADVERTÊNCIAS

- Crianças do sexo feminino, mulheres e crianças do sexo feminino com potencial para engravidar e mulheres grávidas: **Fenocris®** é contraindicado em mulheres grávidas e em mulheres e crianças do sexo feminino com potencial para engravidar (vide "Contraindicações" e "Gravidez e Lactação"). **Fenocris®** não deve ser usado em crianças do sexo feminino até a menarca (primeira menstruação), a menos que outros tratamentos sejam ineficazes ou não tolerados. O prescritor deve garantir que os pais/ cuidadores de crianças do sexo feminino recebam informações de que, aos primeiros sinais de puberdade (antes da menarca), nas crianças do sexo feminino o medicamento antiepiléptico deve ser substituído devido aos riscos de malformações congênitas, distúrbios do desenvolvimento neurológico e restrição de crescimento intrauterino do feto em caso de gravidez. O especialista prescritor deve reavaliar a necessidade da terapia com **Fenocris®** anualmente e deve alterar para um tratamento alternativo nas crianças do sexo feminino antes da menarca.
- **Fenocris®** não é indicado para o tratamento de convulsões de ausência ou convulsões mioclônicas, as quais, algumas vezes, podem ser exacerbadas.

- Embora rara, a introdução de um tratamento anticonvulsivante pode ser seguida de um aumento na incidência de convulsões, ou pelo início de um novo tipo de convulsão em alguns pacientes. Este aumento não está relacionado às flutuações observadas em algumas formas de epilepsia. No caso do fenobarbital, as causas para isto podem ser: escolha inapropriada da medicação para o tipo de convulsão/epilepsia a ser tratada, alteração na medicação anticonvulsivante concomitante ou uma interação farmacocinética com esta medicação concomitante, toxicidade ou superdose. Não existe nenhuma outra explicação para isto além da reação paradoxal (agitação, movimentos involuntários, tremores).

- O tratamento prolongado com fenobarbital (100 mg por dia por 3 meses) pode levar à dependência. No caso de interrupção do tratamento, a dose deve ser reduzida gradualmente, sob orientação médica. Como com outros fármacos anticonvulsivantes, a interrupção abrupta do tratamento pode levar a crises convulsivas e estado epiléptico, particularmente em pacientes alcoólatras.

- Foram relatados comportamentos e intenções suicidas em pacientes tratados com agentes antiepilépticos em várias indicações. Portanto, os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais de comportamentos ou intenções suicidas e um tratamento adequado deve ser considerado. Os pacientes (e seus responsáveis) devem ser advertidos a procurar orientação médica imediatamente caso surjam sinais de comportamentos ou intenções suicidas.

- Reações adversas cutâneas severas: foram reportadas sérias reações cutâneas incluindo Síndrome de Stevens-Johnson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e grandes áreas do corpo), necrólise epidérmica tóxica (quadro grave, onde uma grande extensão de pele começa a apresentar bolhas e evolui com áreas avermelhadas semelhante a uma grande queimadura), reação com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP) com o uso de fenobarbital. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de manifestações cutâneas sérias e monitorados de perto. O tratamento com **Fenocris®** deve ser descontinuado na primeira aparição de erupção cutânea, lesões da mucosa ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade da pele.

- Problemas de pele graves como a síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (RTE), reação com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP) foram notificadas com o uso de fenobarbital:

- Os sintomas de SJS/TEN podem incluir bolhas, descamação ou hemorragia em qualquer parte da sua pele (incluindo lábios, olhos, boca, nariz, genitais, mãos ou pés) com ou sem erupção cutânea. Você também pode ter sintomas de gripe como febre, calafrios ou dores musculares.

- Os sintomas e sinais de DRESS podem incluir sintomas semelhantes à gripe e uma erupção cutânea generalizada

Fls 4064
Proc. Nº 023/2023
Ass

com temperatura corporal elevada e linfonodos aumentados. Os resultados anormais do exame sanguíneo podem incluir níveis aumentados de enzimas do fígado e um aumento de um tipo de glóbulos brancos (eosinofilia) e linfonodos aumentados.

- Os sintomas de AGEP podem incluir uma erupção cutânea vermelha, escamosa generalizada com colisões a pele [incluindo dobras cutâneas, tórax, abdome (incluindo estômago), costas e braços] e bolhas acompanhadas de febre.
Se você tiver reações cutâneas graves ou qualquer das reações listadas acima, interrompa o tratamento imediatamente e contate o seu médico ou profissional de saúde.

PRECAUÇÕES
- O tratamento com fenobarbital deve ser interrompido se forem observados sinais de hipersensibilidade ou disfunção hepática (do fígado).

- 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 (disfunção do sistema nervoso central em associação com falência 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. Consulte o seu médico quanto à utilização de medicamentos que contenham álcool como excipiente.

Gravidez e amamentação
Fenocris® é contraindicado em mulheres grávidas, mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil (vide "Contraindicações").
As gestantes epilépticas devem procurar um médico especialista assim que houver a suspeita da gravidez, para a devida adequação do tratamento.

Conselho importante para mulheres e crianças:
Não tome **Fenocris®** se estiver grávida ou em uma idade em que possa engravidar. Isso porque **Fenocris®** pode prejudicar seu feto.
Não interrompa o tratamento com **Fenocris®** antes de discutir isso com seu médico. Seu médico irá aconselhá-la com mais detalhes.

Os riscos do fenobarbital quando tomado durante a gravidez:

• Pode causar sérios defeitos de nascença e afetar a maneira como a criança se desenvolve à medida que cresce. Os defeitos de nascença que foram relatados incluem fenda labial e palatina e malformações cardiovasculares;
• Se você tomar fenobarbital durante a gravidez, você tem um risco maior do que outras mulheres de ter um filho com defeitos de nascença que requeiram tratamento médico. Como o fenobarbital tem sido usado por muitos anos, sabemos que em mulheres que tomam fenobarbital cerca de 7 bebês em cada 100 terão defeitos de nascença. Isso se compara a cerca de 3 bebês em cada 100 nascidos de mulheres na população em geral;
• Há algumas evidências de que crianças expostas a fenobarbital durante a gravidez correm maior risco de ter dificuldades de linguagem e distúrbios comportamentais / emocionais;
• Bebês nascidos de mães que fazem uso de **Fenocris®** durante a gravidez também correm maior risco de serem menores do que o esperado;
• Se for pai ou responsável por uma criança do sexo feminino, antes de prescrever este medicamento, o seu médico terá explicado a você e ao seu filho os riscos associados à sua utilização se for tomado durante a gravidez;
• Se você é pai ou responsável por uma criança do sexo feminino tratada com fenobarbital, deve entrar em contato com o médico assim que sua criança em uso de fenobarbital iniciar a primeira menstruação (período) ou se irá em breve começar a menstruar;

Amamentação: você não deve amamentar se estiver tomando este medicamento.

Risco associado com convulsões:

1065
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

A interrupção abrupta do tratamento contra convulsões em mulheres grávidas pode causar agravamento da doença com consequências prejudiciais ao feto. O tratamento deve ser interrompido apenas sob recomendação médica especializada, levando-se em conta as características individuais da paciente.

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.

Malformação congênita:
Em humanos: dados obtidos através da análise conjunta de vários estudos demonstram que o tratamento com fenobarbital, usado sozinho ou combinado a outros medicamentos anticonvulsivantes, está associado a um aumento do risco de malformações congênitas (defeitos na constituição de um órgão ou conjunto de órgãos do feto) maiores, incluindo lábio leporino e fenda palatina e malformações cardiovasculares. Outras malformações envolvendo vários sistemas corporais incluindo casos de hipospadias (malformação congênita da genitália masculina), características dismórficas faciais (malformações faciais), microcefalia (condição em que a cabeça e o cérebro da criança são significativamente menores do que os de outras da mesma idade e sexo) e unhas e dedos hipoplásicos (desenvolvimento defeituoso ou incompleto de tecido ou órgão) também foram relatados, contudo não foi estabelecida uma relação causal. Dados de uma metanálise (avaliação de estudos de seguimento de pacientes incluindo registros e estudos de coorte) e um registro (de mulheres grávidas com epilepsia) mostraram que 7,1% e 6,5% respectivamente de crianças cujas mães utilizaram fenobarbital, sem outros anticonvulsivantes associados ao tratamento 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.

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 ao tratamento com fenobarbital sozinho 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 sozinho (monoterapia) ou combinado a outros medicamentos (politerapia).
Um estudo conduzido no banco de dados nacional de reclamação de saúde da França sugeriu que crianças expostas à fenobarbital em monoterapia tiveram um risco aumentado (7,6 vezes) de transtornos comportamentais e emocionais em comparação com a população em geral.
Uma metanálise relatou um risco aumentado de atraso no desenvolvimento psicomotor em crianças expostas "in útero" à politerapia com fenobarbital combinada com carbamazepina e valproato em comparação com controles (mulheres epilépticas não expostas ou população em geral).
Não há evidências de que o risco seja dependente da dose.
O período gestacional exato de risco para esses efeitos é incerto e a possibilidade de um risco durante toda a gravidez não pode ser excluída.

Considerando os dados acima:
O especialista prescritor deve reavaliar a necessidade da terapia com **Fenocris®** anualmente e deve mudar este tratamento nas crianças do sexo feminino para um tratamento alternativo antes da menarca. Se uma mulher grávida for tratada com **Fenocris®**, ela deve ser imediatamente encaminhada a um especialista para fazer a troca para um tratamento alternativo.
Durante a gravidez, convulsões tônico-clônicas maternas e estado de mal epiléptico com hipóxia (falta de oxigênio) 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.

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

Fls 4066
Proc. Nº 023/2023
Ass

de ácido fólico veja ainda o item "Interações Medicamentosas".

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Recém-Nascidos

Os fármacos antiepilépticos, principalmente o fenobarbital, podem causar:

- em alguns casos, síndrome hemorrágica nas primeiras 24 horas de vida das crianças recém-nascidas de mães tratadas com fenobarbital. A administração oral de 10 a 20 mg/dia de vitamina K1 na mãe, no mês anterior ao parto, e a prescrição de suplementos apropriados de 1 a 10 mg de vitamina K1 por via IV (via intravenosa) 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.

Amamentação
Não recomendada (vide "Contraindicações"). Sedação potencial pode levar a deficiência de sucção que, por sua vez, pode levar a um baixo ganho de peso no período imediatamente após o nascimento.

Populações especiais
Os pacientes idosos, pela função hepática e renal reduzida, podem se mostrar mais suscetíveis a apresentar reações adversas, particularmente alterações da coordenação e do equilíbrio. Por isso, recomenda-se cautela e redução das doses de **Fenocris®** em idosos.

Crianças do sexo feminino (até a menarca), mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil e mulheres grávidas:
Fenocris® é contraindicado em mulheres grávidas, mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil.

O fenobarbital deve ser iniciado e supervisionado por um especialista com experiência no tratamento da epilepsia em crianças do sexo feminino até a menarca. O fenobarbital não deve ser usado em crianças do sexo feminino, a menos que outros tratamentos sejam ineficazes ou não tolerados (vide "Advertências e Precauções" e "Gravidez e Amamentação").

Alterações na capacidade de dirigir e operar máquinas
Os pacientes, particularmente os motoristas e as pessoas que operam máquinas, devem estar atentos aos riscos de sonolência e tontura associados com esta medicação.

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacodinâmicas:

- álcool;
- antidepressivo imipramina;
- metadona;
- outros depressores do sistema nervoso central;
- metotrexato;
- derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição), benzodiazepínicos.

Efeito de Fenocris® sobre outros medicamentos:
O fenobarbital é um indutor bem caracterizado de enzimas metabolizadoras de fármacos, portanto, pode acelerar

4067
Fls
PROC. Nº 023/2023
Ass

o metabolismo e/ou a eliminação de muitas classes de medicamentos, diminuindo assim suas exposições sistêmicas (no sangue), o que pode levar à diminuição da eficácia do medicamento concomitante.

Associações contraindicadas (vide "Quando não devo usar este medicamento"):
- Saquinavir; daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir, sofosbuvir

Associações que necessitam de precauções, monitoramento clínico e/ou ajuste do medicamento durante e após a descontinuação com fenobarbital:
- ifosfamida.
- anticoagulantes orais.
- inibidor de protease (amprenavir, indinavir, nelfinavir).
- ciclosporina, tacrolimus.
- corticosteróides (glicocorticoides e mineralocorticoides sistêmicos).
- digitoxina.
- diidropiridina.
- disopiramida.
- doxiciclina.
- hormônios tireoidianos.
- hidroquinidina, quinidina.
- itraconazol.
- montelucaste
- teofilina (base e sais) e aminofilina.
- zidovudina.
- estrógenos e progestágenos (não como contraceptivos hormonais).
- estrógenos e progestágenos (utilizados como contraceptivos hormonais): ocorre redução do efeito contraceptivo esperado.

Fenocris® é contraindicado em mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil (vide "Contraindicações").

Associações que devem ser levadas em consideração:
- estrógenos e progestágenos (utilizados como contraceptivos hormonais) (vide "Gravidez e amamentação").
- ritonavir, simeprevir, dolutegravir.
- medicamentos anticancerígenos.
- antiepilépticos (lamotrigina).
- alprenolol, metoprolol e propranolol (betabloqueadores).
- carbamazepina.
- procarbazina.
- amitriptilina/amitriptilinóxido.
- antitrombóticos, como apixabana, ticagrelor.

Efeito de outros medicamentos sobre Fenocris®:
- folatos.

Outras interações com Fenocris®:

Fale com seu médico se você estiver tomando os seguintes medicamentos:
- ácido valpróico.
- felbamato.
- progabida.
- fenitoína.
- cenobamato.

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?

1068
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Conserve em embalagem fechada, em temperatura ambiente, entre 15° e 30°C, protegida da luz e umidade.

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

Características físicas e organolépticas: comprimido circular plano, com sulco e logotipo, cor branca.

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 tratamento com **Fenocris®** deve ser iniciado e supervisionado por um médico especialista no tratamento da epilepsia.
Adultos: 2 a 3 mg/kg/dia em dose única ou fracionada.
Você deve tomar os comprimidos com líquido, por via oral.
A eficácia do tratamento e a avaliação do ajuste posológico devem ser realizadas somente após 15 dias de tratamento. Se clinicamente necessário, os níveis de barbitúricos devem ser monitorizados em amostras sanguíneas coletadas preferencialmente pela manhã (geralmente entre 65 e 130 µmol/L em adultos, ou seja, 15 a 30 mg/L).

Não há estudos dos efeitos de **Fenocris®** administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral, conforme recomendado pelo médico.

Populações especiais
Deve-se reduzir a posologia em indivíduos idosos, alcoólatras e em pacientes com comprometimento da função renal e hepática. Neste último caso, recomenda-se monitorização clínico-laboratorial, pois existe risco de encefalopatia hepática (disfunção do sistema nervoso central em associação com falência hepática).

Pacientes idosos
Os pacientes idosos, pela função hepática e renal reduzida, podem se mostrar mais suscetíveis a apresentar reações adversas, particularmente alterações da coordenação e do equilíbrio. Por isso, recomenda-se cautela e redução das doses de **Fenocris®** em idosos.

A interrupção abrupta do tratamento pode levar a crises convulsivas e estado epiléptico, particularmente em pacientes alcoólatras. A interrupção do tratamento deve ser feita gradualmente, sob orientação médica.

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

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

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

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

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

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Fls 4069
Proc. Nº 023/2023
Ass

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Doenças congênitas, familiares e genéticas (vide "Gravidez e amamentação").

Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático
- Desconhecida: pancitopenia [diminuição global de elementos celulares do sangue (glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas)], anemia aplástica (doença onde a medula óssea produz em quantidade insuficiente os glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas), agranulocitose (diminuição acentuada na contagem de células brancas do sangue), deficiência de ácido fólico neutropenia (diminuição do número de neutrófilos no sangue), leucopenia (redução dos glóbulos brancos no sangue), trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas sanguíneas).

Distúrbios Psiquiátricos
- Comum: comportamento anormal, como agitação e agressividade;
- Incomum: distúrbios do humor, distúrbios do sono/insônia;
- Desconhecida: dependência.

Distúrbios no Sistema Nervoso
- Comum: sonolência (dificuldade em acordar e às vezes, dificuldade para falar); distúrbio cognitivo, comprometimento da memória;
- Incomum: coordenação anormal e distúrbios do equilíbrio;
- Rara: distúrbio da atenção;
- Desconhecida: amnésia, discinesia (movimentos involuntários anormais do corpo).

Distúrbios Gastrintestinais
- Comum: náusea, vômito.

Distúrbios Hepatobiliares
- Comum: aumento da gama-glutamiltransferase, aumento das transaminases e aumento da fosfatase alcalina no sangue;
- Desconhecida: hepatite.

Distúrbios na Pele e Tecido Subcutâneo
- Comum: dermatite alérgica [particularmente *rash* máculo-papulares escarlatiniformes ou morbiliformes (áreas avermelhadas, puntiformes)];
- Desconhecida: erupção fixa: possíveis reações cutâneas graves incluindo casos extremamente raros, necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa (descamação da pele com vermelhidão), reação alérgica como eosinofilia (aumento do número de um tipo de leucócito do sangue chamado eosinófilo) 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 (doença que dificulta a contratura de um ou mais dedos da mão);
- Incomum: artralgia (dor nas articulações - síndrome mão-ombro ou reumatismo induzido por fenobarbital);
- Desconhecida: densidade mineral óssea reduzida, osteopenia (redução da qualidade do osso), osteoporose e fraturas em pacientes em tratamento a longo prazo com fenobarbital.

Se forem observadas reações adversas graves afetando a função hepática e/ou reações de hipersensibilidade ou cutâneas, o tratamento com **Fenocris®** pediátrico deve ser interrompido.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE

Fls 4070
Proc. Nº 023/2023
Ass

MEDICAMENTO?

Sinais e Sintomas

- Náusea, vômito, dor de cabeça, obsessão, confusão mental e até coma, acompanhado por um estado neurovegetativo característico [bradipneia irregular (diminuição da frequência respiratória sem padrão regular), obstrução das áreas dos brônquios, hipotensão (pressão baixa)] podem ocorrer após a administração de doses elevadas.

Manutenção

Tratamento: para o tratamento da superdose de fenobarbital recomenda-se:

- manutenção da permeabilidade das vias respiratórias e assistência ventilatória mecânica com tratamento por meio da inalação de oxigênio 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 uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

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

MS nº 1.0298.0016
Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 -Itapira / SP
CNPJ 44.734.671/0001-51
Indústria Brasileira

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

R_0016_07

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	*Número do Expediente*	*Assunto*	*Data do expediente*	*Número do Expediente*	*Assunto*	*Data de aprovação*	*Itens de bula*	*Versões (VP / VPS)*	*Apresentações relacionadas*
25/03/2014	0221544/14-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
27/06/2014	0507046/14-5	Inclusão Inicial de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ
28/07/2014	0608449/14-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Submissão de todas as formas farmacêuticas em um único arquivo	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
25/08/2014	0701884/14-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Submissão de todas as formas farmacêuticas em um único arquivo, porém em 2 versões – VP e VPS	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
19/03/2015	0244616/15-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
21/12/2015	1107712/15-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
21/07/2016	2103364/16-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	23/07/2014	0595173/14-9	Inclusão de Nova Apresentação	15/09/2014	I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ
16/03/2017	427042/17-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula	06/10/2016	2366346/16-1	Inclusão de Nova Apresentação	02/01/2017	I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ

27/10/2017	2154413/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
19/12/2017	2303024/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Correção dos cuidados de conservação	VP / VPS	4 % SOL OR
22/03/2019	0261841/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula	30/06/2016 01/07/2016	2007983/16-4 2014518/16-7	Alteração moderada de excipiente	24/12/2018	Adequação conforme deferimento	VP / VPS	4 % SOL OR
12/07/2019	0609269/19-1	Notificação da Alteração de Texto de Bula para adequação à intercambialidade	***	***	***	***	Inclusão da frase: frase: MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
30/09/2019	2293077/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrãoA forma farmacêutica SOL IN foi harmonizada	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/MLSOL INJ
11/12/2019	3419182/19-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrão A forma farmacêutica SOL IN não sofreu alteração	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
23/04/2021	1560236/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	I. Identificação do medicamento 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
23/02/2022	0679058222	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	VP 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? VPS 4. Contraindicações	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ

Fls 4072
Proc. Nº 023/2023
Ass

							5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas		
30/06/2022	———	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 6. Interações medicamentosas	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM

Fls 40 73
Proc Nº
Ass

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 4074
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fenocris®

fenobarbital

Solução gotas 40 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm.Ltda.

BULA PARA O PACIENTE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 4075
Proc. Nº 023/2023
Ass

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Fenocris®

Fenobarbital

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

Embalagens contendo 10 frascos de 20 mL

USO ORAL
USO PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém: fenobarbital 40mg
veículo q.s.p. ..... 1 mL
(Excipientes: álcool etílico, corante vermelho ponceau, aroma de framboesa, glicerol, propilenoglicol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, sacarina sódica di-hidratada).

O produto contém 40 gotas por mL - 1 gota equivale a 1 mg.

II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é destinado à prevenção do aparecimento de convulsões em indivíduos com epilepsia (doença do sistema nervoso central que causa convulsões ou crise de ausência no paciente) ou crises convulsivas de outras origens.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O fenobarbital, princípio ativo do **Fenocris®**, pediátrico é um barbitúrico com propriedades anticonvulsivantes e sedativas, devido à capacidade de elevar o limiar de convulsão (quantidade de estímulos necessários para provocar convulsões), pois age no sistema nervoso central (SNC).

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Fenocris® pediátrico não deve ser utilizado nos seguintes casos: porfiria (doença metabólica que se manifesta através de problemas na pele e/ou com complicações neurológicas), insuficiência respiratória severa, insuficiência hepática (do fígado) ou renal (dos rins) graves e em pacientes com antecedentes de hipersensibilidade (alergia) aos barbitúricos.
Não se deve usar se for mulher ou criança do sexo feminino em idade fértil ou se estiver grávida, devido aos riscos de malformações congênitas e distúrbios do desenvolvimento neurológico para o feto em casos de gravidez (vide "Gravidez e amamentação" abaixo).
O **Fenocris®** pediátrico também é contraindicado em pacientes que fazem uso de saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir, sofosbuvir (vide "O que devo saber antes de tomar este medicamento? – Interações Medicamentosas").

Fenocris® pediátrico é contraindicado também com uso de álcool, estrógenos e progestogênio (hormônios sexuais femininos) utilizados como contraceptivos e durante a lactação (vide "O que devo saber antes de tomar este medicamento?").

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência respiratória severa, insuficiência hepática ou renal graves, pacientes com porfiria e por mulheres grávidas, mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil e durante a lactação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Fls 4076
Proc. Nº 023/2023
Ass

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
ADVERTÊNCIAS

- Crianças do sexo feminino, mulheres e crianças do sexo feminino com potencial para engravidar e mulheres grávidas:

Fenocris® é contraindicado em mulheres grávidas e em mulheres e crianças do sexo feminino com potencial para engravidar (vide "Contraindicações" e "Gravidez e Lactação"). **Fenocris®** não deve ser usado em crianças do sexo feminino até a menarca (primeira menstruação), a menos que outros tratamentos sejam ineficazes ou não tolerados. O prescritor deve garantir que os pais/ cuidadores de crianças do sexo feminino recebam informações de que, aos primeiros sinais de puberdade (antes da menarca), nas crianças do sexo feminino o medicamento antiepiléptico deve ser substituído devido aos riscos de malformações congênitas, distúrbios do desenvolvimento neurológico e restrição de crescimento intrauterino do feto em caso de gravidez. O especialista prescritor deve reavaliar a necessidade da terapia com **Fenocris®** anualmente e deve alterar para um tratamento alternativo nas crianças do sexo feminino antes da menarca.

- **Fenocris®** pediátrico não é indicado para o tratamento de convulsões de ausência ou convulsões mioclônicas, as quais, algumas vezes, podem ser exacerbadas.

- Embora rara, a introdução de um tratamento anticonvulsivante pode ser seguida de um aumento na incidência de convulsões, ou pelo início de um novo tipo de convulsão em alguns pacientes. Este aumento não está relacionado às flutuações observadas em algumas formas de epilepsia. No caso do fenobarbital, as causas para isto podem ser: escolha inapropriada da medicação para o tipo de convulsão/epilepsia a ser tratada, alteração na medicação anticonvulsivante concomitante ou uma interação farmacocinética com esta medicação concomitante, toxicidade ou superdose. Não existe nenhuma outra explicação para isto além da reação paradoxal (agitação, movimentos involuntários, tremores).

- O tratamento prolongado com fenobarbital (100 mg por dia por 3 meses) pode levar à dependência. No caso de interrupção do tratamento, a dose deve ser reduzida gradualmente, sob orientação médica. Como com outros fármacos anticonvulsivantes, a interrupção abrupta do tratamento pode levar a crises convulsivas e estado epiléptico, particularmente em pacientes alcoólatras.

- Foram relatados comportamentos e intenções suicidas em pacientes tratados com agentes antiepilépticos em várias indicações. Portanto, os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais de comportamentos ou intenções suicidas e um tratamento adequado deve ser considerado. Os pacientes (e seus responsáveis) devem ser advertidos a procurar orientação médica imediatamente caso surjam sinais de comportamentos ou intenções suicidas.

- Reações adversas cutâneas severas: foram reportadas reações cutâneas sérias incluindo Síndrome de Stevens-Johnson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e grandes áreas do corpo), necrólise epidérmica tóxica (quadro grave, onde uma grande extensão de pele começa a apresentar bolhas e evolui com áreas avermelhadas semelhante a uma grande queimadura), reação com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP) com o uso de fenobarbital pediátrico. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de manifestações cutâneas sérias e monitorados de perto. O tratamento com **Fenocris®** pediátrico deve ser descontinuado na primeira aparição de erupção cutânea, lesões da mucosa, ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade da pele.
Problemas de pele graves como a síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (RTE), reação com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP) foram notificadas com o uso de fenobarbital:

-Os sintomas de SJS/TEN podem incluir bolhas, descamação ou hemorragia em qualquer parte da sua pele (incluindo lábios, olhos, boca, nariz, genitais, mãos ou pés) com ou sem erupção cutânea. Você também pode ter sintomas de gripe como febre, calafrios ou dores musculares.

-Os sintomas e sinais de DRESS podem incluir sintomas semelhantes à gripe e uma erupção cutânea generalizada com temperatura corporal elevada e linfonodos aumentados. Os resultados anormais do exame sanguíneo podem incluir níveis aumentados de enzimas do fígado e um aumento de um tipo de glóbulos brancos (eosinofilia) e linfonodos aumentados.

- Os sintomas de AGEP podem incluir uma erupção cutânea vermelha, escamosa generalizada com colisões a pele [incluindo dobras cutâneas, tórax, abdome (incluindo estômago), costas e braços] e bolhas acompanhadas

Fls 4077
Proc. Nº 023/2023
Ass

de febre.
Se você tiver reações cutâneas graves ou qualquer das reações listadas acima, interrompa o tratamento imediatamente e contate o seu médico ou profissional de saúde.

PRECAUÇÕES
- O tratamento com fenobarbital deve ser interrompido se forem observados sinais de hipersensibilidade ou disfunção hepática (do fígado).

- 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 (disfunção do sistema nervoso central em associação com falência 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. Consulte o seu médico quanto à utilização de medicamentos que contenham álcool como excipiente.

- Em crianças recebendo tratamento com fenobarbital a longo prazo, é necessária a associação de tratamento profilático para raquitismo (anormalidade na estrutura do osso): vitamina D_2 (1200 a 2000 UI/dia) ou 25 OH-vitamina D_3.

Gravidez e amamentação
Fenocris® é contraindicado em mulheres grávidas, mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil (vide "Contraindicações").
As gestantes epilépticas devem procurar um médico especialista assim que houver a suspeita da gravidez, para a devida adequação do tratamento.

Conselho importante para mulheres e crianças:
Não tome **Fenocris®** se estiver grávida ou em uma idade em que possa engravidar. Isso porque **Fenocris®** pode prejudicar seu feto.
Não interrompa o tratamento com **Fenocris®** antes de discutir isso com seu médico. Seu médico irá aconselhá-la com mais detalhes.

Os riscos do fenobarbital quando tomado durante a gravidez:

• Pode causar sérios defeitos de nascença e afetar a maneira como a criança se desenvolve à medida que cresce. Os defeitos de nascença que foram relatados incluem fenda labial e palatina e malformações cardiovasculares;
• Se você tomar fenobarbital durante a gravidez, você tem um risco maior do que outras mulheres de ter um filho com defeitos de nascença que requeiram tratamento médico. Como o fenobarbital tem sido usado por muitos anos, sabemos que em mulheres que tomam fenobarbital cerca de 7 bebês em cada 100 terão defeitos de nascença. Isso se compara a cerca de 3 bebês em cada 100 nascidos de mulheres na população em geral;
• Há algumas evidências de que crianças expostas a fenobarbital durante a gravidez correm maior risco de ter dificuldades de linguagem e distúrbios comportamentais / emocionais;
• Bebês nascidos de mães que fazem uso de **Fenocris®** durante a gravidez também correm maior risco de serem menores do que o esperado;
• Se for pai ou responsável por uma criança do sexo feminino, antes de prescrever este medicamento, o seu médico terá explicado a você e ao seu filho os riscos associados à sua utilização se for tomado durante a gravidez;
• Se você é pai ou responsável por uma criança do sexo feminino tratada com fenobarbital, deve entrar em contato com o médico assim que sua criança em uso de fenobarbital iniciar a primeira menstruação (período) ou se irá em breve começar a menstruar;

Amamentação: você não deve amamentar se estiver tomando este medicamento.

Risco associado com convulsões
A interrupção abrupta do tratamento contra convulsões em mulheres grávidas pode causar agravamento da doença com consequências prejudiciais ao feto. O tratamento deve ser interrompido apenas sob recomendação médica especializada, levando-se em conta as características individuais da paciente.

Riscos associados ao fenobarbital:
O fenobarbital atravessa a placenta. As concentrações materna e neonatal são semelhantes.

Fls 1078
Proc. Nº 023/2023
Ass

- Em animais: os estudos em animais (dados da literatura) demonstraram toxicidade reprodutiva em roedores.

Malformação congênita

- Em humanos: dados obtidos através da análise conjunta de vários estudos demonstram que o tratamento com fenobarbital, usado sozinho ou combinado a outros medicamentos anticonvulsivantes, está associado a um aumento do risco de malformações congênitas (defeitos na constituição de um órgão ou conjunto de órgãos do feto) maiores, incluindo lábio leporino e fenda palatina e malformações cardiovasculares. Outras malformações envolvendo vários sistemas corporais incluindo casos de hipospadias (malformação congênita da genitália masculina), características dismórficas faciais (malformações da face), microcefalia (condição em que a cabeça e o cérebro da criança são significativamente menores do que os de outras da mesma idade e sexo) e unhas e dedos hipoplásicos (desenvolvimento defeituoso ou incompleto de tecido ou órgão) também foram relatados, contudo não foi estabelecida uma relação causal. Dados de uma metanálise (avaliação de estudos de seguimento de pacientes incluindo registros e estudos de coorte) e um registro (de mulheres grávidas com epilepsia) mostraram que 7,1%, e 6,5% respectivamente de crianças cujas mães utilizaram fenobarbital, sem outros anticonvulsivantes associados ao tratamento durante a gravidez tiveram malformações congênitas maiores. Este risco é maior que o de malformações maiores para a população em geral (aproximadamente 3%).

O risco é dependente da dose, mas uma dose limite abaixo da qual não existe risco não pode ser estabelecida.

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 ao tratamento com fenobarbital sozinho 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 sozinho (monoterapia) ou combinado a outros medicamentos (politerapia).

Um estudo conduzido no banco de dados nacional de reclamação de saúde da França sugeriu que crianças expostas à fenobarbital em monoterapia tiveram um risco aumentado (7,6 vezes) de transtornos comportamentais e emocionais em comparação com a população em geral.

Uma metanálise relatou um risco aumentado de atraso no desenvolvimento psicomotor em crianças expostas "in utero" à politerapia com fenobarbital combinada com carbamazepina e valproato em comparação com controles (mulheres epilépticas não expostas ou população em geral).

Não há evidências de que o risco seja dependente da dose.

O período gestacional exato de risco para esses efeitos é incerto e a possibilidade de um risco durante toda a gravidez não pode ser excluída.

Considerando os dados acima:

O especialista prescritor deve reavaliar a necessidade da terapia com **Fenocris®** anualmente e deve mudar este tratamento nas crianças do sexo feminino para um tratamento alternativo antes da menarca. Se uma mulher grávida for tratada com **Fenocris®**, ela deve ser imediatamente encaminhada a um especialista para fazer a troca para um tratamento alternativo.

Durante a gravidez, convulsões tônico-clônicas maternas e estado de mal epiléptico com hipóxia (falta de oxigênio) 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.

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".

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Fls 4079
Proc. Nº 023/2023
Ass

Recém-Nascidos

Os fármacos antiepilépticos, principalmente o fenobarbital, podem causar:

- em alguns casos, síndrome hemorrágica nas primeiras 24 horas de vida das crianças recém-nascidas de mães tratadas com fenobarbital. A administração oral de 10 a 20 mg/dia de vitamina K_1 na mãe, no mês anterior ao parto, e a prescrição de suplementos apropriados de 1 a 10 mg de vitamina K_1 por via IV (via intravenosa) 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.

Amamentação
Não recomendada (vide "Contraindicações"). Sedação potencial pode levar a sucção deficiente que, por sua vez, pode causar baixo ganho de peso no período imediatamente após o nascimento.

Populações especiais
Os pacientes idosos, pela função hepática e renal reduzida, podem se mostrar mais suscetíveis a apresentar reações adversas, particularmente alterações da coordenação e do equilíbrio. Por isso, recomenda-se cautela e redução das doses de **Fenocris®** pediátrico em idosos.

Crianças do sexo feminino (até a menarca), mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil e mulheres grávidas:

Fenocris® é contraindicado em mulheres grávidas, mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil.

O fenobarbital deve ser iniciado e supervisionado por um especialista com experiência no tratamento da epilepsia em crianças do sexo feminino até a menarca. O fenobarbital não deve ser usado em crianças do sexo feminino, a menos que outros tratamentos sejam ineficazes ou não tolerados (vide "Advertências e Precauções" e "Gravidez e Amamentação").

Alterações na capacidade de dirigir e operar máquinas
Os pacientes, particularmente os motoristas e as pessoas que operam máquinas, devem estar atentos aos riscos de sonolência e tontura associados com esta medicação.

Durante o tratamento com Fenocris® pediátrico, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem ser prejudicadas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interaçõesfarmacodinâmicas:

- álcool
- antidepressivo imipramina
- metadona
- outros depressores do sistema nervoso central: derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição), benzodiazepínicos, outros ansiolíticos não benzodiazepínicos (carbamatos, captodiama, etifoxina), hipnóticos, antidepressores sedativos, neurolépticos, antagonistas do receptor histamínico H_1 sedativos, anti- hipertensivos centrais, baclofeno, talomida: pode ocorrer exacerbação dos efeitos depressores do SNC, com sérias consequências, especialmente sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.
- metotrexato
- derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição), benzodiazepínicos;

Efeitos do Fenocris® sobre outros medicamentos:
O fenobarbital é um indutor bem caracterizado de enzimas metabolizadoras de fármacos, portanto, pode acelerar o metabolismo e/ou a eliminação de muitas classes de medicamentos, diminuindo assim suas exposições sistêmicas (no sangue), o que pode levar à diminuição da eficácia do medicamento concomitante.

Fls 4080
Proc. Nº 023/2023
Ass

Associações contraindicadas (vide "Quando não devo usar este medicamento"):
- saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir, sofosbuvir.

Associações que necessitam de precauções, monitoramento clínico e/ou ajuste do medicamento durante e após a descontinuação com fenobarbital
- ifosfamida;
- anticoagulantes orais;
- inibidor de protease (amprenavir, indinavir, nelfinavir);
- ciclosporina, tacrolimus;
- corticosteróides (glicocorticóides e mineralocorticóides sistêmicos);
- digitoxina;
- diidropiridina-disopiramida;
- doxiciclina;
- hormônios tireoidianos;
- hidroquinidina, quinidina;
- itraconazol;
- montelucaste;
- teofilina (base e sais) e aminofilina;
- zidovudina;
- estrógenos e progestágenos (não como contraceptivos hormonais);
- estrógenos e progestágenos (utilizados como contraceptivos hormonais): ocorre redução do efeito contraceptivo esperado;

Fenocris® é contraindicado em mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil (vide "Contraindicações").

Associações que devem ser levadas em consideração:
- estrógenos e progestágenos (utilizados como contraceptivos hormonais);
- ritonavir, simeprevir, dolutegravir;
- medicamentos anticancerígenos;
- antiepilépticos (lamotrigina);
- alprenolol, metoprolol e propranolol (betabloqueadores);
- carbamazepina;
- procarbazina;
- amitriptilina/amitriptilinóxido;
- antitrombóticos (apixabana, ticagrelor).

Efeito de outros medicamentos sobre Fenocris®:
- folatos

Outras interações com Fenocris®:

Fale com seu médico se você estiver tomando os seguintes medicamentos:
- ácido valpróico;
- felbamato;
- progabida;
- fenitoína;
- cenobamato.

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?

Conserve em embalagem fechada, em temperatura ambiente, entre 15° e 30°C, protegida da luz.

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

Fls 4081
Proc. Nº 023/2023
Ass

Características do medicamento: solução oral límpida, com odor e sabor característicos de framboesa, isenta de partículas estranhas, cor rósea.

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 tratamento com **Fenocris®** deve ser iniciado e supervisionado por um médico especialista no tratamento da epilepsia.

Cada gota equivale a 1 mg de fenobarbital quando gotejado a 90°. O

produto contém 40 gotas por mL.

Diluir as gotas em água.

Adultos: 2 a 3 mg/kg/dia em dose única ou fracionada.
Crianças: 3 a 4 mg/kg/dia em dose única ou fracionada.

A eficácia do tratamento e a avaliação do ajuste posológico devem ser realizadas somente após 15 dias de tratamento. Se clinicamente necessário, os níveis de barbitúricos devem ser monitorizados em amostras sanguíneas coletadas preferencialmente pela manhã (geralmente 85 µmol/L em crianças, ou seja, 20 mg/L).

Não há estudos dos efeitos de **Fenocris®** pediátrico administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral, conforme recomendado pelo médico.

Populações especiais
Deve-se reduzir a posologia em indivíduos idosos, alcoólatras e em pacientes com comprometimento da função renal e hepática. Neste último caso, recomenda-se monitorização clínico-laboratorial, pois existe risco de encefalopatia hepática (disfunção do sistema nervoso central em associação com falência hepática). No caso de insuficiência hepática ou renal graves, o uso de fenobarbital está contraindicado.

Pacientes idosos
Os pacientes idosos, pela função hepática e renal reduzida, podem se mostrar mais suscetíveis a apresentar reações adversas, particularmente alterações da coordenação e do equilíbrio. Por isso, recomenda-se cautela e redução das doses de **Fenocris®** pediátrico em idosos.

A interrupção abrupta do tratamento pode levar a crises convulsivas e estado epiléptico, particularmente em pacientes alcoólatras. A interrupção do tratamento deve ser feita gradualmente, sob orientação médica.

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

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Caso esqueça de administrar uma dose, administre-a assim que possível. No entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, espere por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca

Fls 4082
Proc. Nº 023/2023
Ass

devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

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

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Doenças congênitas, familiares e genéticas (vide "Gravidez e lactação").

Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático
- Desconhecida: pancitopenia [diminuição global de elementos celulares do sangue (glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas)], anemia aplástica (doença onde a medula óssea produz em quantidade insuficiente os glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas), agranulocitose (diminuição acentuada na contagem de células brancas do sangue), deficiência de ácido fólico, neutropenia (diminuição do número de neutrófilos no sangue), leucopenia (redução dos glóbulos brancos no sangue), trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas sanguíneas).

Distúrbios Psiquiátricos
- Comum: comportamento anormal, como agitação e agressividade;
- Incomum: distúrbios do humor, distúrbios do sono/ insônia;
- Desconhecida: dependência;

Distúrbios no Sistema Nervoso
- Comum: sonolência (dificuldade em acordar e às vezes, dificuldade para falar); distúrbio cognitivo,comprometimento da memória;
- Incomum: coordenação anormal e distúrbio do equilíbrio;
- Rara: distúrbio da atenção;
- Desconhecida: amnésia, discinesia (movimentos involuntários anormais do corpo)

Distúrbios Gastrointestinais
- Comum: náusea, vômito

Distúrbios Hepatobiliares
- Comum: aumento da gama-glutamiltransferase, aumento das transaminases e aumento da fosfatase alcalina no sangue;
- Desconhecida: hepatite;

Distúrbios na Pele e Tecido Subcutâneo
- Comum: dermatite alérgica [particularmente *rash* máculo-papulares escarlatiniformes ou morbiliformes (áreas avermelhadas, puntiformes)];
- Desconhecida: erupção fixa. Possíveis reações cutâneas graves incluindo casos extremamente raros necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson, e dermatite esfoliativa (descamação da pele com vermelhidão), reação alérgica como eosinofilia (aumento do número de um tipo de leucócito do sangue chamado eosinófilo) e sintomas sistêmicos e pustulose exantemática generalizada aguda.

Devido a casos extremamente raros de reação cruzada entre o fenobarbital, a fenitoína e a carbamazepina, recomenda-se cautela quando o fenobarbital for substituído por um destes dois medicamentos.

Distúrbios do Sistema Músculoesquelético e Conjuntivo
- Comum: contratura de Dupuytren (doença que dificulta a extensão de um ou mais dedos da mão);
- Incomum: artralgia (dor nas articulações - síndrome mão-ombro ou reumatismo induzido por fenobarbital);
- Desconhecida: densidade mineral óssea reduzida, osteopenia (redução da qualidade do osso), osteoporose e fraturas em pacientes em tratamento a longo prazo com fenobarbital pediátrico.

Se forem observadas reações adversas graves afetando a função hepática e/ou reações de hipersensibilidade ou

Fls 4083
Proc. Nº 023/2023
Ass.

cutâneas, o tratamento com **Fenocris®** pediátrico deve ser interrompido.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Sinais e Sintomas

Náusea, vômito, cefaleia, obsessão, confusão mental e até coma, acompanhado por um estado neurovegetativo característico [bradipneia irregular (diminuição da frequência respiratória sem padrão regular), obstrução das áreas dos brônquios, hipotensão (pressão baixa)], podem ocorrer após a administração de doses elevadas.

Manutenção

Tratamento: para o tratamento da superdose de fenobarbital recomenda-se:

- manutenção da permeabilidade das vias respiratórias e assistência ventilatória mecânica com tratamento por meio da inalação de oxigênio complementar, se necessário;
- manutenção da pressão arterial, hidratação e temperatura corporal;
- monitorização dos sinais vitais, do equilíbrio hidroeletrolítico e ácido-básico, com suplementação de potássio, caso necessária;
- Indução da diurese: se houver diurese normal deve-se aumentar o débito com alcalinização urinária, se possível;
- terapia com antibiótico;
- medidas gerais complementares de manutenção da vida.

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

III- DIZERES LEGAIS

Nº lote, data de fabricação e validade: vide rótulo/caixa.
MS nº 1.0298.0016
Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP CNPJ 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

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

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 4084
Proc. Nº 023/2023
Ass

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	*Número do Expediente*	*Assunto*	*Data do expediente*	*Número do Expediente*	*Assunto*	*Data de aprovação*	*Itens de bula*	*Versões (VP / VPS)*	*Apresentações relacionadas*
25/03/2014	0221544/14-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
27/06/2014	0507046/14-5	Inclusão Inicial de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ
28/07/2014	0608449/14-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Submissão de todas as formas farmacêuticas em um único arquivo	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
25/08/2014	0701884/14-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Submissão de todas as formas farmacêuticas em um único arquivo, porém em 2 versões – VP e VPS	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
19/03/2015	0244616/15-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
21/12/2015	1107712/15-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
21/07/2016	2103364/16-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	23/07/2014	0595173/14-9	Inclusão de Nova Apresentação	15/09/2014	I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ
16/03/2017	427042/17-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula	06/10/2016	2366346/16-1	Inclusão de Nova Apresentação	02/01/2017	I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ

Fls 4085
Proc. Nº 0232023
Ass

27/10/2017	2154413/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
19/12/2017	2303024/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Correção dos cuidados de conservação	VP / VPS	4 % SOL OR
22/03/2019	0261841/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula	30/06/2016 01/07/2016	2007983/16-4 2014518/16-7	Alteração moderada de excipiente	24/12/2018	Adequação conforme deferimento	VP / VPS	4 % SOL OR
12/07/2019	0609269/19-1	Notificação da Alteração de Texto de Bula para adequação à intercambialidade	***	***	***	***	Inclusão da frase: frase: MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
30/09/2019	2293077/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrãoA forma farmacêutica SOL IN foi harmonizada	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/MLSOL INJ
11/12/2019	3419182/19-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrão A forma farmacêutica SOL IN não sofreu alteração	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
23/04/2021	1560236/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	I. Identificação do medicamento 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
23/02/2022	0679058222	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	VP 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? VPS 4. Contraindicações	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 4086
Proc. Nº 02312023
Ass

							5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas		
30/06/2022	———	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 6. Interações medicamentosas	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 4087
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fenocris®

fenobarbital sódico

Solução injetável 100 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PACIENTE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 4088
Proc. Nº 023/2023
Ass

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Fenocris®
fenobarbital sódico

APRESENTAÇÕES:

Embalagens contendo 25 e 50 ampolas de 2 mL de solução de 100 mg/mL

USO INJETÁVEL – VIA INTRAMUSCULAR E INTRAVENOSA
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

Cada mL da solução injetável contém:
fenobarbital sódico..... 100 mg
(equivalente a 91,35 mg de fenobarbital)
Excipiente estéril q.s.p. .....1 mL
(Excipiente: edetato dissódico di-hidratado, propilenoglicol, polissorbato 80, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injetáveis).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

FENOCRIS® (fenobarbital) 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. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O fenobarbital é um barbitúrico de longa ação, e anticonvulsivante eficaz. Seu efeito principal é na epilepsia tônico-clônica generalizada e nos ataques de lobo temporal e focais, bem como nas convulsões febris em crianças, embora seja mais usado quando a fenitoína não controlou efetivamente os ataques. O fenobarbital é sempre o fármaco de escolha devido ao seu largo espectro de ação e segurança.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O **FENOCRIS®** é contraindicado: Em recém-nascidos e durante a lactação.
Se você tem hipersensibilidade (alergia) aos barbitúricos ou aos componentes da fórmula, em portadores de porfiria, insuficiência hepática, insuficiência renal e insuficiência respiratória grave com dispneia ou obstrução evidentes. Doses altas são contraindicadas em pacientes nefróticos.
Barbitúricos não devem ser administrados a pacientes com vício anterior conhecido ao grupo sedativo-hipnótico, uma vez que as doses comuns podem ser ineficazes e contribuir para vício adicional.

Não se deve usar se for mulher em idade fértil, criança do sexo feminino ou se estiver grávida devido aos riscos de malformações congênitas e distúrbios do desenvolvimento neurológico para o feto em caso de gravidez (vide "Gravidez e amamentação").

Fenocris® também é contraindicado em pacientes que fazem uso de saquinavir, declatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledivaspir e sofobuspir.
Fenocris® é contraindicado também com uso de álcool, estrógenos e progestogênio (hormônios sexuais femininos) utilizados como contraceptivos.

Se você estiver grávida ou amamentando, não use este medicamento sem conversar com seu médico.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência respiratória severa,

Fls 4089
Proc. Nº 023/2023
Ass

insuficiência hepática ou renal graves, pacientes com porfiria e mulheres grávidas, mulheres em idade fértil, crianças do sexo feminino e durante lactação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Recomenda-se cautela na administração a crianças, idosos e pacientes debilitados.
Podem ocorrer reações indesejáveis na presença de febre, hipertireoidismo, diabetes mellitus e anemia grave.
Em casos de grande debilidade, função hepática gravemente prejudicada, doença pulmonar ou cardíaca, estado asmático, choque ou uremia, o fenobarbital deve ser usado com extrema cautela. A injeção intramuscular deve ser aplicada em local de massa muscular larga com um volume total de 5 mL, a fim de evitar possíveis irritações tissulares.

Fenobarbital não é indicado para o tratamento de convulsões de ausência ou convulsões mioclônicas, as quais, algumas vezes, podem ser exacerbadas.

Os barbitúricos devem ser administrados com precaução especialmente para pacientes com depressão mental, tendências suicidas ou história de abuso de drogas.
Há um risco associado de dependência psicológica e/ou física com o uso de barbitúricos. Não aumente a dose do medicamento sem avisar seu médico.
Os barbitúricos podem prejudicar as habilidades mentais e/ou físicas necessárias para o desempenho de tarefas potencialmente perigosas (por exemplo, condução, operação de máquinas, etc.).

O álcool não deve ser consumido ao tomar barbitúricos. O uso concomitante dos barbitúricos com outros depressores do SNC (por exemplo, álcool, narcóticos, tranquilizantes e anti-histamínicos) pode resultar em efeitos adicionais do depressor do SNC.
Se você estiver grávida ou planeja uma gravidez, avise o seu médico. Ele irá informá-la sobre o risco potencial para o feto.

Gravidez

O fenobarbital atravessa a placenta. As concentrações materna e neonatal são semelhantes. Os estudos em animais de uma espécie única (ratos) demonstraram efeito teratogênico (fenda palatina).
Os barbitúricos distribuem-se pelos tecidos fetais, encontrando-se concentrações elevadas no fígado e cérebro. Tem-se observado que os barbitúricos aumentam a incidência de anomalias fetais.

Em humanos: dados disponíveis demonstram que a monoterapia e politerapia com fenobarbital associado a outros antiepilépticos estão associadas a um aumento do risco de malformações congênitas maiores, incluindo fenda labial e palatina e malformações cardiovasculares. Outras malformações envolvendo vários sistemas corporais também foram relatados, incluindo casos de hipospadias, características dismórficas faciais, microcefalia e unhas e dedos hipoplásicos, contudo não foi estabelecida uma relação causal. Os dados de uma metanálise (incluindo registros e estudos de coorte) e um registro (de mulheres grávidas com epilepsia) mostraram que 7,1% e 6,5%, respesctivamente, de crianças nascidas de mulheres epilépticas expostas a monoterapia com fenobarbital durante a gravidez tiveram malformações congênitas maiores. Este risco é maior que o de malformações maiores para o geral da população (aproximadamente 3%). O risco é dependente da dose, mas uma dose limite abaixo da qual não existe risco não pode ser estabelecida.

Bebês nascidos de mães que fazem uso de fenobarbital durante a gravidez também correm maior risco de serem menores do que o esperado.

Restrição do Crescimento Intrauterino:
Os dados disponíveis de um estudo realizado com humanos sugerem um aumento no risco de restrição do crescimento intrauterino com fenobarbital.

Fls 4090
Proc. Nº 023/2023
Ass

Distúrbios do Neurodesenvolvimento:
Os dados disponíveis de um estudo realizado usando um registro de mulheres grávidas com epilepsia em Kerala (Índia) relataram que a exposição intrauterina à monoterapia com fenobarbital mostrou um comprometimento das habilidades de linguagem em crianças de 9-13 anos em comparação com crianças não expostas. Resultados semelhantes foram relatados quando o fenobarbital foi usado em monoterapia e politerapia.
Um estudo conduzido no banco de dados nacional de reclamação de saúde da França sugeriu que crianças expostas à monoterapia com fenobarbital tiveram um risco aumentado (7,6 vezes) de transtornos comportamentais e emocionais em comparação com a população em geral.
Uma metanálise relatou um risco aumentado de atraso no desenvolvimento psicomotor em crianças expostas "*in utero*" a fenobarbital em politerapia combinada com carbamazepina e valproato em comparação com controles (mulheres epilépticas não expostas ou população em geral).
Não há evidências de que o risco seja dependente da dose.
O período gestacional exato de risco para esses efeitos é incerto e a possibilidade de um risco durante toda a gravidez não pode ser excluída.

.
Sintomas de abstinência podem ocorrer em bebês nascidos de mães que recebem barbitúricos ao longo do último trimestre da gravidez.

O fenobarbital empregado durante a gravidez também está associado a uma deficiência na coagulação sanguínea do neonato, geralmente podendo ocorrer hemorragias nas primeiras 24 horas após o nascimento.

Caso necessário, o médico irá adotar medidas para prevenção da síndrome hemorrágica com a administração da vitamina K a mãe e/ou feto.

Em recém-nascidos, fármacos antiepilépticos, principalmente fenobarbital, podem causar raramente síndrome de abstinência moderada (movimentos anormais, sucção ineficiente), distúrbios do metabolismo do fósforo e do cálcio e da mineralização óssea.
Recomenda-se, ainda, a suplementação adequada de ácido fólico, cálcio e vitamina K à gestante que faz uso crônico de fenobarbital, devido às interferências deste com o metabolismo dessas substâncias.

Caso a paciente esteja em tratamento com fenobarbital durante a gestação, o tratamento não deve ser interrompido bruscamente, pois a suspensão abrupta e a própria gestação podem agravar a epilepsia, com repercussões na mãe e no feto. Fenobarbital deve ser usado durante a gravidez apenas se claramente necessário. Deve-se levar em consideração a relação risco benefício ao feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Crianças do sexo feminino, mulheres com potencial para engravidar e mulheres grávidas: é contraindicado o uso de fenobarbital.
Mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas sobre os riscos e benefícios do uso de fenobarbital durante a gravidez. As mulheres em idade fértil devem utilizar um método de contracepção eficaz e ininterrupto durante todo o tratamento com **Fenocris®** e durante dois meses após a o término do tratamento com **Fenocris®** (vide "Interações Medicamentosas"). **Fenocris®** não deve ser usado em crianças do sexo feminino até a menarca (primeira menstruação), a menos que outros tratamentos sejam ineficazes ou não tolerados.

Se uma mulher planeja uma gravidez, o médico deve levar em consideração mudar para um tratamento alternativo adequado antes da concepção.
Se uma mulher engravidar, o médico deve avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento com **Fenocris®** para a mulher e seu feto e se o tratamento com **Fenocris®** pode ser continuado ou precisa ser trocado para um tratamento alternativo apropriado. Se o tratamento com **Fenocris®** deve ser continuado, usar **Fenocris®** na menor dose eficaz.

Lactação

Fls 4091
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Não recomendada (vide "Contraindicações"). Deve-se ter cautela quando fenobarbital é administrado a lactantes já que pequenas quantidades do fármaco são excretadas no leite. Há relatos de efeitos adversos em lactentes incluindo sedação e metahemoglobinemia. Sedação potencial pode levar à deficiência de sucção, que, por sua vez, pode levar a um baixo ganho de peso no período imediatamente após o nascimento.

Trabalho de Parto e Parto
A administração de barbitúricos sedativos-hipnóticos para a mãe durante o parto pode resultar em depressão respiratória no recém-nascido. Os bebês prematuros são particularmente suscetíveis aos efeitos depressivos dos barbitúricos. Se os barbitúricos forem utilizados durante o trabalho de parto e parto, equipamento de ressuscitação deve estar disponível.
Observou-se efeito aditivo quando os barbitúricos são administrados com outros depressores do sistema nervoso central durante o trabalho de parto e parto.

Formação de Hábito
Os barbitúricos podem induzir à formação de hábito e, com uso continuado, podem desenvolver tolerância e dependência física e/ou psíquica.
A retirada da medicação não deve ser feita bruscamente. Diminuir as doses até suspensão completa.
Este medicamento só deve ser utilizado por quem recebeu a prescrição. Não compartilhe este medicamento com outras pessoas, especialmente pessoas com histórico de dependência ou abuso de drogas.

Reações adversas cutâneas severas
Foram reportadas reações cutâneas severas incluindo dermatite esfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e grandes áreas do corpo) e necrólise epidérmica tóxica (quadro grave, onde uma grande extensão de pele começa a apresentar bolhas e evolui com áreas avermelhadas semelhantes a uma grande queimadura), reação com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP) com o uso de **Fenocris®**. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de manifestações cutâneas sérias e monitorados de perto. O tratamento com **Fenocris®** deve ser descontinuado na primeira aparição de erupção cutânea, lesões da mucosa, ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade da pele.

Problemas de pele graves como a síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (RTE), reação com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP) foram notificadas com o uso de **Fenocris®**:

-Os sintomas de SJS/TEN podem incluir bolhas, descamação ou hemorragia em qualquer parte da sua pele (incluindo lábios, olhos, boca, nariz, genitais, mãos ou pés) com ou sem erupção cutânea. Você também pode ter sintomas de gripe como febre, calafrios ou dores musculares.

-Os sintomas e sinais de DRESS podem incluir sintomas semelhantes à gripe e uma erupção cutânea generalizada com temperatura corporal elevada e linfonodos aumentados. Os resultados anormais do exame sanguíneo podem incluir níveis aumentados de enzimas do fígado e um aumento de um tipo de glóbulos brancos (eosinofilia) e linfonodos aumentados.

-Os sintomas de AGEP podem incluir uma erupção cutânea vermelha, escamosa generalizada com colisões à pele, (incluindo dobras cutâneas, tórax, abdome, (incluindo estômago), costas e braços) e bolhas acompanhadas de febre.
Se você tiver reações cutâneas graves ou qualquer das reações listadas acima, interrompa o tratamento imediatamente e contate o seu médico ou profissional de saúde.

Cuidados na administração
Uma administração intravenosa muito rápida pode causar depressão respiratória severa, apneia, laringoespasmo, hipertensão ou vasodilatação com queda na pressão arterial.
As soluções parenterais de barbitúricos são altamente alcalinas. Portanto, deve-se ter extremo cuidado para evitar extravasamento perivascular ou injeção intra-arterial. A injeção extravascular pode causar danos nos tecidos locais com necrose subsequente; as consequências da injeção intra-arterial podem variar de dor transitória para gangrena do membro. É recomendado interromper a injeção em caso de dor local.

Dor aguda ou crônica

Fls 4092
Proc. Nº 023/2023
Ass

Deve-se ter cuidado quando os barbitúricos são administrados a pacientes com dor aguda ou crônica, porque a excitação paradoxal pode ser induzida ou sintomas importantes podem ser mascarados.

Pediatria
O tratamento por tempo prolongado requer tratamento preventivo do raquitismo (doença que enfraquece e amolece os ossos por falta de minerais).

Idosos
Pacientes idosos ou debilitados podem reagir a barbitúricos com sintomas como excitação, depressão e confusão. Em algumas pessoas, os barbitúricos podem produzir repetidamente excitação em vez de depressão.

Insuficiência hepática
Em pacientes com dano hepático, os barbitúricos devem ser administrados com precaução e inicialmente em doses reduzidas. Os barbitúricos não devem ser administrados a pacientes que apresentem sinais premonitórios de coma hepático. É necessário o monitoramento dos parâmetros laboratoriais, uma vez que existe o risco de encefalopatia hepática (disfunção do sistema nervoso central) em associação com falência hepática em pacientes idosos e em alcoólatras.

Insuficiência renal
Deve-se reduzir a dosagem em pacientes com insuficiência renal.

Carcinogenicidade
Estudos em animais tem mostrado que o fenobarbital é carcinogênico quando administrado por toda a vida do animal. Nestes animais foram observados tumores benignos e malignos no tecido hepático. Até o momento, os estudos em seres humanos não apresentam dados suficientes em relação à carcinogenicidade do fenobarbital.

Testes Laboratoriais
A terapia prolongada com barbitúricos deve ser acompanhada de avaliação laboratorial periódica, incluindo função hematopoiética, renal e hepática.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Informe o seu médico sobre os medicamentos que você usa, especialmente:

- antidepressivo imipramina; amitriptilina/amitriptilinóxido;
- metadona;
- outros depressores do sistema nervoso central;
- metotrexato;
- derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição), benzodiazepínicos;
- antiretrovirais como zidovudina; saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledivaspir, sofosbuvir; ritonavir, simeprevir, dolutegravir;
- inibidores de protease (amprenavir, indinavir, nelfinavir);
- medicamentos anticancerígenos/quimioterápicos como procarbazina, ifosfamida;
- alprenolol, metoprolol e propanolol (betabloqueadores);
- antitrombóticos e anticoagulantes orais, como apixabana, ticagrelor;
- folatos;
- teofilina (base e sais) e aminofilina;
- imunossupressores como tacrolimus, ciclosporina;
- doxiciclina;
- digitoxina, diidropiridina, disopiramida;
- hormônios tireoidianos;
- hidroquinidina, quinidina;
- itraconazol;
- monteluscaste;
- outros medicamentos anticonvulsivantes, como fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, felbamato, progabida ou ácido valpróico;
- um inibidor da MAO, tais como isocarboxazida, fenelzina, rasagilina, a selegilina, ou tranilcipromina;

Fls 4093
Proc. Nº 023/2023
Ass

- griseofulvina;
- pílulas contraceptivas ou reposição hormonal de estrogênio, incluindo estrogênio, estradiol, progesterona e outros;
- esteróides como a prednisona, prednisolona, entre outros.

Esta não é uma lista completa e pode haver outros medicamentos que podem interagir com o fenobarbital. Informe o seu médico sobre todos os medicamentos de prescrição e de venda-livre que você usa. Isso inclui vitaminas, minerais, produtos herbais e medicamentos prescritos por outros médicos. Não comece a usar uma nova medicação sem avisar o seu médico.
Há interação medicamentosa de fenobarbital com álcool.

Informe ao seu médico ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.
Não use medicamentos sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
Conserve a embalagem fechada, em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegida da luz.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, sendo que após este prazo de validade o produto pode não apresentar mais efeito terapêutico. Não utilize medicamento vencido.

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

Características físicas e organolépticas:

Solução límpida, essencialmente livre de partículas visíveis, incolor a levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. 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?

VIA PARENTERAL

Esta via só deve ser utilizada se a administração oral for impossível ou impraticável. Uma vez que as soluções parenterais são extremamente alcalinas, deve-se ter extremo cuidado, de modo a evitar uma injeção extra vascular ou intra-arterial.

Administração Intramuscular: A injeção intramuscular deve ser aplicada em local de massa muscular larga, de modo a evitar uma possível irritação tissular, devendo-se injetar menos que 5 mL de cada lado.

Administração Intravenosa: Utilizar a via intravenosa apenas em casos essenciais ou quando outras vias não estejam disponíveis em virtude de inconsciência ou resistência por parte do próprio paciente.
A administração deve ser lenta ($\leq$60 mg/min), usando doses fracionadas. Entretanto, no tratamento do estado epiléptico, usa-se uma dose plena, inicialmente.
Recomenda-se aguardar após cada dose, para se determinar seu efeito; pode levar 15 minutos ou mais antes de atingir níveis máximos no cérebro.

A administração muito rápida pode causar vasodilatação, queda da pressão arterial, depressão respiratória, apneia e/ou laringoespasmo. Aconselha-se durante a administração intravenosa, monitorar a pressão arterial, a respiração e a função cardíaca, devendo também estar facilmente disponíveis equipamentos para ressuscitação e ventilação artificial.

Paciente convulsivo submetido a cirurgia

Fls 4094
Proc. Nº 023/2023
Ass

Após avaliação criteriosa da indicação, considerar:

Adultos
Medicação pré-anestésica: 100 - 200 mg, IM 60 - 90 minutos antes da cirurgia.

Crianças
Medicação pré-anestésica: 16 - 100 mg, IM 60-90 minutos antes da cirurgia.

Estados convulsivos Adultos
Episódios convulsivos agudos: (incluindo aqueles associados com epilepsia, cólera, eclâmpsia, meningite, tétano e reações tóxicas a anestésicos locais) 30 - 120 mg, IM ou IV, repetidas conforme a necessidade, até o máximo de 400 mg/24 h; no estado epiléptico, 200 - 320 mg IV, repetidas a cada 6 horas, se necessário..

Crianças
Episódios convulsivos agudos: (incluindo aqueles associados com epilepsia, cólera, eclâmpsia, meningite, tétano e reações tóxicas a anestésicos locais) 3 - 5 mg/kg/dia, IM ou IV para estados epilépticos, 15 - 20 mg/kg IV, administrados em um período de 10 - 15 minutos.
Estas dos são apenas referências, devendo ser ajustadas a cada caso particular, de acordo com as respostas do paciente ao medicamento e a critério médico.
A retirada da medicação não deve ser feita bruscamente; as doses devem ser diminuídas progressivamente até a supressão completa.

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

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Tome a dose esquecida o mais breve possível. Se estiver próximo do horário da próxima dose, pule a dose esquecida e tome o medicamento regularmente. Não tome doses extras para mascarar a dose esquecida.

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

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Reação comum (>1/100 e <1/10): sonolência: náusea, vomito; distúrbios cognitivos, comprometiamento da memória; comportamento anormal, como agitação e agressividade; aumento da gama-glutamiltransferase, aumento das transaminases e aumento da fosfatase alcalina no sangue; dermatite alérgica (particularmente *rash* máculo-papulares escalatiformes ou morbiliformes); contratura de Dupuytren.
Reação incomum (>1/1.000 e <1/100): síncope, anemia megalobástica, lesão hepática e reação de hipersensibilidade: distúrbios de humor, distúrbios do sono/insônia; coordenação anormal e distúrbio do equilíbrio; artralgia.

Reações adversas com frequência desconhecida: tromboflebite, angioedema, erupção fixa, possíveis reações cutâneas graves incluindo casos extremamente raros de necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson: dermative esfoliativa, reação alérgica com eosinofilia e sintomas sistêmicos e pustulose exantêmica generalizada aguda; vertigem, súbitas mudanças de humor e prejuízo da cognição e memória, depressão, nistagmo, ataxia, excitação paradoxal em crianças, confusão mental em idosos, depressão respiratória, apneia, bradicardia, hipotensão, alterações gastrointestinais cefaleia, dores articulares, osteomalácia, raquitismo, síncope, discrasias sanguíneas (pancitopenia, anemia aplástica, agranulocitose, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia), deficiência de ácido fólico, dependência, amnésia, discinesia,dano hepático , densidade mineral óssea reduzida, osteopenia, osteoporose e fraturas em pacientes em tratamento a longo prazo com fenobarbital.

Fls 4095
Proc. Nº 023/2023
Ass

Se forem observadas reações adversas graves afetando a função hepática e/ou reações de hipersensibilidade ou cutâneas, o tratamento com fenobarbital deve ser interrompido.

"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?
Sinais e Sintomas:

Depressão do SNC e respiratória, respiração de Cheyne-Stokes, arreflexia, constrição da pupila, oligúria, taquicardia, hipotensão, diminuição da temperatura corporal, coma, síndrome do choque, pneumonia, edema pulmonar, arritmias cardíacas e insuficiência renal.
Orientações:
Deve-se manter pressão arterial, temperatura corporal, função renal, balanço eletrolítico e respiração assistida.

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

III - DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

MS nº 1.0298.0016
Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide rótulo
Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo CRF-SP N.º 10.446

Registrado por:
CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira - SP
CNPJ nº 44.734.671/0001-51 – Indústria Brasileira

Fabricado por:
CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Avenida Nossa Senhora da Assunção, 574 – Butantã – São Paulo - SP
CNPJ nº 44.734.671/0008-28
Indústria Brasileira
SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 19 18

R_0016_05

Fls 4096
Proc. Nº 023/2023
Ass

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	*Número do Expediente*	*Assunto*	*Data do expediente*	*Número do Expediente*	*Assunto*	*Data de aprovação*	*Itens de bula*	*Versões (VP / VPS)*	*Apresentações relacionadas*
25/03/2014	0221544/14-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
27/06/2014	0507046/14-5	Inclusão Inicial de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ
28/07/2014	0608449/14-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Submissão de todas as formas farmacêuticas em um único arquivo	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
25/08/2014	0701884/14-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Submissão de todas as formas farmacêuticas em um único arquivo, porém em 2 versões – VP e VPS	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
19/03/2015	0244616/15-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
21/12/2015	1107712/15-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
21/07/2016	2103364/16-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	23/07/2014	0595173/14-9	Inclusão de Nova Apresentação	15/09/2014	I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ
16/03/2017	427042/17-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula	06/10/2016	2366346/16-1	Inclusão de Nova Apresentação	02/01/2017	I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 4097
Proc. Nº 023/2023
Ass

27/[illegible]/2017	215[illegible]3/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
19/12/2017	2303024/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Correção dos cuidados de conservação	VP / VPS	4 % SOL OR
22/03/2019	0261841/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula	30/06/2016 01/07/2016	2007983/16-4 2014518/16-7	Alteração moderada de excipiente	24/12/2018	Adequação conforme deferimento	VP / VPS	4 % SOL OR
12/07/2019	0609269/19-1	Notificação da Alteração de Texto de Bula para adequação à intercambialidade	***	***	***	***	Inclusão da frase: frase: MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
30/09/2019	2293077/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrãoA forma farmacêutica SOL IN foi harmonizada	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/MLSOL INJ
11/12/2019	3419182/19-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrão A forma farmacêutica SOL IN não sofreu alteração	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
23/04/2021	1560236/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	I. Identificação do medicamento 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
23/02/2022	0679058222	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	VP: 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS:	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 4098
Proc. Nº 025/2023
Ass

							4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas		
30/06/2022	———	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 6. Interações medicamentosas	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 4099
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fenital®
(fenitoína sódica)

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Solução injetável

50 mg/mL

BULA PARA O PACIENTE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 4100
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 AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Fenital® é destinado ao tratamento de:
- crises convulsivas (contrações súbitas e sem controle dos músculos devido a alterações no cérebro) durante ou após neurocirurgia;
- crises convulsivas, crises tônico-clônicas (convulsões motoras que podem se repetir) generalizadas e crise parcial complexa (estado parado seguido de movimentos mastigatórios e fora de controle) (lobo psicomotor e temporal);
- estado de mal epiléptico (ataques epilépticos prolongados e repetidos).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
A fenitoína é um medicamento que pode ser utilizado no tratamento da epilepsia (transtorno caracterizado por episódios recorrentes de alteração na função do cérebro devido à súbita descarga dos neurônios, excessiva e desordenada). O principal local de ação parece ser a região do cérebro que inibe a propagação das crises epilépticas.
Os níveis terapêuticos no estado de equilíbrio são alcançados em pelo menos 7 a 10 dias após o início do tratamento com doses recomendadas de 300 mg/dia.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
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 Adams-Stokes (desmaio causado por bloqueio cardíaco), bloqueio A-V de 2° e 3° graus (retardo ou bloqueio total na condução do impulso do coração), bloqueio sino-atrial (tipo de bloqueio na propagação dos impulsos elétricos no coração) e bradicardia (diminuição da frequência cardíaca) 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.

Fls 4101
Proc. Nº 023/2023
Ass

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Foi relatado que complicações hematopoiéticas, algumas delas fatais, estão associadas à administração de Fenitoína. Estes incluíram trombocitopenia, granuloma reversível da medula óssea, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitose e pancitopenia com ou sem supressão da medula óssea.

Fenital® deve ser administrado com cautela em casos de discrasias sanguíneas.

Vários relatos sugeriram uma relação entre a administração de fenitoína e o desenvolvimento de linfadenopatia (local ou generalizada), incluindo hiperplasia benigna de linfonodos, pseudolinfoma, linfoma e doença de Hodgkin. Embora não tenha sido estabelecida uma relação de causa e efeito, a ocorrência de linfadenopatia indica a necessidade em diferenciar essa patologia de outros tipos de doença linfonodal.

O envolvimento linfonodal pode ocorrer com ou sem sinais e sintomas semelhantes à doença sérica, como febre, rash erupção cutânea e insuficiência hepática.

Em todos os casos de linfadenopatia, recomenda-se acompanhamento médico a longo prazo e qualquer esforo deve ser feito para alcançar o controle das crises, usando drogas antiepiléticas alternativas.

O uso de Fenital® é estritamente contraindicado em pacientes com histórico anterior de hipersensibilidade às hidantoínas (vide "**Quando não devo usar este medicamento?**"). Além disso, deve-se tomar cuidado e é necessário considerar uma alergia cruzada em potencial ao usar medicamentos com estruturas semelhantes (ex. barbitúricos, succinimidas, oxazolidinediona e outros componentes relacionados) nesses mesmos pacientes.

Fenital® deve ser administrado com cautela em casos de função tireoidiana comprometida.

Fenital® deve ser administrado com cautela em casos de diabetes mellitus.

Foi relatada hiperglicemia resultante do efeito inibitório da fenitoína na liberação de insulina. A fenitoína também pode aumentar os níveis séricos de glicose em pacientes diabéticos.

Os medicamentos que tratam a epilepsia não devem ter seu uso interrompido abruptamente devido ao possível aumento na frequência de crises, incluindo status epilepticus (quadro onde o paciente passa a ter crises convulsivas constantes). 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 (alergia ou intolerância), uma rápida substituição para uma terapia alternativa pode ser necessária. Neste caso, a terapia alternativa deve ser um medicamento antiepiléptico (que trata a epilepsia) não pertencente à classe das hidantoínas.

Pode ocorrer hipotensão (pressão baixa) 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 (alterações na transmissão elétrica para a manutenção do ritmo cardíaco e arritmia cardíaca potencialmente letal, caracterizada por disparos de impulsos elétricos rápidos descordenados nos ventrículos do coração, Portanto, o seu médico deverá realizar um monitoramento cuidadoso da pressão sanguínea e do ECG (eletroencefalograma), 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.

Converse com seu médico caso você tenha tido pressão baixa, insuficiência cardíaca (condição em que o coração é incapaz de bombear sangue suficiente para satisfazer as necessidades do corpo) ou infarto do miocárdio (lesão de parte do músculo cardíaco por falta de oxigênio).

Reações na pele com risco para a vida (Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) têm sido reportadas com o uso da Fenitoína. Se os sinais ou sintomas da Síndrome de Stevens-Johnson ou da necrólise

Fls 4102
Proc. Nº 023/2023
Ass.

epidérmica tóxica (como por exemplo: rash (lesões avermelhadas) ou lesões de pele na forma de bolhas e que também podem acometer a mucosa com evolução progressiva e que podem determinar um quadro muito grave ao paciente, ou se houver suspeita de lúpus eritematoso) surgirem, o tratamento com **Fenital®** deve ser interrompido. 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.

Reações adversas cutâneas graves (SCARs):
Foram relatadas reações cutâneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) em associação com o tratamento **Fenital®**. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de manifestações cutâneas graves e monitorados de perto.
O tratamento deve ser descontinuado no primeiro aparecimento de erupção cutânea, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Irritação dos tecidos e inflamação pode ocorrer no local da injeção de fenitoína. Edema (inchaço), descoloração e dor no local da injeção (descrito como "Síndrome da luva púrpura") têm sido reportados após injeção na veia periférica de fenitoína. Irritação dos tecidos pode variar de leve irritação a extensa necrose (grandes extensões da pele ficam vermelhas e morrem) 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 (falta de circulação adequada de sangue) tem ocorrido e requerem intervenções tais como fasciotomia (cirurgia para abertura da musculatura a fim de facilitar a circulação do sangue, enxerto de pele e em raros casos amputação) (vide **Como devo usar este medicamento** e **Quais os males que este medicamento pode me causar?**).

Converse com seu médico caso você apresente efeitos tóxicos no fígado com o uso deste medicamento e insuficiência hepática aguda (diminuição súbita da função do fígado). Estes incidentes foram associados com uma síndrome de hipersensibilidade caracterizada por febre, erupções na pele e linfadenopatia (aparecimento de íngua), e normalmente ocorrem dentro dos 2 primeiros meses de tratamento. Outras manifestações comuns incluem icterícia (cor amarelada da pele e olhos), hepatomegalia (aumento de volume do fígado), níveis elevados de transaminase sérica (um marcador da função das células do fígado), leucocitose (aumento transitório no número de glóbulos brancos que são as células de defesa do sangue) e eosinofilia (aumento do número de eosinófilos, células específicas dentro do grupo de células brancas presentes no sangue). A evolução clínica de hepatotoxicidade aguda de fenitoína varia de recuperação imediata á óbito (morte). Nestes pacientes com hepatotoxicidade aguda, o tratamento com **Fenital®** deve ser imediatamente descontinuado e não deve ser administrado novamente. Complicações hematopoiéticas, (alterações na quantidade e/ou qualidade das células do sangue) algumas fatais, foram ocasionalmente relatadas como associadas à administração de fenitoína. Informe imediatamente seu médico se ocorrer trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas sanguíneas), granuloma (lesão inflamatória) da medula óssea reversível, leucopenia (redução dos glóbulos brancos no sangue), granulocitopenia (diminuição na contagem de granulócitos – células específicas dentro do grupo de células brancas (basófilos, eosinófilos e neutrófilos), agranulocitose (ausência de granulócitos) e pancitopenia (diminuição global das células do sangue (glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas) com ou sem supressão da medula óssea (vide **Quais os males que este medicamento pode me causar?**).

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 (aumento na quantidade de células em um tecido ou órgão, sem formação de tumor) de nódulo linfático benigno, pseudolinfoma (infiltração benigna das células linfóides), linfoma

Fls 4103
Proc. Nº 023/2023
Ass

(doença neoplásica do tecido linfóide) e doença de Hodgkin (doença maligna caracterizada por aumento progressivo de linfonodos, baço, e geralmente tecido linfóide). Embora uma relação causa-efeito não tenha sido estabelecida, a ocorrência de linfadenopatia indica a necessidade em diferenciar esta doença de outros tipos de doença de nódulo linfático.

O comprometimento dos nódulos linfáticos pode ocorrer com ou sem sinais e sintomas semelhantes à doença do soro (reação alérgica que apresenta vários sintomas), como por exemplo, febre, rash (erupção da pele) e comprometimento hepático (do fígado).

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 medicamentos antiepilépticos alternativos.
O fígado é o principal órgão de transformação da fenitoína; portanto converse com o seu médico caso você tenha insuficiência hepática, seja idoso, ou esteja gravemente doente, pois poderá apresentar 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 **Quando não devo usar este medicamento?**). 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 (qualquer alteração envolvendo os elementos celulares do sangue, glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas), doença cardiovascular, diabetes mellitus, funções hepática, renal ou tireoideana prejudicadas.

Considerando os relatos isolados associando a fenitoína à exacerbação da porfiria (doença metabólica que se manifesta através de problemas na pele e/ou com complicações neurológicas), deve-se ter cautela quando **Fenital®** for utilizado em pacientes com esta doença.

Relatou-se hiperglicemia (aumento na taxa de açúcar no sangue) 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 (amolecimento e enfraquecimento do osso) foi associada ao tratamento com fenitoína devido à interferência da fenitoína no metabolismo da Vitamina D.
A fenitoína não está indicada para crises devido à hipoglicemia (diminuição da taxa de açúcar no sangue) 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 (alterações do comportamento) ou encefalopatia (comprometimento da função do cérebro), 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 medicamentos antiepilépticos em várias indicações. 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. Informe ao médico caso surjam sinais de comportamento ou intenções suicidas.

Faça uma boa higiene dentária durante o tratamento com **Fenital®**, a fim de minimizar o desenvolvimento de hiperplasia gengival (aumento não inflamatório das gengivas produzido por fatores outros que a irritação local) e suas complicações.

Fls 4104
Proc. Nº 023/2023
Ass

Níveis plasmáticos de Fenitoína acima da faixa considerada terapêutica pode produzir estados confusionais referidos como delirium, psicose ou encefalopatia ou, raramente disfunção cerebelar irreversível. Portanto, recomenda-se monitorar os níveis plasmáticos aos primeiros sinais de toxicidade aguda. A redução da dose **Fenital®** é indicada se as concentrações de Fenitoína forem excessivas; se os sintomas persistirem, o tratamento com **Fenital®** deve ser descontinuado.

O fígado é o principal órgão de biotransformação da Fenitoína; pacientes com insuficiência hepática, idosos ou pessoas gravemente doentes podem demonstrar sinais precoces de toxicidade.

Fenital® deve ser administrado com cautela em casos de insuficiência hepática.

Os medicamentos antiepiléticos não devem ser interrompidos abruptamente devido a um possível aumento na frequência de crises, incluindo o status epilético. Quando, a critério do médico, houver necessidade de redução da dose, descontinuação do tratamento ou substituição por uma terapia alternativa, isso deve ser feito gradualmente. No entanto, no caso de uma reação alérgica ou reação de hipersensibilidade, pode ser necessária a substituição rápida por uma terapia alternativa. Nesse caso, a terapia alternativa deve ser um medicamento antiepilético que não pertença à classe da hidantoína.

A depuração da Fenitoína tende a diminuir com o aumento da idade. Portanto, pacientes idosos podem precisar de doses mais baixas.

Gravidez e amamentação
Diversos relatos sugerem que o uso de medicamentos antiepilépticos por mulheres epilépticas pode levar a efeitos teratogênicos (que causa malformação durante a gestação) em crianças nascidas destas mulheres. A maioria dos casos está relacionada à fenitoína e ao fenobarbital, que são os medicamentos para tratar a convulsão mais comumente indicados pelos médicos.

Relatos informais ou menos sistemáticos sugerem uma possível associação similar com o uso de todos os medicamentos 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 (malformação) congênitas (ao nascimento).

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 (que acometem todo o corpo), devido à alta possibilidade de antecipação do estado de mal epiléptico acompanhado de hipóxia falta de oxigênio em um ou mais tecidos) e de risco de morte. 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. Por isso, recomenda-se um monitoramento frequente dos níveis plasmáticos de fenitoína em mulheres grávidas como guia para um ajuste posológico adequado. Contudo, após o parto, o paciente deverá verificar com seu médico a posologia a ser administrada.

Há um risco potencial de carcinogenicidade (câncer) após a exposição in útero à fenitoína. Casos de neoplasia em crianças foram reportados na literatura.

Má-formação congênita
Os dados disponíveis sugerem que a exposição no útero à Fenitoína está associada a um aumento da prevalência de malformações congênitas. Não foram confirmados padrões específicos de malformações congênitas. Dados epidemiológicos, em particular uma metanálise Cochrane (Weston et al, 2016) e um estudo de coorte do registro EURAP (Tomson et al. 2018) mostram uma prevalência de grandes malformações congênitas estimadas entre 5,38% e 6,4% após a exposição pré-natal ao fenitoína. O risco é 2 a 3 vezes maior do que para a população em geral.

Fls 4105
Proc. Nº 023/2023
Ass

As mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas dos riscos e benefícios do uso de fenitoína durante a gravidez. Mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos eficazes, sem interrupção durante toda a duração do tratamento com **Fenital®** e por 14 dias após a interrupção do tratamento com **Fenital®**.
Se uma mulher planeja a gravidez, devem ser feitos todos os esforços para mudar um tratamento alternativo apropriado antes da concepção e antes que a contracepção seja interrompida.

Se uma mulher engravidar, avalie cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento com **Fenital®** para a mulher e seu feto, e se o tratamento com **Fenital®** pode ser continuado ou precisa ser mudado para um tratamento alternativo apropriado.
Durante a gravidez, pode ocorrer um aumento na frequência de crises em uma grande proporção de pacientes devido a alterações na farmacocinética da Fenitoína. Recomenda-se o monitoramente frequente dos níveis plasmáticos de Fenitoína em mulheres grávidas com um guia para o ajuste posológico adequado. No entanto, após o parto, provavelmente será indicado retornar à dosagem original.

Converse com seu médico, caso tenha epilepsia e tenha suspeita de gravidez. O médico deve aconselhar você 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 que dependem da vitamina K em recém-nascidos cujas mães usaram fenitoína durante a gravidez. Esta condição pode ser prevenida através do uso de vitamina K pela mãe antes do parto, e pelo recém-nascido após o parto.

Embora a fenitoína seja excretada no leite materno, há baixo risco aos recém-nascidos, desde que os níveis de fenitoína na mãe sejam mantidos dentro da faixa terapêutica (dose indicada para o tratamento).
Informe o seu médico se você está amamentando.

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.

Lactação
A excreção de Fenitoína no leite materno pode causar efeitos no lactente;

Populações especiais

Pacientes idosos
Pacientes idosos podem requerer doses menores. Converse com o seu médico.
A depuração da Fenitoína tende a diminuir com o aumento da idade. Portanto, pacientes idosos podem exigir doses mais baixas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A fenitoína é extensivamente ligada às proteínas plasmáticas séricas e metabolizada pelas enzimas hepáticas CYP2C9, CYP2C19 do citocromo P450 e enzimas. Inibição do metabolismo pode produzir significante 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.

Fls 4106
Proc. Nº 023/2023
Ass

Eslicarbazepina, topiramato, cimetidina, omeprazol, estiripentol e fluoxetina podem levar a uma exposição elevada de fenitoína.

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 (do fígado)). Os níveis de metabólitos do ácido valpróico podem ser aumentados no caso de uso concomitante com a fenitoína. Portanto, se você estiver sendo tratado com estes dois fármacos você deve ser cuidadosamente monitorado para sinais de hiperamonemia (excesso de amônia no organismo).

Azapropazona: a azapropazona aumenta o risco de toxicidade uma vez que o uso concomitante aumenta a quantidade da fenitoína no sangue. Informe ao seu médico, caso você também faça uso do medicamento azapropazona. O uso da azapropazona deve ser evitado nos pacientes que recebem tratamento com a fenitoína.

Barbituratos: informe ao seu médico, caso você faça uso de barbiturato, visto que os pacientes tratados 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 (medicamentos que tratam a convulsão) como barbitúricos e fenitoína. Informe ao seu médico se está fazendo uso de beclamida.

Ciprofloxacino: quando coadministrado com a fenitoína, pode levar a uma diminuição da concentração dos níveis de fenitoína no sangue.

Cloranfenicol: informe ao seu médico, caso você faça uso do medicamento 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 (eliminação) do corticosteroide reduzindo sua eficácia. A eficácia terapêutica do agente corticosteroide deve ser monitorada; pode ser necessário um aumento na dose do corticosteroide da ordem de 2 vezes ou mais durante tratamento combinado com a fenitoína. Recomenda-se monitoramento periódico dos níveis de fenitoína uma vez que doses maiores de fenitoína também podem ser necessárias, considerando que o corticosteroide pode aumentar ou reduzir os níveis de fenitoína.

Delavirdina: o uso em associação de delavirdina e fenitoína não é recomendado devido à redução da quantidade no sangue da delavirdina observados nesta situação, em decorrência da indução do metabolismo da delavirdina.

Diltiazem: quando coadministrado com a fenitoína este medicamento pode aumentar a concentração de fenitoína no sangue. Recomenda-se que a concentração plasmática de fenitoína seja monitorada.

Dissulfiram: este fármaco inibe o metabolismo hepático (no fígado) da fenitoína. Caso você faça uso de dissulfiram e fenitoína, converse com seu médico, pois ele deverá monitorá-lo. 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. Portanto, informe ao seu médico, caso faça uso 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.
Converse com seu médico, caso você faça uso de fenilbutazona e fenitoína, o médico irá monitorá-lo quanto á sinais de intoxicação da fenitoína.

Fls 4107
Proc. Nº 023/2023
Ass

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 (quantidade no sangue) da fenitoína.

Imatinibe: o uso concomitante de imatinibe e fenitoína reduz as concentrações plasmáticas do imatinibe devido à indução do seu metabolismo. Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.

Irinotecano: o uso concomitante de irinotecano e fenitoína reduz a exposição ao irinotecano e ao seu metabólito ativo. Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.

Isoniazida: informe ao seu médico, caso faça uso de isoniazida e fenitoína. Os pacientes recebendo ambos os fármacos devem ser rigorosamente observados quanto aos sinais de toxicidade da fenitoína.

Lidocaína: a lidocaína e a fenitoína pertencem à classe dos antiarrítmicos IB (medicamentos usados para arritmia (descompasso dos batimentos do coração). O uso concomitante pode resultar em depressão cardíaca aditiva. Além disso, existem evidências de que a fenitoína possa estimular o metabolismo no fígado 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. Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.

Metotrexato: a administração concomitante de metotrexato e fenitoína reduz a eficácia da fenitoína devido à redução da sua absorção gástrica (no estômago). Além disso, há um aumento no risco de toxicidade do metotrexato. Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.

Posaconazol: a coadministração com a fenitoína pode resultar 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. Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.

Quetiapina: a coadministração de quetiapina e fenitoína reduz a eficácia da quetiapina. Pode ser necessário aumentar as doses de quetiapina para manter o controle dos sintomas psicóticos nos pacientes recebendo tratamento combinado. Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.

Salicilatos: altas doses de salicilatos podem aumentar a concentração da fenitoína livre (ativa) no plasma. Altas doses de salicilatos devem ser administradas com cautela a pacientes em tratamento com fenitoína, especialmente se os pacientes parecem propensos à intoxicação. Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.

Sulfonamidas: podem aumentar os riscos de toxicidade da fenitoína. Pode ser necessária uma redução na dose de fenitoína durante tratamento concomitante. Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.

Tacrolimo: quando estes fármacos são utilizados concomitantemente, os pacientes devem ser monitorados quanto à

Fls 4108
Proc. Nº 023/2023
Ass

redução das concentrações plasmáticas do tacrolimo e consequente redução de sua eficácia. Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.

Tipranavir: recomenda-se cautela quando a fenitoína for prescrita a pacientes que estejam recebendo tipranavir. Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.

Voriconazol: a fenitoína, quando administrada concomitantemente com o voriconazol, induz o metabolismo do voriconazol 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 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).
Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.

Erva de São João: o uso em associação com a fenitoína reduz a eficácia da fenitoína. 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. Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.

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 de fenitoína.

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.

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.
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?

Cuidados de armazenamento
Fenital® deve ser armazenado em sua embalagem original, e conservado à temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegida 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.

Fls 4109
Proc. Nº 023/2023
Ass

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?

Pacientes recebendo fenitoína devem ser alertados da importância de respeitarem estritamente o regime de dose prescrito.

POSOLOGIA

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 **O que devo saber antes de usar este medicamento?**).

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 **O que devo saber antes de usar este medicamento?**).

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 - 200 mg 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).

Fls 4110
Proc. Nº 023/2023
Ass

- **Estado de mal epiléptico:** dose de ataque de 10 – 15 mg/kg por via intravenosa (não exceder 1[illegible]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.

A eliminação da fenitoína tende a diminuir com o aumento da idade. Portanto, pacientes idosos podem requerer doses menores.

- **Hipoalbuminemia:** pacientes hipoalbuminêmicos (estado, cujo nível de albumina sérica está abaixo do normal) concentração de fenitoína sérica normal em pacientes não hipoalbuminêmicos = concentração de fenitoína sérica observada em pacientes hipoalbuminêmicos, dividido por 0,25 vezes a concentração de albumina mais 0,1.

- **Pacientes com doença hepática:** pode haver um aumento da concentração de fenitoína livre em pacientes com insuficiência hepática (redução da função do fígado); 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 (redução da função dos rins): 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.

Não há estudos dos efeitos de fenitoína sódica 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.

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

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

Caso esqueça de administrar uma dose, administre-a assim que possível. No entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, espere por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo (quando aplicável).

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.
Não interromper ou modificar o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

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

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Sistema hemopoiético (sangue): complicações hemopoiéticas (das células do sangue), algumas fatais, foram ocasionalmente relatadas em associação com o uso da fenitoína. Estas incluíram trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas sanguíneas), leucopenia, granulocitopenia, agranulocitose e pancitopenia com ou sem supressão da medula óssea. Embora tenham ocorrido macrocitose (aumento na quantidade de macrócitos no sangue) e anemia

Fls 4111
Proc. Nº 023/2023
Ass

megaloblástica (com aumento na quantidade de megaloblastos), estas condições respondem geralmente à terapia com ácido fólico.
Foram relatados casos de linfadenopatia incluindo hiperplasia de nódulo linfático benigna, pseudolinfoma, linfoma e doença de Hodgkin.

Sistema Imunológico: síndrome de hipersensibilidade (alergia ou intolerância) (no qual se pode incluir, mas não se limitar aos sintomas tais como artralgia (dor nas articulações), febre, disfunção hepática, linfadenopatia ou rash), lúpus eritematoso sistêmico (doença multissistêmica autoimune), anormalidades de imunoglobulinas (proteínas que atuam na proteção do organismo).

Distúrbios cognitivos: tais como comprometimento de memoria, amnésia, distúrbios de atenção e afasia (perturbação da formulação e compreensão da linguagem).

Sistema Cardiovascular: parada cardíaca (do coração) e periarterite nodosa (inflamação que leva à morte celular e ocorre principalmente nas artérias onde podem ocorrer dilatação e rompimentos das mesmas) foram relatadas com o tratamento oral de fenitoína. A rápida administração intravenosa de fenitoína pode resultar em hipotensão, bradicardia (diminuição da frequência cardíaca) e outras disritmias.

Sistema gastrintestinal: náusea (enjoo), vômitos, constipação (prisão de ventre), hepatite tóxica (inflamação do fígado) e dano hepático (do fígado) e hiperplasia gengival (aumento do número de células da gengiva).

Distúrbios hepatobiliares: hepatite tóxica e danos no fígado.

Sistema tegumentar (pele e tecido subcutâneo): manifestações dermatológicas algumas vezes acompanhadas de febre incluíram rash (erupções cutâneas) 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 (manifestação com bolhas na pele), esfoliativa (alteração da pele acompanhada de descamação) ou purpúrica (extravasamento de sangue para fora dos capilares da pele ou mucosa formando manchas roxas), lúpus eritematoso (doença multissistêmica auto-imune), Síndrome de Stevens-Jonhson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e grandes áreas do corpo) e necrólise epidérmica tóxica (quadro grave com erupção generalizada na pele, bolhas rasas extensas e áreas de necrose) (vide **O que devo saber antes de usar este medicamento?**) e DRESS (Reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos, também conhecida como síndrome da hipersensibilidade induzida por droga). (vide **O que devo saber antes de usar este medicamento?**).

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 (movimento não controlado, rápido e repetitivo do globo ocular), ataxia (falta de coordenação dos movimentos e equilíbrio), dificuldade na fala, redução na coordenação e confusão mental. Foram também observadas vertigem (tontura), insônia (dificuldade para dormir), nervosismo transitório, contração da musculatura e cefaleia (dor de cabeça). Foram também relatados raros casos de discinesia (movimentos sem controle e anormais do corpo) induzida por fenitoína, incluindo coreia (movimentos de convulsão), distonia (contrações sem controle dos músculos), tremor e asterixe (movimentos anormais que afetam principalmente as extremidades, tronco ou mandíbula), similares àqueles induzidos pela fenotiazina e outros fármacos neurolépticos.

Polineuropatia periférica (doença dos nervos periféricos múltiplos simultaneamente), predominantemente sensorial foi observada nos pacientes recebendo tratamento a longo prazo com a fenitoína.

Sistema do tecido conectivo e musculoesquelético: acentuação das características faciais, aumento dos lábios, hiperplasia gengival, hipertricose (crescimento excessivo de pelo em locais inadequados, como nas extremidades, cabeça e costas) e doença de Peyronie (caracterizada por endurecimento do pênis que pode causar uma deformidade dolorosa). Edema, descoloração e dor que ocorrem no local da injeção (descrito como "Síndrome da luva roxa") (vide **Como devo usar este medicamento?** e **O que devo saber antes de usar este medicamento?**).
Osteopenia (fraqueza dos ossos, mas não tão intensa quanto a osteoporose), osteoporose (doença caracterizada por fragilidade dos ossos), fraturas e diminuição da densidade mineral óssea, em pacientes em tratamento de longo prazo

Fls 4112
Proc. Nº 023/2023
Ass

com **Fenital®**.

A incidência dos eventos adversos tende 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 (movimento involuntários dos olhos), vertigem (tontura), prurido (coceira), parestesia (sensações como ardor, formigamento e coceira, percebidos na pele), cefaleia, sonolência e ataxia (falta de coordenação dos movimentos). 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.

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?

Sinais e Sintomas

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 (dificuldade de articular as palavras). Outros sinais são: tremor, hiperreflexia (síndrome associada com danos à medula espinal), letargia (estado geral de lentidão, desatenção ou desinteresse), fala arrastada, náuseas, vômitos. O paciente pode tornar-se comatoso (em estado de coma) e hipotensivo (pressão baixa). 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. Diversas manifestações clínicas podem acontecer dependendo das concentrações de fenitoína no sangue. Entre elas temos o nistagmo, a ataxia, a disartria (dificuldade em falar) e letargia (lentidão). Caso qualquer manifestação dessas apareçam, o médico deverá ser comunicado.

Tratamento

O tratamento não é específico já que não existe um antídoto conhecido.

O funcionamento adequado dos sistemas respiratório e circulatório deve ser cuidadosamente monitorado e, se necessário, deverão ser instituídas medidas de suporte adequadas.

Se o reflexo de vômito estiver ausente, as vias aéreas devem ser mantidas desobstruídas. Pode ser necessário o uso de oxigênio, vasopressores e ventilação assistida para depressões do SNC, respiratória e cardiovascular.

Fls 4113
Proc. Nº 023/2023
Ass

Finalmente, pode-se considerar o uso da hemodiálise uma vez que a fenitoína não é completamente ligada às proteínas plasmáticas (do sangue).
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 uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

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

R_0015_02

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 4114
Proc. Nº 025/2023
Ass

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
25/03/2021		10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Bula profissional 9. Reações adversas	VPS	Solução injetável 50 mg/mL
09/12/2019	3394800/19-3	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Bula Paciente 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? Bula profissional 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas 10. Superdose	VP / VPS	Solução injetável 50 mg/mL
19/08/2019	2010765/19-0	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Bula Paciente I- Identificação do medicamento 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? Bula profissional I- Identificação do medicamento 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VP / VPS	Solução injetável 50 mg/mL
08/03/2019	0208435/19-0	10450 – SIMILAR– Notificação de	29/06/2018	0538536/18-9	Substituição Maior de Equipamento	08/10/2018	Bula Paciente 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP / VPS	Solução injetável 50 mg/mL

Fls 4115
Proc. Nº 023/2023
Ass

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/06/2018	0538590/18-3	Alteração Maior do Processo de Produção		Bula profissional 7.Cuidados de Armazenamento do Medcamento		
21/07/2017	1520146/17-5	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Bula paciente 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? Bula profissional 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosa	VP / VPS	Solução injetável 50 mg/mL
30/01/2017	0160312/17-4	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/07/2016	2076041/16-8	SIMILAR – Alteração de local de fabricação do medicamento de liberação convencional sem prazo de análise	31/01/2017	III- Dizeres legais	VP / VPS	Solução injetável 50 mg/mL
28/11/2016	2528917/16-9	10756 – SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	-----	-----	-----	-----	I- Identificação do medicamento	VP / VPS	Solução injetável 50 mg/mL
27/09/2016	2329525/16-2	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Bula paciente 3- Quando não devo usar este medicamento? Bula profissional 4- Contraindicações	VP / VPS	Solução injetável 50 mg/mL
04/07/2016	2026151/16-9	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Bula 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 profissional 3- Características Farmacológicas 6- Interação medicamentosa 8- Posologia e modo de usar 9- Reações adversas	VP / VPS	Solução injetável 50 mg/mL

Fls 4116
Proc. Nº 023/2023
Ass

20/01/2015	0050480/15-7	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	8- Posologia e modo de usar	VPS	Solução injetável 50 mg/mL
05/11/2014	0996716/14-8	10457 – SIMILAR– Notificação de Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Hidantal® (Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 25/06/2014.	VP / VPS	Solução injetável 50 mg/mL
31/10/2014	0981646/14-1	10457 – SIMILAR– Notificação de Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Hidantal® (Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 25/06/2014.	VP / VPS	Solução injetável 50 mg/mL

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 4117
Proc. Nº 023/2023
Ass

COMPAZ®
(diazepam)

Comprimidos
5 mg e 10 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PACIENTE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 4118
Proc. Nº 023/2023
Ass

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Compaz®
diazepam

Ansiolítico e Miorrelaxante

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES
Embalagens contendo 200 comprimidos de 5 ou 10 mg.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de 5 mg contém:
diazepam ..... 5 mg
excipiente q.s.p..... 1 comprimido
Excipientes: amido, lactose monoidratada, corante amarelo crepúsculo nº 6, corante amarelo laca nº 10 e estearato de magnésio.

Cada comprimido de 10 mg contém:
diazepam ..... 10 mg
excipiente q.s.p. ..... 1 comprimido
Excipientes: amido, lactose monoidratada e estearato de magnésio.

II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE
Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações a seguir. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, por favor, informe ao seu médico.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Compaz® (diazepam) é 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.
Compaz® 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, debilitantes ou para dores extremas.
Compaz® só deve ser utilizado quando prescrito por seu médico.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
O **Compaz®** pertence a um grupo de medicamentos chamado benzodiazepínicos. Sua substância ativa é o diazepam. O diazepam é um sedativo, exerce efeito contra ansiedade e convulsões e é relaxante muscular.
A ação do produto se faz sentir após cerca de 20 minutos de sua administração. Somente o médico sabe a dose ideal de diazepam para o seu caso. Siga as suas recomendações. Não mude as doses por conta própria.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Você não deve tomar diazepam se for alérgico a diazepam ou a qualquer componente da fórmula do produto.
O diazepam não deve ser administrado se você tiver hipersensibilidade (alergia) aos benzodiazepínicos. Deve-se evitar o uso se você tiver glaucoma de ângulo agudo (aumento da pressão intraocular).
Aconselha-se precaução especial ao se administrar diazepam se você tiver miastenia *gravis* (doença que causa fraqueza e fadiga muscular), por causa do relaxamento muscular preexistente.
O diazepam deve ser evitado se você tiver insuficiência grave dos pulmões ou do fígado, pois os benzodiazepínicos podem levar à ocorrência de encefalopatia hepática (mau funcionamento do cérebro devido a problemas no fígado) e síndrome da apneia do sono (paradas respiratórias durante o sono).

Fls 4119
Proc. Nº 023/2023
Ass

Os benzodiazepínicos não são recomendados como tratamento primário de doença psicótica.
Benzodiazepínicos não devem ser usados sozinhos para tratar depressão ou ansiedade associada à depressão, pois pode ocorrer suicídio desses pacientes.

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

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Uso concomitante de álcool/depressores SNC:
O uso concomitante de diazepam com álcool e/ou depressores do sistema nervoso central (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 (vide item "Principais Interações medicamentosas" e "O que devo fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indiciada deste medicamento?").

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 sistema nervoso central (SNC), incluindo álcool. Uma exceção à dependência de álcool é o gerenciamento das reações agudas de retirada.

Insuficiência hepática (mau funcionamento do fígado): os benzodiazepínicos podem contribuir para a ocorrência de episódios de encefalopatia hepática (mau funcionamento do cérebro, devido a problemas no fígado) em pacientes com insuficiência hepática grave. Deve-se ter especial cuidado ao administrar diazepam em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (vide item "Quando não devo usar este medicamento?").

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 ocorre, deve-se descontinuar o uso do medicamento. Esses efeitos são mais prováveis em crianças e idosos.

Amnésia: os benzodiazepínicos podem induzir a amnésia anterógrada (incapacidade de reter fatos novos na memória após a ingestão do benzodiazepínico). Esta pode ocorrer com o uso de doses terapêuticas, com aumento do risco em doses maiores. Esses efeitos podem estar associados com comportamento inapropriado.

Tolerância: pode ocorrer alguma redução na resposta aos efeitos, após uso repetido de diazepam por período prolongado.

Intolerância à 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 seu médico, pois **Compaz®** possui lactose em sua composição.

Este medicamento contém LACTOSE.

Abuso e dependência
Dependência: o uso de benzodiazepínicos e similares pode levar ao desenvolvimento de dependência física ou psicológica (vide item "Quais males este medicamento pode me causar?"). O risco de dependência aumenta com a dose e duração do tratamento. É maior também nos pacientes com história de abuso de drogas e/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.

Abstinência: quando ocorre dependência física, a retirada abrupta do tratamento será acompanhada de sintomas de abstinência. Podem ocorrer dor de cabeça, diarreia, dores musculares, ansiedade extrema, tensão, inquietude, confusão e irritabilidade. Em casos graves, podem ocorrer sintomas como despersonalização, desrealização, aumento da sensibilidade auditiva, dormência e sensibilidade nas extremidades, hipersensibilidade à luz, a barulho e a contato físico, alucinações ou convulsões.

Fls 4120
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ansiedade de rebote: pode ocorrer uma síndrome transitória com os mesmos sintomas que levaram ao tratamento com diazepam, que pode ser acompanhada de outras reações, incluindo alterações de humor, ansiedade, distúrbio do sono e inquietude. Isso pode acontecer com a descontinuação do tratamento. Como o risco de abstinência e rebote é maior quando a descontinuação do tratamento é abrupta, é recomendado que a dosagem seja reduzida gradualmente.

Populações especiais
Pacientes idosos
Se você tem mais de 60 anos, sua sensibilidade ao diazepam é maior que a de pessoas mais jovens. É possível que seu médico tenha receitado uma dose menor e tenha solicitado a você que observe como reage ao tratamento. Assegure-se de que você está seguindo essas instruções.

Pacientes com 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.

Gravidez e amamentação
Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica. Informe o seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.
Informe o seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe o seu médico se você está amamentando. O diazepam passa para o leite materno, podendo causar sonolência e prejudicar a sucção da criança.

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

Durante o tratamento com diazepam, o paciente não deve dirigir veículo ou operar máquinas, pois a sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas. Sedação, amnésia, diminuição da concentração e alteração da função muscular podem afetar negativamente a habilidade para dirigir veículo ou operar máquinas. Antes de administrar diazepam, você deve ser avisado para não conduzir veículos 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.

Até o momento, não há informações de que diazepam possa causar *doping*. Em caso de dúvida, consulte o seu médico.

Principais interações medicamentosas
Não tome bebidas alcoólicas enquanto estiver em tratamento com diazepam. O álcool intensifica o efeito de diazepam, e isso pode ser prejudicial. Não use e não misture remédios por conta própria.

O diazepam pode influenciar ou sofrer influência de outros medicamentos, quando são administrados ao mesmo tempo, incluindo: suco de toranja; antifúngicos ou antibióticos; medicamentos para o tratamento de doenças do sistema nervoso, incluindo tranquilizantes, sedativos, medicamentos para dormir, medicamentos contra convulsões, entre outros; anticoncepcionais hormonais; medicamentos para o tratamento de doenças do estômago; medicamentos para o tratamento de doenças cardíacas; entre outros.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Fls 4121
Proc. Nº 023/2023
Ass

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?
Este medicamento deve ser mantido em sua embalagem original e conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Protegido da luz e umidade.

O prazo de validade é de 36 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.

Os comprimidos de diazepam possuem formato circular, com sulco, com logotipo, medindo 7,00 mm de diâmetro. Os comprimidos de 5 mg são de cor amarela e os de 10 mg são de cor branca.

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. 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 de crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Os comprimidos devem ser tomados com um pouco de líquido (não alcoólico).

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.
As doses orais usuais para adultos se iniciam com 5 – 10 mg. Dependendo da gravidade dos sintomas, o médico poderá recomendar doses de 5 - 20 mg/dia. Normalmente cada dose oral para adultos não deve ser superior a 10 mg.

Os comprimidos podem ser divididos em partes iguais para facilitar a dosagem.

Duração do tratamento
A duração do tratamento deve ser a menor possível (vide item "Abuso e dependência"). Você deve ser reavaliado regularmente quanto à necessidade de se continuar o tratamento, especialmente no paciente assintomático. O tratamento não deve exceder 2 - 3 meses, incluindo o período de retirada progressiva. A extensão além desse limite poderá ser feita após reavaliação da situação.

O seu médico deverá informá-lo sobre a duração do tratamento, limitado ao período de tratamento ao menor tempo possível e explicará como a dose será progressivamente reduzida. Além disso, é importante que você saiba sobre a possibilidade do fenômeno de rebote (reaparecimento temporário dos sintomas), para minimizar a ansiedade sobre tais sintomas, caso eles ocorram, durante a retirada do medicamento. Existem evidências de que, no caso de benzodiazepínicos com efeito de curta duração, o fenômeno de retirada pode se manifestar no intervalo entre as doses, especialmente quando as doses são altas. No caso de benzodiazepínicos com efeito de longa duração, como diazepam, é importante prevenir quando se trocar para um benzodiazepínico com efeito de curta duração, pois podem ocorrer sintomas de abstinência.

Instruções posológicas especiais
Idosos: pacientes idosos devem receber doses menores (vide item "O que devo saber antes de usar este medicamento?"). 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.

Distúrbios do funcionamento do fígado: pacientes com distúrbios graves do funcionamento do fígado não devem ser tratados com diazepam. Em pacientes com distúrbios leve a moderado, a menor dose possível deve ser administrada.

O seu médico sabe o momento ideal para suspender o tratamento. Entretanto, lembre-se de que diazepam não deve ser tomado indefinidamente.

Fls 4122
Proc. Nº 023/2023
Ass

Se você toma diazepam em altas doses e interrompe o tratamento de repente, seu organismo pode reagir. Assim, após dois a três dias sem qualquer problema, alguns dos sintomas que o incomodavam podem reaparecer espontaneamente.
Não volte a tomar diazepam. Essa reação, da mesma maneira que surgiu, desaparece em dois ou três dias.
Para evitar esse tipo de reação, seu médico pode recomendar que você reduza a dose regularmente, durante vários dias, antes de suspender o tratamento.
Um novo período de tratamento com diazepam pode ser iniciado a qualquer momento, desde que por indicação médica.

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?
Você sempre deve tomar a medicação nos dias e horários que o seu médico orientou. Se por algum motivo você se esquecer de tomar diazepam e for próximo ao horário da sua próxima dose, não tome a dose perdida. Tome apenas a próxima dose. Caso contrário, tome a dose esquecida assim que perceber e continue com a próxima dose normalmente, como recomendado. Não tente recuperar a dose perdida, tomando mais de uma dose por vez.

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?
Informe o seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.
Os efeitos colaterais mais comuns são: cansaço, sonolência e relaxamento muscular; habitualmente relacionados com a dose administrada e no início do tratamento. Geralmente desaparecem com a administração prolongada.

Distúrbios do sistema nervoso: ataxia (desequilíbrio), disartria (dificuldade para falar), fala enrolada, dor de cabeça, tremores, tontura, diminuição do estado de alerta. Amnésia anterógrada (esquecimento de fatos recentes a partir da tomada do medicamento) pode ocorrer com doses terapêuticas, sendo que o risco aumenta com doses maiores. Efeitos amnésicos (perda de memória) 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. 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, 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 (vide item "Abuso e dependência"). Tem sido relatado abuso de benzodiazepínicos em usuários de múltiplas drogas (vide item "Abuso e dependência").

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 de outros órgãos e sistemas: náuseas, boca seca ou hipersalivação (aumento da saliva), constipação e outros distúrbios gastrointestinais, diplopia (visão dupla), visão turva, hipotensão (pressão baixa), depressão circulatória. Incontinência ou retenção urinária, reações cutâneas, vertigem, insuficiência cardíaca (incluindo parada cardíaca), depressão respiratória (incluindo insuficiência respiratória). Icterícia (coloração amarelada da pele e da parte branca dos olhos): muito raramente.

Alterações em exames: frequência cardíaca irregular, aumento da fosfatase alcalina sanguínea. Transaminases aumentadas (exames da função do fígado): muito raramente.

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.

Fls 4123
Proc. Nº 023/2023
Ass

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Sintomas

A superdose de benzodiazepínicos, em geral, se manifesta por depressão do sistema nervoso central, em graus variáveis, desde sonolência, ataxia (falta de coordenação motora), disartria (dificuldades na fala) e nistagmo (movimentos anormais dos olhos). Coma, hipotensão (pressão baixa), depressão cardiorrespiratória, apneia e diminuição dos reflexos podem ocorrer, mas são clinicamente tratáveis e reversíveis se diazepam tiver sido ingerido sozinho. Se ocorrer coma, 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.

Conduta

Os sinais vitais devem ser monitorados, e medidas de suporte devem ser instituídas pelo médico. Em particular, você pode necessitar de tratamento sintomático dos efeitos cardiorrespiratórios ou efeitos do sistema nervoso central. A absorção posterior deve ser prevenida utilizando-se um método apropriado, por exemplo, tratamento em uma a duas horas com carvão ativado. Se for utilizado o 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.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS nº 1.0298.0008

Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP
CNPJ 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.

CRISTALIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 4124
Proc. Nº 023/2023
Ass

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
12/01/2023	Pendente	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Bula Paciente: 2.Como este medicamento funciona? 4.O que devo saber antes de usar este medicamento? 6.Como devo usar este medicamento? Bula Profissional: 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar	VP/VPS	Embalagens contendo 200 comprimidos de 5 ou 10 mg.
							Bula Paciente: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?		
20/06/2022	4314651/22-9	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? Bula Profissional: 3.Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VP/VPS	Embalagens contendo 200 comprimidos de 5 ou 10 mg.
17/01/2022	0217312/22-5	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Bula Paciente: 2- Como este medicamento funciona? 4 - O que devo saber antes de usar este medicamento? Bula Profissional: 8 - Posologia e modo de usar	VP/VPS	200 comprimidos de 5 ou 10mg
14/06/2021	2298821/21-6	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Bula Profissional: 5 - Advertências e precauções 9 - Reações adversas	VPS	200 comprimidos de 5 ou 10mg
05/04/2021	1299677/21-7	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Bula Profissional: 9 – Reações Adversas	VPS	Comprimidos de 5 mg e 10 mg
14/09/2017	1957131/17-3	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Bula Paciente: 3 - Quando não devo usar este medicamento? 4 - O que devo saber antes de usar este medicamento? 6 - Como devo usar este medicamento? 8 -Quais os males que este medicamento pode me causar? 9 - O que fazer se alguém [redacted] uma quantidade maior do que a indicada d[redacted] medicamento?	VP/VPS	Comprimidos de 5 mg e 10 mg

Fls 4125
Proc. Nº 023/2023
Ass

							Bula Profissional: 3 - Características farmacológicas 4 - Contraindicações 5 - Advertências e precauções 6 - Interações medicamentosas 8 - Posologia e modo de usar		
04/07/2016	2024189/16-5	10756 – SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	-----	-----	-----	-----	Bula paciente e profissional I - Identificação do medicamento	VP/VPS	Comprimidos de 5 mg e 10 mg
21/11/2014	1052353/14-7	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Bula Paciente e Profissional: Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Valium (Roche), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 30/05/2014.	VP/VPS	Comprimidos de 5 mg e 10 mg

Fls 4126
Proc. Nº 023/2023
Ass

Compaz®
(diazepam)

Solução injetável 5 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PACIENTE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 4127
Proc. Nº 023/2023
Ass

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Compaz®
diazepam

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Solução injetável de 5 mg/mL em embalagens contendo 50 ampolas de 2 mL.

USO INTRAVENOSO/INTRAMUSCULAR (IV/IM)

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução injetável contém:
diazepam.....5 mg
veículo estéril q.s.p.....1 mL
Excipientes: álcool benzílico, propilenoglicol e água para injetáveis. Contém: ácido cloridrico e/ou hidróxido de sódio q.s.p. pH).

II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Este medicamento é indicado no tratamento da ansiedade, estados epiléticos e convulsivos. No tratamento da insônia, como relaxante muscular e em medicação pré-anestésica.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
O diazepam possui propriedades ansiolíticas (diminui a ansiedade), sedativa (relaxamento e sono), miorrelaxantes (relaxante muscular), anticonvulsivantes (tratamento e/ou prevenção da convulsão) e efeitos amnésicos (perda temporária de memória).

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
O diazepam não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade (alergia) aos benzodiazepínicos (classe de medicamentos) ou a qualquer um dos produtos que compõe este medicamento, e a pacientes dependentes de outras drogas, inclusive álcool, exceto neste último caso, quando utilizado para o tratamento dos sintomas agudos de abstinência (privação). Evitar o uso em pacientes que apresentem glaucoma de ângulo estreito (aumento da pressão intraocular). Deve ser evitado por pacientes com insuficiência respiratória grave e síndrome da apneia do sono (pausas na respiração durante o sono).
O diazepam deve ser utilizado com precaução por pacientes portadores de *miastenia gravis* (doença muscular inflamatória) devido ao relaxamento muscular preexistente.

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

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Quando existe insuficiência cardiorrespiratória deve-se ter em mente que sedativos como o diazepam podem acentuar a depressão respiratória (dificuldade em respirar). Entretanto, o efeito sedativo (calmante) pode, ao contrário, ter efeito benéfico ao reduzir o esforço respiratório de certos pacientes. Na hipercapnia (aumento de gás carbônico no sangue) severa crônica, o diazepam só deve ser administrado caso os benefícios potenciais superem os riscos.
Devem ser adotados cuidados extremos ao se administrar diazepam injetável, em especial por via IV, a pacientes idosos, pacientes com doenças muito graves e aqueles com reserva pulmonar limitada, pois existe a possibilidade de ocorrer apneia (pausa na respiração) e/ou parada cardíaca. O uso concomitante de barbituratos, álcool ou outros agentes depressores do sistema nervoso central, aumenta a depressão com consequente risco aumentado da ocorrência de apneia. Pacientes idosos ou debilitados devem usar doses menores.
Devem ser observadas as precauções usuais no caso de pacientes com comprometimento das funções renal e hepática. O diazepam está também associado a um fenômeno de dependência física e psíquica que aumenta com a dose e duração do tratamento. Este fenômeno pode resultar numa intensificação da insônia e da ansiedade no caso de haver uma parada brusca da medicação.
O diazepam não deve ser usado isoladamente no tratamento da depressão ou da ansiedade associada à depressão porque pode desencadear o suicídio.

Fls 4128
Proc. Nº 023/2023
Ass

Dependência
Pode ocorrer dependência quando da terapia com benzodiazepínicos (por ex.: diazepam). O risco é mais evidente em pacientes sob uso prolongado, em altas dosagens e particularmente em pacientes predispostos, com história de alcoolismo, abuso de drogas, forte personalidade ou outros distúrbios psiquiátricos graves. No sentido de minimizar o risco de dependência, os benzodiazepínicos só devem ser prescritos após cuidadosa avaliação quanto à indicação e devem ser administrados por período de tempo mais curto possível. A continuação do tratamento, quando necessária, deve ser acompanhada bem de perto. A duração prolongada do tratamento só se justifica após cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios.

Abstinência
O início dos sintomas de abstinência (privação) é variável, durando poucas horas a uma semana ou mais. Nos casos menos graves, os sintomas da abstinência podem restringir-se a tremor, agitação, insônia, ansiedade, cefaleia (dor de cabeça) e dificuldade de concentração. Entretanto, podem ocorrer outros sintomas de abstinência, tais como sudorese (suor), espasmos musculares (contração involuntária dos músculos) e abdominal, alterações na percepção e, mais raramente delírio e convulsões. Na ocorrência de sintomas de abstinência, é necessário um acompanhamento médico bem próximo e apoio para o paciente. A interrupção abrupta deve ser evitada e deve ser adotado um esquema de retirada gradual.

Gravidez e amamentação
O diazepam e seus metabólitos atravessam a barreira placentária e atingem o leite materno. A administração contínua de benzodiazepínicos durante a gravidez pode originar hipotensão (redução da pressão arterial), diminuição da função respiratória e hipotermia (baixa temperatura corporal) no recém-nascido. Sintomas de abstinência em recém-nascidos têm sido ocasionalmente relatados com o uso de benzodiazepínicos. Cuidados especiais devem ser observados quando o diazepam é utilizado durante o trabalho de parto, quando altas doses podem provocar irregularidades no trabalho cardíaco do feto e hipotonia, dificuldade de sucção, hipotermia no neonato. Antes da decisão de administrar diazepam durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre – como deveria ocorrer sempre com outras drogas – os possíveis riscos para o feto devem ser comparados com os benefícios terapêuticos esperados para a mãe.

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

Pediatria
Deve-se lembrar que o sistema enzimático envolvido no metabolismo da droga não está totalmente desenvolvido no recém-nascido (especialmente em prematuros). O álcool benzílico, presente na fórmula do produto, pode provocar lesões irreversíveis no recém-nascido, principalmente em prematuros. Por isso, para estes pacientes, o diazepam injetável só pode ser usado caso não estejam disponíveis alternativas terapêuticas.

Idosos
A eliminação pode ser prolongada nos idosos, e consequentemente, a concentração plasmática pode demorar a atingir o estado de equilíbrio dinâmico (*steady state*).
Devem ser adotados cuidados extremos ao se administrar diazepam injetável a idosos, em especial por via IV, pois existe a possibilidade de ocorrer apneia e/ou parada cardíaca.

Interações medicamentosas
Tem sido descrito que a administração concomitante de cimetidina (mas não ranitidina) retarda o *clearance* (depuração) do diazepam. Existem igualmente estudos mostrando que a disponibilidade metabólica da fenitoína é afetada pelo diazepam. Por outro lado, não existem interferências com os antidiabéticos, anticoagulantes e diuréticos comumente utilizados. Se o diazepam é usado concomitantemente com outros medicamentos de ação central, tais como: neurolépticos, tranquilizantes, antidepressivos, hipnóticos, anticonvulsivantes, analgésicos e anestésicos, os efeitos destes medicamentos podem potencializar ou serem potencializados pelo diazepam. O uso simultâneo com levodopa pode diminuir o efeito terapêutico da levodopa.

Interferência em exames laboratoriais
Pode ocorrer elevação das transaminases e da fosfatase alcalina.

Interferência na capacidade de dirigir e operar máquinas

Os pacientes, particularmente os motoristas e as pessoas que operam máquinas, devem estar atentos aos riscos de sonolência e tontura associados com esta medicação.

Fls 4129
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

Outras interações
Este medicamento não deve ser consumido concomitantemente com bebidas alcoólicas, pois pode aumentar os efeitos indesejáveis do medicamento e do álcool.

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 sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C). Protegido da luz.
O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

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

Aspecto físico: solução límpida, incolor a amarelada, essencialmente livre de partículas visíveis.

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?
Para se obter efeito ótimo, a posologia deve ser individualizada. As doses usuais diárias recomendadas a seguir preenchem as necessidades da maioria dos pacientes, embora existam casos que necessitem de doses mais elevadas.
As doses parenterais recomendadas para adultos e adolescentes variam de 2 a 20 mg IM ou IV, dependendo do peso corporal, indicação e gravidade dos sintomas. Em algumas indicações (tétano, por exemplo) podem ser necessárias doses mais elevadas.
A administração intravenosa de diazepam deve ser lenta (0,5 a 1 mL/minuto), pois a administração excessivamente rápida pode provocar apneia; instrumental de reanimação deve estar disponível para qualquer eventualidade.

Instruções posológicas especiais
Anestesiologia
- Pré-medicação: 10 a 20 mg IM (crianças: 0,1 a 0,2 mg/kg), uma hora antes da indução anestésica;
- Indução anestésica: 0,2 a 0,5 mg/kg IV;
- Sedação basal antes de procedimentos terapêuticos, diagnósticos ou intervenções: 10 a 30 mg IV (crianças: 0,1 a 0,2 mg/kg);

O melhor método para adaptar a posologia às necessidades de cada paciente consiste em se administrar uma dose inicial de 5 mg (1 mL), ou 0,1 mg/kg, e doses subsequentes de 2,5 mg a cada 30 segundos (ou 0,05 mg/kg) até que haja oclusão palpebral.

Ginecologia e obstetrícia
Eclampsia: durante a crise convulsiva: 10 a 20 mg IV; doses adicionais segundo as necessidades, por via IV ou gota/gota (até 100 mg/24 horas).
Tétano: 0,1 a 0,3 mg/kg IV a intervalos de 1 a 4 horas ou gota/gota (3 a 4 mg/kg/24 horas); simultaneamente a mesma dose pode ser administrada por sonda nasogástrica.
Estado de mal epiléptico: 0,15 a 0,25 mg/kg IV (eventualmente gota/gota). Repetir, se necessário, após 10 a 15 minutos. Dose máxima: 3 mg/kg/24 horas.
Estados de excitação: ansiedade aguda, agitação motora, *delirium tremens*: dose inicial de 0,1 a 0,2 mg/kg IV. Repetir a intervalos de 8 horas até o desaparecimento dos sintomas agudos; a seguir, prosseguir o tratamento por via oral.
Atenção: administrar a solução injetável de diazepam separadamente, pois ela é incompatível com as soluções aquosas de outros medicamentos (precipitação do princípio ativo).

Fls 4130
Proc. Nº 023/2023
Ass

Perfusão: o diazepam permanece estável em solução de glicose a 5% ou 10% ou em solução isotônica de cloreto de sódio, desde que se misture rapidamente o conteúdo das ampolas (máximo 4 mL) ao volume total de solução (mínimo 250 mL), utilizando a mistura após o preparo.

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?
Como este é um medicamento de uso restrito a hospitais, o plano de tratamento é definido pelo médico que acompanha o caso. Se você não receber uma dose deste medicamento, o médico deverá redefinir a programação do tratamento.

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

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): cansaço, sonolência e relaxamento muscular; em geral, estão relacionados com a dose administrada.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): confusão mental, amnésia anterógrada (perda de memória passada), depressão, diplopia (visão dupla), disartria (articulação imperfeita da palavra), cefaleia (dor de cabeça), hipotensão (diminuição da pressão arterial), variações nos batimentos do pulso, depressão circulatória, parada cardíaca, incontinência urinária, aumento ou diminuição da libido, náusea, secura da boca ou hipersalivação, *rash* cutâneo (coloração avermelhada na pele, urticária), fala enrolada, tremor, retenção urinária, tonteira e distúrbios de acomodação visual.

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): elevação das transaminases e da fosfatase alcalina assim como ictericia. Têm sido descritas reações paradoxais tais como: excitação aguda, ansiedade, distúrbios do sono e alucinações. Quando estes últimos ocorrem, o tratamento com diazepam deve ser interrompido.

Particularmente após administração intravenosa rápida, podem ocorrer: trombose venosa, flebite, irritação local, edema ou, menos frequentemente, alterações vasculares.

Veias de pequeno calibre não devem ser escolhidas para a administração, devendo-se evitar principalmente a administração intra-arterial e o extravasamento do medicamento.
A administração intramuscular pode ocasionar dor local, acompanhada, em alguns casos, de eritema na região da aplicação; é relativamente comum hipersensibilidade dolorosa.

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?
Os sintomas de superdosagem manifestam-se por extrema intensificação dos efeitos do produto como: sedação, relaxamento muscular, sono profundo ou excitação paradoxal. Na maioria dos casos é necessária apenas observação dos sinais vitais ou reversão pelo antagonista flumazenil.
Intoxicações graves podem levar ao coma, arreflexia, depressão cardiorrespiratória e apneia exigindo tratamento apropriado (ventilação, suporte cardiovascular). Nos casos de intoxicações graves por quaisquer benzodiazepínicos (com coma ou sedação grave) recomenda-se o uso do antagonista específico, o flumazenil, na dose inicial de 0,3 mg IV, com incrementos de 0,3 mg a intervalos de 60 segundos, até reversão do coma. No caso dos benzodiazepínicos de meia-vida longa pode haver recidiva da sedação, portanto, recomenda-se o uso de flumazenil por infusão intravenosa de 0,1 a 0,4 mg/hora, gota a gota, em glicose a 5% ou cloreto de sódio 0,9%, juntamente com os demais processos de reanimação, desde que o flumazenil não reverta a depressão respiratória. Nas intoxicações mistas, o flumazenil também pode ser usado para diagnóstico.

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

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 4131
Proc. Nº 023/2023
Ass

DIZERES LEGAIS

MS nº 1.0298.0008

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

Registrado por:
CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP
CNPJ nº 44.734.671/0001-51 – Indústria Brasileira

Fabricado por:
CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Avenida Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo - SP
CNPJ nº 44.734.671/0008-28 – Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS

R_0008_00

Fls 4132
Proc. Nº 023/2023
Ass

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
21/03/2022	Pendente	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Bula Paciente 3. Quando não devo usar este medicamento? Dizeres legais Bula Profissional: 4 – Contraindicações 9 - Reações Adversas Dizeres legais	VP/VPS	Solução injetável 5 mg/mL
05/04/2021	1299677/21-7	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	9 – Reações Adversas	VPS	Solução injetável 5 mg/mL
04/07/2016	2024189/16-5	10756 – SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	-----	-----	-----	-----	Bula Paciente e Profissional: I- Identificação do medicamento	VP/VPS	Solução injetável 5 mg/mL
21/11/2014	1052353/14-7	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Bula Paciente e Profissional: Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Diazepam (União Química), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 03/10/2014.	VP/VPS	Solução injetável 5 mg/mL

hipolabor
Fls 4133
Proc. Nº 023/2023
Ass

cloridrato de tramadol

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

50 mg/mL

hipolabor
Fls 4134
Proc. Nº 023/2023
Ass

cloridrato de tramadol
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

NOME GENÉRICO:
cloridrato de tramadol

FORMA FARMACÊUTICA:
Solução Injetável

APRESENTAÇÕES:
50 mg/mL - Caixa contendo 100 ampolas de 1 mL
50 mg/mL - Caixa contendo 100 ampolas de 2 mL

USO INTRAVENOSO, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 01 ANO DE IDADE

COMPOSIÇÃO:
Cada mL de solução injetável contém:

cloridrato de tramadol	50 mg	100 mg
Veículo q.s.p	1 mL	2 mL

(acetato de sódio tri-hidratado, ácido clorídrico, água para injetáveis)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
O cloridrato de tramadol solução injetável é indicado para o alívio da dor de intensidade moderada a grave.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
O cloridrato de tramadol é um analgésico que pertence à classe dos opioides que age no sistema nervoso central. Desta forma alivia a dor agindo nas células nervosas específicas da medula espinhal e cérebro.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Você não deve receber cloridrato de tramadol solução injetável:
- se você é alérgico ao tramadol ou a qualquer componente do medicamento
- em intoxicação aguda com álcool, pílulas para dormir, analgésicos ou outras drogas psicotrópicas (medicamentos que afetam o humor e as emoções);
- se você também está tomando inibidores da MAO (certos medicamentos usados para o tratamento da depressão) ou tiver tomado nos últimos 14 dias antes do tratamento com cloridrato de tramadol solução injetável;
- se você é epilético e suas crises de convulsão não estão controladas adequadamente por tratamento;
- como um substituto na abstinência de narcóticos.

Gravidez
Se você está grávida ou amamentando, pensa que pode estar grávida ou está planejando ter um bebê, peça aconselhamento ao seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.
Há muito pouca informação sobre a segurança de tramadol na gravidez. Portanto, você não deve usar cloridrato de tramadol solução injetável se estiver grávida.
O uso crônico durante a gravidez pode levar à síndrome de abstinência nos recém-nascidos.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Advertências e Precauções
Converse com o seu médico antes de tomar cloridrato de tramadol:
- se você pensa que é viciado em outros analgésicos (opioides);
- se você sofre de transtornos de consciência (se você sente que vai desmaiar);
- se você está em estado de choque (suor frio pode ser um sinal disto);
- se você sofre de aumento da pressão no cérebro (possivelmente após um dano na cabeça ou doença cerebral);
- se você tiver dificuldade para respirar;
- se você tiver uma tendência à epilepsia ou convulsões, porque o risco de uma convulsão pode aumentar;
- se você sofre de uma doença do fígado ou rim.

Fls 4132
Proc. Nº 023/2023
Ass

Distúrbios de respiração associados ao sono
O cloridrato de tramadol contém uma substância ativa que pertence ao grupo de opioides. Os opioides podem causar distúrbios respiratórios associados ao sono como, por exemplo, apneia central do sono (respiração rasa / pausa da respiração durante o sono) e hipoxemia relacionada ao sono (baixo nível de oxigênio no sangue).
O risco de ocorrer apneia central do sono depende da dose de opioides. O seu médico pode considerar diminuir a dose total de opioides se você apresentar apneia central do sono.

Convulsões epiléticas foram relatadas em pacientes tomando tramadol no nível de dose recomendado. O risco pode ser aumentado quando as doses de tramadol excedem o limite superior de dose diária recomendada (400 mg).
Por favor, notar que cloridrato de tramadol solução injetável pode levar à dependência física e psicológica. Quando cloridrato de tramadol solução injetável é administrado por um longo período, seu efeito pode diminuir, de modo que doses mais altas precisam ser administradas (desenvolvimento de tolerância).
Em pacientes com uma tendência para abuso de medicamentos ou que são dependentes de medicamentos, o tratamento com cloridrato de tramadol solução injetável deve ser realizado somente por períodos curtos e sob estrita supervisão médica.
Também informe seu médico se um destes problemas ocorrer durante o tratamento com cloridrato de tramadol solução injetável ou se já ocorreram com você no passado.

Outros medicamentos e cloridrato de tramadol
Por favor, informe seu médico ou farmacêutico se você estiver tomando, tomou recentemente ou poderá tomar qualquer outro medicamento.
O cloridrato de tramadol solução injetável não deve ser usado junto com inibidores da MAO (certos medicamentos para o tratamento da depressão).
O efeito analgésico de cloridrato de tramadol solução injetável pode ser reduzido e o tempo de duração da ação pode ser reduzido, se você tomar medicamentos que contenham:
- carbamazepina (para convulsões epilépticas);
- ondansetrona (prevenir náusea).
Seu médico dirá se você pode receber cloridrato de tramadol solução injetável e qual a dose.
O risco de efeitos colaterais aumenta:
- se você estiver tomando tranquilizantes, pílulas para dormir, outros analgésicos tais como morfina e codeína (também um medicamento para tosse), e álcool enquanto você estiver recebendo cloridrato de tramadol solução injetável. Você pode sentir sonolência ou sentir que você pode desmaiar. Se isto acontecer informe sua enfermeira e o seu médico.
- se você estiver tomando medicamentos que podem causar convulsão, tais como antidepressivos ou antipsicóticos. O risco de ter uma convulsão pode aumentar se você receber cloridrato de tramadol solução injetável ao mesmo tempo. Seu médico dirá se cloridrato de tramadol solução injetável é adequado para você.
- se você estiver tomando certos antidepressivos. O cloridrato de tramadol solução injetável pode interagir com estes medicamentos e você pode apresentar sintomas tais como contrações musculares involuntárias, rítmicas, incluindo os músculos que controlam o movimento dos olhos, agitação, suor excessivo, tremor, exageração dos reflexos, tensão muscular aumentada, temperatura do corpo acima de 38 °C.
- se você estiver tomando anticoagulantes cumarínicos (medicamentos para "afinar" o sangue), por exemplo, varfarina, durante o tratamento com cloridrato de tramadol solução injetável. O efeito destes medicamentos na coagulação do sangue pode ser afetado e pode ocorrer sangramento.
Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Usando cloridrato de tramadol solução injetável com comida e álcool
Não beba álcool durante o tratamento com cloridrato de tramadol solução injetável, pois seu efeito pode ser intensificado. O alimento não influencia o efeito de cloridrato de tramadol.

Gravidez, amamentação e fertilidade
Se você está grávida ou amamentando, pensa que pode estar grávida ou está planejando ter um bebê, peça aconselhamento ao seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.
Há muito pouca informação sobre a segurança de tramadol na gravidez. Portanto, você não deve usar cloridrato de tramadol solução injetável se estiver grávida.
O uso crônico durante a gravidez pode levar à síndrome de abstinência nos recém-nascidos.
Geralmente, o uso de tramadol não é recomendado durante a amamentação. Pequenas quantidades de tramadol são excretadas no leite materno. Após uma dose única, usualmente não é necessário interromper a amamentação. Baseado na experiência humana é sugerido que o tramadol não influencia na fertilidade feminina ou masculina.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Fls 4136
Proc. Nº 023/2023
Ass

Direção e uso de máquinas
O cloridrato de tramadol solução injetável pode causar sonolência, tontura e visão borrada e, portanto pode prejudicar suas reações. Se você sentir que suas reações estão afetadas, não dirija um carro ou outro veículo, não use equipamentos elétricos ou opere máquinas.
Informação importante sobre algum dos ingredientes de cloridrato de tramadol solução injetável
Este medicamento contém menos que 1 mmol de sódio (23 mg) por mL, portanto, essencialmente livre de sódio.
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?
O cloridrato de tramadol solução injetável deve ser conservado em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz.
Aspectos físicos: ampolas de vidro transparente contendo 1 mL e 2 mL.
Características organolépticas: solução incolor, odor característico.
Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.
Após a abertura da ampola de cloridrato de tramadol solução injetável, qualquer solução não utilizada deve ser devidamente descartada.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Este medicamento deve sempre ser usado exatamente como prescrito pelo seu médico. Se tiver dúvidas, consulte seu médico ou farmacêutico.
A dose deve ser ajustada à intensidade da sua dor e sua sensibilidade individual à dor. Em geral a menor dose analgésica deve ser usada. Normalmente, doses diárias de até 8 mL de cloridrato de tramadol solução injetável (equivalente a 400 mg de cloridrato de tramadol) serão suficientes. Excepcionalmente, se clinicamente necessário, seu médico pode orientar a usar uma dose diária mais alta.
A menos que prescrito o contrário pelo seu médico a dose usual é:
Adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade:
Dependendo da sua dor você receberá 1-2 mL de cloridrato de tramadol solução injetável (equivalente a 50 -100 mg de cloridrato de tramadol).
Dependendo da sua dor o efeito dura cerca de 4 – 8 horas.
Crianças acima de 1 ano de idade:
A dose única usual é 1-2 mg de cloridrato de tramadol por quilo de peso corporal. A menor dose analgesicamente efetiva deve geralmente ser selecionada. Doses diárias de 8 mg de cloridrato de tramadol por kg de peso corporal ou 400 mg de cloridrato de tramadol, o que for menor, não deve ser excedida.

Método de administração
As informações para administração estão a seguir e deverão ser utilizadas somente por profissional de saúde na aplicação da sua dose.
Para dor moderada administrar 1 mL de cloridrato de tramadol solução injetável (correspondendo a 50 mg de cloridrato de tramadol). Se não surtir efeito após 30-60 minutos, 1 mL pode ser administrado novamente.
Se para dor grave uma dose maior for necessária, 2 mL de cloridrato de tramadol solução injetável (equivalente a 100 mg de cloridrato de tramadol) podem ser administrados.
Para o tratamento de dor grave nas primeiras horas pós-operatórias doses mais altas podem ser necessárias de acordo com o procedimento (tratamento da dor conforme a necessidade). As necessidades em 24 horas geralmente não são maiores que na administração normal.
O cloridrato de tramadol solução injetável é injetado I.V. (usualmente em uma veia sob a superfície do braço), I.M. (usualmente nas nádegas) ou S.C. (sob a pele).
A administração nas veias é lenta com 1 mL de cloridrato de tramadol solução injetável (equivalente a 50 mg de cloridrato de tramadol) por minuto.
Alternativamente, cloridrato de tramadol solução injetável pode ser diluído 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).
Cálculo do volume de injeção
1) Calcular a dose total de cloridrato de tramadol (mg) requerida: peso corporal (kg) x dose (mg/kg)

hipolabor
Fls 4137
Proc. Nº 023/2023
Ass

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 50 mg solução para injeção + diluente adicionado	Cloridrato de tramadol 100 mg solução para injeção + diluente adicionado	Concentração da solução diluída para injeção (mg de cloridrato de tramadol/mL)
1 mL + 1 mL	2 mL + 2 mL	25,0 mg/mL
1 mL + 2 mL	2 mL + 4 mL	16,7 mg/mL
1 mL + 3 mL	2 mL + 6 mL	12,5 mg/mL
1 mL + 4 mL	2 mL + 8 mL	10,0 mg/mL
1 mL + 5 mL	2 mL + 10 mL	8,3 mg/mL
1 mL + 6 mL	2 mL + 12 mL	7,1 mg/mL
1 mL + 7 mL	2 mL + 14 mL	6,3 mg/mL
1 mL + 8 mL	2 mL + 16 mL	5,6 mg/mL
1 mL + 9 mL	2 mL + 18 mL	5,0 mg/mL

De acordo com os seus cálculos, diluir os conteúdos da ampola de cloridrato de tramadol adicionando um diluente adequado, misturar e administrar o volume calculado da solução diluída. Descartar o excesso de solução para injeção.

Exemplo

Para uma criança pesando 27 kg você gostaria de dar uma dose de 1,5 mg de cloridrato de tramadol por kg de peso corporal.
A dose total requerida é 27 kg x 1,5 mg/kg = 40,5 mg de cloridrato de tramadol.
Uma concentração adequada da solução diluída é 10,0 mg/mL, pois o volume a ser injetado seria cerca de 4 mL (40,5 mg /10,0 mg/mL = 4,05mL).
Desta forma, 1 mL de cloridrato de tramadol solução injetável (isto é, o conteúdo total de 1 ampola de cloridrato de tramadol 50 mg solução injetável) é diluído pela adição de 4 mL de diluente (por exemplo, solução de cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%) para dar uma solução diluída de concentração de 10 mg de cloridrato de tramadol por mililitro.
4 ml da solução diluída (40 mg de cloridrato de tramadol) são administrados.

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 50 ou cloridrato de tramadol 100 solução injetável, qualquer solução não utilizada deve ser devidamente descartada.

Pacientes idosos

Em pacientes idosos (acima de 75 anos) a excreção de tramadol pode ser atrasada. Se isto é aplicável a você, seu médico pode orientar um intervalo prolongado entre as doses.

Insuficiência hepática ou renal/pacientes em diálise

Se você sofre de insuficiência hepática e/ou renal seu médico pode recomendar um intervalo maior entre as doses.

Como e quando você deve receber cloridrato de tramadol solução injetável?

O cloridrato de tramadol solução injetável será injetado lentamente usualmente em uma veia sob a superfície do braço ou injetado no músculo (usualmente nas nádegas) ou sob a pele. Alternativamente, cloridrato de tramadol solução injetável será diluído e infundido em uma veia.

Por quanto tempo você deve receber cloridrato de tramadol?

Você não deve receber cloridrato de tramadol solução injetável por mais tempo que o necessário.
Se você precisar ser tratado por um período mais longo, seu médico verificará em intervalos curtos regulares (se necessário com interrupções no tratamento) se você deve continuar a receber cloridrato de tramadol solução injetável e em qual dose.
Se você tiver a impressão que o efeito de cloridrato de tramadol solução injetável é muito forte ou muito fraco, converse com seu médico ou farmacêutico.

Se você parar de usar cloridrato de tramadol

Se o tratamento com cloridrato de tramadol solução injetável for interrompido ou terminado muito cedo, é provável que a dor volte. Se você desejar parar o tratamento por causa de efeitos desagradáveis, por favor, informe sua enfermeira e seu médico.

hipolabor
Fls. 4138
Proc. Nº 025/2023
Ass.

Geralmente não haverá pós-efeitos quando o tratamento com cloridrato de tramadol solução injetável é parado. Entretanto, em raras ocasiões, as pessoas que foram tratadas com cloridrato de tramadol solução injetável por algum tempo podem se sentir mal se o tratamento é parado abruptamente. Elas podem se sentir agitadas, ansiosas, nervosas ou trêmulas. Elas podem estar hiperativas, ter dificuldade para dormir e ter transtornos do estômago ou intestino. Muito poucas pessoas podem ter ataques de pânico, alucinações, percepções não usuais tais como coceira, formigamento e dormência, e ruído nos ouvidos (zumbido). Sintomas do sistema nervoso central não usuais adicionais, isto é, confusão, delusões, alteração da percepção da própria personalidade (despersonalização), e alteração na percepção da realidade (desrealização) e delusão de perseguição (paranoia) foram vistos muito raramente. Se você apresentar quaisquer destas reclamações após o tratamento ser interrompido, por favor, consulte seu médico.
Se você tiver questões adicionais sobre o uso deste medicamento, pergunte ao seu médico ou farmacêutico.
Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Modo de usar
Orientações para abertura da ampola:
A ampola de cloridrato de tramadol injetável possui sistema de quebra que facilita sua abertura. Este sistema de quebra pode ser por meio de anel de ruptura (Vibrac) ou ponto único (OPC).
No sistema de anel de ruptura (Vibrac) há um anel aplicado no gargalo da ampola composto por tinta específica que fragiliza o vidro e facilita a ruptura neste local.
No sistema de ponto único (OPC) há um ponto de tinta comum que tem função de orientar o local de apoio para que se faça a força que irá gerar o rompimento da ampola no gargalo. Neste caso o gargalo não possui anel de tinta, porém, possui uma incisão superficial (fio cut) que facilita a ruptura neste local.
Siga as orientações abaixo para realizar a abertura da ampola de forma correta.

Anel de ruptura (Vibrac):
1. Segure a ampola inclinada em um ângulo de 45°.
2. Posicione os dedos polegares no gargalo da ampola, onde possui o anel de ruptura, que corresponde ao local indicado para rompimento.
3. Posicione os dedos indicadores na haste e no corpo da ampola, de forma que o gargalo que é o local da ruptura esteja no centro desta distância.
4. Certifique-se de que não está apertando a haste da ampola, para evitar que ela se quebre.
5. Exerça força com os polegares para frente e com o indicador que está na haste da ampola para trás, para realizar a abertura da ampola.

Ponto único (OPC):
1. Segure a ampola pelo corpo.
2. Com a outra mão segure a haste de forma que o polegar e o indicador estejam posicionados na direção do ponto de tinta.
3. Exerça força sobre a haste fazendo um movimento de rotação para baixo para realizar a abertura da ampola.

hipolabor
Proc. Nº 023/2023
Ass.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Se você não receber cloridrato de tramadol solução injetável é provável que a dor volte. Você não deve receber uma dose dupla para compensar as doses individuais esquecidas, simplesmente continue recebendo cloridrato de tramadol solução injetável como antes.
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?
Como todos os medicamentos, este pode causar efeitos colaterais, embora nem todas as pessoas os tenham.
As reações citadas respeitam o seguinte critério de frequência:
Reação muito comum (ocorre em 10% dos pacientes ou mais que utilizam este medicamento).
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Desconhecida: a frequência não pode ser estimada dos dados disponíveis
Você deve consultar um médico imediatamente se você apresentar sintomas de uma reação alérgica tais como rosto, língua ou garganta inchados, e/ou dificuldade de engolir ou urticária junto com dificuldades para respirar.

Os efeitos colaterais mais comuns durante o tratamento com cloridrato de tramadol solução injetável são náusea e tontura, que ocorrem em mais de 10% dos pacientes.

Transtornos do sistema imunológico
rara: reações alérgicas (por exemplo, dificuldade em respirar, respiração ruidosa, inchaço da pele) e choque (falha súbita da circulação) ocorreram em casos muito raros.
Transtornos do coração e circulação sanguínea
incomum: efeitos no coração e circulação sanguínea (palpitação, batimento acelerado do coração, sentimento de desmaio ou colapso). Estes efeitos adversos podem particularmente ocorrer em pacientes na posição em pé ou sob estresse físico.
rara: batimento cardíaco lento
Investigações
rara: aumento na pressão sanguínea
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 do sistema nervoso
Muito comum: tontura
comum: dor de cabeça, sonolência
rara: sensações anormais (p. ex. coceira, formigamento, dormência), tremor, convulsões epilépticas, contrações musculares, movimento descoordenado, perda transitória da consciência (síncope), transtorno da fala.
Convulsões epilépticas ocorreram principalmente em altas doses de tramadol ou quando tramadol foi tomado ao mesmo tempo que outros medicamentos que podem induzir convulsão.
Transtornos do metabolismo e nutrição
rara: alterações no apetite
Casos de hiponatremia (baixos níveis de sódio no sangue) foram relatados na literatura, embora uma relação causal para tramadol não tenha sido estabelecida.
Transtornos psiquiátricos
rara: alucinação, estado confusional, transtornos do sono, delírio, ansiedade e pesadelos
Queixas psicológicas podem aparecer após o tratamento com cloridrato de tramadol solução injetável. Sua intensidade e natureza podem variar (de acordo com a personalidade do paciente e duração da terapia). Isto pode aparecer como uma alteração no humor (muitas vezes muito bom humor, ocasionalmente humor irritado), alterações na atividade (usualmente supressão, ocasionalmente aumento) e percepção cognitiva e sensorial diminuída (alterações nos sentidos e reconhecimento, que podem levar a erros em julgamento).
Pode ocorrer dependência da droga.
Se cloridrato de tramadol for tomado por um longo período de tempo pode ocorrer dependência, embora o risco seja muito baixo. Quando o tratamento é interrompido abruptamente, podem aparecer sinais de abstinência.
desconhecida: síndrome da apneia central do sono
Transtornos respiratórios
rara: respiração lenta, encurtamento da respiração (dispneia)

Fls 4140
Proc. Nº 023/2023
Ass

Se as doses recomendadas são excedidas, ou se outros medicamentos que deprimem a função cerebral são tomados ao mesmo tempo, a respiração pode ficar mais lenta.
Piora da asma foi relatada, entretanto não foi estabelecido se foi causada pelo tramadol.
Transtornos do olho
rara: visão borrada, dilatação excessiva das pupilas (midríase), constrição da pupila (miose).
Transtornos do estômago e intestino
muito comum: náusea
comum: vômito, constipação, boca seca
incomum: urgência para vomitar (tentar vomitar sem conseguir), problema de estômago (p. ex. sentimento de pressão no estômago, distensão abdominal), diarreia
Transtornos da pele
comum: sudorese (hiperidrose)
incomum: reações da pele (p. ex. coceira, erupção da pele)
Transtornos musculares
rara: músculos fracos
Transtornos hepáticos e biliares
muito rara: enzima hepática aumentada
Transtornos urinários
rara: passagem da urina com dificuldade ou dor, passagem de menos urina que o normal (disúria)
Transtornos gerais e condições do local de administração
comum: fadiga

Se você tiver qualquer efeito colateral converse com seu médico ou farmacêutico. Isto inclui efeitos colaterais não listados nesta bula.
Informe 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?
Se você tiver recebido uma dose adicional por engano, esta geralmente não tem efeitos negativos. Você deve receber a próxima dose como prescrita.
Após receber doses muito altas, podem ocorrer pupilas muito contraídas, vômito, queda da pressão sanguínea, batimento cardíaco acelerado, colapso, distúrbios de consciência podendo levar ao coma, convulsões e depressão respiratória até parada respiratória. Em tais casos um médico deve ser chamado imediatamente!
Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS
MS: 1.1343.0156
Farm. Resp.: Dr. Renato Silva
CRF-MG: n° 10.042

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

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

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 03/11/2022.

Rev.03

4141
Proc. Nº 025/2023
Fls
Ass

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
28/11/2012	0962591/12-7	PETIÇÃO MANUAL 1418 – GENERICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	Harmonização do texto de bula conforme bula do Medicamento Referência.	VPS	50mg/mL sol. inj.: -Caixa contendo 100 ampolas x 1 mL -Caixa contendo 100 ampolas x 2 mL.
10/11/2016	2474575/16-8	10459 – GENERICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Harmonização do texto de bula conforme bula do Medicamento Referência.	VP	50mg/mL sol. inj.: -Caixa contendo 100 ampolas x 1 mL -Caixa contendo 100 ampolas x 2 mL.
01/11/2019	2666074/19-1	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme bula do Medicamento Referência; - Composição.	VP	50mg/mL sol. inj.: -Caixa contendo 100 ampolas x 1 mL -Caixa contendo 100 ampolas x 2 mL.
18/07/2023	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	50mg/mL sol. inj.: -Caixa contendo 100 ampolas x 1 mL -Caixa contendo 100 ampolas x 2 mL.

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 4142
Proc. Nº 023/2023
Ass

Dolosal®

(cloridrato de petidina)

solução injetável 50 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PACIENTE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 4143
Proc. Nº 023/2023
Ass

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Dolosal®
cloridrato de petidina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÃO

Solução injetável de 50 mg/mL em embalagem contendo 25 ampolas de 2 mL.

USO INTRAMUSCULAR, SUBCUTÂNEO OU INTRAVENOSO USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável contém:
cloridrato de petidina.....50 mg*
*equivalente a 43,58 mg de petidina
excipientes q.s.p. ..... 1 mL
Veículos: água para injetáveis, hidróxido de sódio e ácido clorídrico q.s.p. pH

II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é destinado ao tratamento de episódio agudo de dor moderada à grave e espasmos (contrações involuntárias de um músculo ou grupo muscular) de várias etiologias (causas), tais como: infarto agudo do miocárdio (morte (necrose) de parte do músculo cardíaco por falta de aporte adequado de nutrientes e oxigênio), glaucoma agudo (aumento da pressão intraocular), pós-operatórios, dor consequente à neoplasia maligna (tumor maligno), espasmos da musculatura lisa do trato gastrintestinal, biliar, urogenital e vascular, rigidez e espasmos do orifício interno do colo uterino (do útero) durante trabalho de parto e tetania uterina (transtorno caracterizado por puxões musculares, câibras e espasmo no útero).

DOLOSAL® pode ser empregado, ainda, como pré-anestésico ou como terapia de apoio ao procedimento anestésico.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? Tempo médio de início de ação

O efeito de DOLOSAL® se inicia poucos minutos após sua administração.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

DOLOSAL® não deve ser utilizado em pacientes com alergia ou intolerância conhecida à petidina ou qualquer um dos excipientes.

DOLOSAL® não deve ser utilizado nas seguintes situações:

- → pacientes com dependência a opioides (medicamentos derivados da morfina para controle da dor).
- → terapia de reposição nos casos onde há uma tolerância a opioides.
- → durante a amamentação.
- → tratamento junto com inibidores da MAO (classe de medicamentos utilizados para tratar a depressão) ou dentro de 14 dias após utilização desses medicamentos.
- → insuficiência respiratória (dificuldade respiratória) severa.

Este medicamento é contraindicado em crianças.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

DOLOSAL® não deve ser utilizado em pacientes nos quais a depressão respiratória (diminuição da função 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 (pressão baixa) devido à hipovolemia (diminuição do volume líquido circulante nos vasos sanguíneos).

A petidina não deve ser administrada para tratamento da dor crônica. A petidina deve ser administrada somente no

Fls 4144
Proc. Nº 023/2023
Ass

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 (pressão baixa) e hipovolemia (redução do volume líquido do corpo),
→ Taquicardia (aceleração do ritmo cardíaco) supraventricular, devido a uma possível atividade vagolítica,
→ Diminuição da consciência,
→ Histórico de convulsões (contrações súbitas e involuntárias dos músculos secundárias às descargas elétricas cerebrais),
→ Hipotireoidismo (produção insuficiente de hormônio pela glândula tireoide), uma vez que os analgésicos opioides podem diminuir a produção de tirotropina pelo hipotálamo,
→ Insuficiência adrenocortical (falência da glândula suprarenal), uma vez que os analgésicos opioides podem diminuir a produção de cortisol,
→ Hipertrofia prostática (aumento nas células que constituem a próstata levando ao aumento do órgão) ou estreitamento da uretra devido ao risco de retenção urinária (incapacidade da bexiga de esvaziar-se, parcial ou completamente),
→ 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.
Se o médico decidir pela prescrição de DOLOSAL® concomitantemente com benzodiazepínicos, as doses devem ser as mais baixas, desde que eficazes e por menor tempo possível. Além disso, os pacientes devem ser acompanhados de perto para sinais e sintomas de sedação e depressão respiratória (vide "Interações Medicamentosas").
Riscos associados ao uso concomitante de opioides e álcool:
O uso concomitante de opioides, incluindo DOLOSAL®, com álcool, pode resultar em sedação, depressão respiratória, coma e morte. O uso concomitante com álcool não é recomendado (vide "Interações Medicamentosas").
Quando a petidina é usada em combinação com outros depressores do Sistema Nervoso Central como morfina, analgésicos, barbitúricos, há um aumento do risco de depressão respiratória que pode ser fatal.

Síndrome da serotonina
Devido ao risco de síndrome da serotonina (condição causada pela estimulação exacerbada de receptores serotoninérgicos centrais e periféricos), a petidina não deve ser utilizada em combinação com produtos serotoninérgicos (produtos que estimulam os receptores serotoninérgicos do sistema nervoso) (vide "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 (pupila dilatada), lacrimejamento, rinorreia (corrimento nasal), sudorese, desidratação, perda de peso, hipertermia (febre), calafrios, taquicardia (aceleração do ritmo cardíaco), polipnéia (respiração rápida e ofegante), aumento da pressão arterial, astenia (fraqueza), ansiedade, inquietação, irritabilidade, insônia, dor de cabeça, anorexia (redução ou perda do apetite), náusea (enjoo), vômito, diarreia, cólicas abdominais, contrações musculares, mialgia (dor muscular) 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 (doença que acomete o músculo) foi observada após injeções intramusculares repetidas de petidina.

Administração parenteral
Depressão respiratória pode ser mais frequente e mais severa após injeção intravenosa (vide "Quais os males que este medicamento pode me causar?"),
→ Efeitos excitatórios do SNC (Sistema Nervoso Central): tremor, movimentos involuntários de músculos (contrações musculares) (por exemplo, espasmos musculares, mioclonia (pequenas contrações musculares súbitas e involuntárias)), convulsões são mais frequentes após administração parenteral e em altas doses (vide "Quais os males que este medicamento pode me causar?"),

Fls 4145
Proc. Nº 023/2023
Ass

→ Em doses recomendadas, a hipotensão (pressão baixa) pode ser severa em pacientes idosos recebendo via intravenosa (vide "Quais os males que este medicamento pode me causar?").

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 (redução da função dos rins)
→ insuficiência hepática (redução da função do fígado)

A petidina deve ser administrada com cuidado em pacientes idosos, a redução da dose é aconselhável.

Gravidez e amamentação
Embora até o momento não tenham sido observados efeitos teratogênicos (que causam malformação em recém-nascido) ou mutagênicos (que causam mutações) atribuíveis ao uso de DOLOSAL®, este não deve ser administrado 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.

A petidina é eliminada no leite materno. Devido ao risco de sérias reações adversas em crianças em fase de amamentação, o médico deve tomar a decisão quanto a interrupção da amamentação 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.

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

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

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.

Este medicamento pode causar doping.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
DOLOSAL® deve ser usado com cuidado quando em associação com outros analgésicos potentes e medicamentos que diminuem o limiar de convulsões (contrações súbitas e involuntárias dos músculos secundárias a descargas elétricas cerebrais).

Ritonavir (medicamento usado no tratamento da AIDS)
As concentrações plasmáticas do metabólito norpetidina podem ser aumentadas pelo ritonavir, assim deve-se ter cuidado quanto à administração de ritonavir com DOLOSAL®.

Fenitoína (medicamento usado no controle das crises convulsivas)
O metabolismo hepático da petidina pode ser aumentado pela fenitoína. A administração junto com o DOLOSAL® pode resultar em diminuição da meia-vida (tempo necessário para que a droga se reduza à metade a dose inicial) e a biodisponibilidade (quantidade de medicamento disponível para agir) da petidina e um aumento na concentração da norpetidina, assim deve-se ter cuidado com essa administração.

Cimetidina (medicamento usado para o tratamento de gastrite e úlcera do estômago e/ou duodeno)
A cimetidina reduz o clearance (eliminação) e o volume de distribuição da petidina e também a formação do metabólito norpetidina, portanto deve-se ter cautela quando usar em conjunto.

Fls 4146
Proc. Nº 023/2023
Ass

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 sedativo adicional do SNC. Limite a dose e duração do uso concomitante de benzodiazepínicos e opioides (vide "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 de depressores do SNC e barbitúricos (medicamentos que agem no sistema nervoso central, tais como anestésicos, anticonvulsivantes e hipnóticos/sedativos), pode resultar em diminuição do nível de consciência ou depressão respiratória devido ao efeito aditivo, portanto deve-se ter cautela quando usar DOLOSAL® e depressores do SNC concomitantemente.

Fenotiazina (medicamento usado para o tratamento de quadros psiquiátricos)
A administração de DOLOSAL® com fenotiazina pode aumentar o risco de hipotensão.

Inibidores da MAO (classe de medicamentos utilizados para tratar a depressão)
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 (elevação anormal da temperatura corporal), diarreia, taquicardia (aceleração do ritmo cardíaco), sudorese, tremores, prejuízo da consciência e choque (colapso circulatório em que existe um fluxo sanguíneo inadequado para os tecidos e células do corpo). 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*) (medicamento utilizado para tratar a depressão) (vide "O que devo saber antes de usar este medicamento? - Advertências e Precauções").

Agonistas-antagonistas de morfina
O uso de petidina com agonistas-antagonistas de morfina [buprenorfina (analgésico mais potente e de maior duração que a morfina), nalbufina, pentazocina (analgésico opioide)] pode resultar em diminuição do efeito analgésico com síndrome de abstinência devido à competição pelo bloqueio dos receptores.

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?

DOLOSAL® deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz.

O produto apresenta prazo de validade de 36 meses.

Ao adquirir o medicamento confira sempre o prazo de validade impresso na embalagem externa do produto.

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

Características do medicamento
Aspecto: Solução límpida, essencialmente livre de partículas visíveis, incolor a levemente amarelada.

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.

Fls 4147
Proc. Nº 023/2023
Ass

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

DOLOSAL® somente deve ser utilizado sob rigoroso controle médico, pois pode provocar dependência física. A interrupção brusca do uso de DOLOSAL® pode desencadear síndrome de abstinência (conjunto de modificações orgânicas que se dão em razão da retirada abrupta do medicamento), nos casos de uso prolongado.

DOLOSAL® é administrado principalmente por via intramuscular, mas também pode ser administrada por via subcutânea ou intravenosa.

A dose única preconizada para adultos é:
Via intramuscular e subcutânea - 25 a 150 mgVia intravenosa: 25 a 100 mg

Em emergências, 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 %. Caso você estiver em condição física precária, com dor tão severa que torna a via intravenosa desejável, é melhor o médico administrar até 50 mg de DOLOSAL® diluída com glicose ou solução salina por injeção intravenosa e o restante da ampola via intramuscular.

Esta posologia poderá ser repetida a critério médico, 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.

DOLOSAL® pode ser diluído em solução de glicose 5%, soro fisiológico a 0,9% e ringer lactato.

A dose deve ser ajustada de acordo com a gravidade da dor e a resposta do paciente.

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.

Não há estudos dos efeitos de DOLOSAL® 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, conforme recomendado pelo médico.

Populações especiais

Em pacientes com disfunção hepática (do fígado) ou renal (dos rins), a ação de DOLOSAL® pode ser prolongada ou potencializada. Nestes casos a dose deve ser reduzida e/ou o intervalo entre as doses aumentadas.

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.

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

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

A petidina tem um potencial para produzir dependência. 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 (pupila dilatada), lacrimejamento, rinorreia (corrimento nasal), sudorese, desidratação, perda de peso, hipertermia, calafrios, taquicardia, polipnéia (respiração rápida), aumento da pressão arterial, astenia (fraqueza), ansiedade, inquietação, irritabilidade, insônia, dor de cabeça, anorexia, náusea (enjoo), vômito, diarreia, cólicas abdominais, contrações musculares, mialgia (dor muscular) e dor nas juntas. Para prevenir a

Fls 4148
Proc. Nº 023/2023
Ass

síndrome da retirada, o tratamento deve ser descontinuado com redução progressiva da dose.

Caso seja esquecida a administração de uma dose, a mesma deve ser administrada assim que possível. No entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, espere por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

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

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

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento). Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento). Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento). Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Especialmente após a administração intravenosa podem ocorrer efeitos vagotrópicos, tais como bradicardia (diminuição da frequência cardíaca), mas também taquicardia (aceleração do ritmo cardíaco), hipotensão (pressão baixa), broncoespasmo (contração dos brônquios levando a chiado no peito), miose (constrição da pupila), soluço, náusea (enjoo), tontura, confusão e mais raramente vômito.

Após aplicação por via intravenosa, podem ocorrer dor e eritema (vermelhidão) no local da aplicação.

Dificuldade de micção (urinar) e constipação (prisão de ventre) podem ocorrer como resultado de um aumento do tônus da musculatura (aumento da tensão muscular) lisa periférica particularmente durante tratamento a longo prazo.

Em nível central pode ocorrer sedação, euforia e depressão respiratória.

Podem ocorrer convulsões, especialmente se você estiver recebendo altas doses de DOLOSAL® e em casos de alterações pré-existentes da função renal e de aumento da susceptibilidade às convulsões (por exemplo, causadas por certos fármacos).

DOLOSAL® pode induzir dependência.

No uso obstétrico, as reações adversas de DOLOSAL® 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 (que inibem a função) opiáceos (exemplo: naloxona).

Podem ocorrer reações de alergia ou intolerância. Choque anafilático (reação alérgica grave) é raro, porém com risco de vida caso ocorra. Geralmente, devem-se tomar as medidas terapêuticas clássicas, quais sejam: aos primeiros sinais, sudorese (suor), náusea, cianose (coloração azulada da pele e membranas mucosas), 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.

DOLOSAL® 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 junto com álcool aumenta esse risco.

Caso alguma reação adversa seja percebida, o médico deve ser consultado.

Desordens do sistema imune, principalmente após injeção parenteral:
Reações de hipersensibilidade (alérgicas): anafilaxia (reação de hipersensibilidade, conhecida popularmente como alergia) incluindo choque (colapso circulatório em que existe um fluxo sanguíneo inadequado para os tecidos e células do corpo). 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 do sistema nervoso: Sedação, vertigem (tontura), tremor, movimento involuntário dos músculos e convulsões.
Desordens cardíacas: Infarto do miocárdio (no contexto da síndrome de Kounis), taquicardia e bradicardia
Desordens vasculares: Hipotensão
Desordens do sistema respiratório, torácico e do mediastino: Depressão respiratória Desordens do sistema gastrointestinal: Náusea, vômito, constipação e boca seca Desordens hepatobiliares: Espasmo biliar
Desordens renal e urinária: Retenção urinária

Fls 4149
Proc. Nº 023/2023
Ass

Desordens gerais e condições dos locais de administração: Reação no local da injeção: Dor
Reações no local da injeção após administração intravenosa: Urticária (erupção na pele, geralmente de origem alérgica que causa coceira) ou rash (erupções cutâneas) que podem se estender para as veias

Reações no local da injeção após administração intramuscular: Necrose muscular e dano no nervo.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Nos casos de superdose, os sintomas mais frequentes são distúrbios visuais, boca seca, taquicardia, vertigem (tontura), midríase (pupila dilatada), hipertermia (elevação anormal da temperatura corporal), tremor muscular, depressão respiratória, anestesia, perda repentina da consciência, sonolência progredindo ao coma, miose (pupila contraída), hipotermia (redução anormal da temperatura corporal), hipotensão (pressão baixa).

Em casos graves de superdose, particularmente por via intravenosa, pode ocorrer apneia (ausência transitória da respiração espontânea), colapso circulatório e morte.

A terapia é sintomática com medidas gerais de suporte.

Caso ocorra depressão respiratória está indicado o uso de antagonistas narcóticos como a naloxona. A dose deve seguir as instruções do fabricante. Quando o efeito tiver cessado, pode ser necessária a administração de injeções subsequentes.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS nº 1.0298.0034
Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

Registrado por:
CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP
CNPJ 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

Fabricado por:
Cristália - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo - SP

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA

Fls 4150
Proc. Nº 023/2023
Ass

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
18/03/2021	-----	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	----	-----	-----	-----	9. Reações adversas (VigiMed)	VPS	Solução injetável de 50mg/mL em embalagem contendo: 25 ampolas de 2mL.
							Os seguintes itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Dolantina (Sanofi) publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 20/02/2017		
11/05/2017	0865361/17-5	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	-----	VP: 4-O que devo saber antes de usar este medicamento? 6-Como devo usar este medicamento? 8-Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 5-Advertências e Precauções 6-Interações medicamentosa 8-Posologia e modo de usar 9-Reações adversas	VP e VS	Solução injetável de 50mg/mL em embalagem contendo: 25 ampolas de 2mL.
06/09/2016	2257011/16-0	10756 – SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	------	------	------	-----	I- Identificação do medicamento	VP e VPS	Solução injetável de 50mg/mL em embalagem contendo: 25 ampolas de 2mL.
10/10/2014	0909244/14-7	10457 – SIMILAR Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	------	------	------	------	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão da Dolantina (Sanofi), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em25/06/2014.	VP e VPS	Solução injetável de 50mg/mL em embalagem contendo: 25 ampolas de 2mL.

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 4151
Proc. Nº 023/2023
Ass

FENTANEST®
citrato de fentanila

Solução injetável
0,0785 mg/mL
(equivalente a 0,05mg de fentanila)

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PACIENTE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 4152
Proc. Nº 023/2023
Ass

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Fentanest®
citrato de fentanila

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES
Solução injetável 0,0785 mg/mL.

Sem conservante
Caixa com 10 ampolas de 5mL.
Caixa com 50 ampolas de 2mL
Caixa com 50 ampolas de 2mL em estojos esterilizados.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO:
USO INTRATECAL, EPIDURAL, INTRAVENOSO E INTRAMUSCULAR.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada mL contém:
citrato de fentanila.....0,0785 mg
(equivalente a 0,05mg de fentanila)
veículo estéril q.s.p. 1mL
Veículo: cloreto de sódio, água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Fentanest® 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 intratecal ou epidural no controle da dor pós-operatória, operação cesariana ou outra cirurgia abdominal.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
Fentanest® é um analgésico opioide que se caracteriza pelas seguintes propriedades: rápida ação, curta duração e elevada potência (100 vezes maior do que a da morfina).
A duração de ação comum do efeito analgésico é de aproximadamente 30 minutos após dose única intravenosa (IV) de até 100 mcg. A profundidade da analgesia está relacionada à dose e pode ser ajustada de acordo com o nível da dor do procedimento cirúrgico.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Fentanest® é contraindicado em pacientes com intolerância a qualquer um de seus componentes ou a outros opioides.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Fls 4153
Proc. Nº 023/2023
Ass

Depressão respiratória

Assim como com outros opioides potentes, a depressão respiratória está relacionada à dose e pode ser revertida pelo uso de um antagonista opioide específico; contudo, doses adicionais podem ser necessárias uma vez que a depressão respiratória pode ser mais duradoura que a ação do antagonista opioide. A analgesia profunda está acompanhada por depressão respiratória marcante, que pode persistir ou recorrer durante o período pós-operatório. Portanto, os pacientes sob efeito de Fentanest® 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 pós-operatório.

No período pós-operatório, quando houver necessidade de analgésicos com atividade opioide, deve-se ter em mente a dose total de Fentanest® já administrada. Como o efeito depressor respiratório de Fentanest® 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 benzodiazepinicos ou medicamentos relacionados

O uso concomitante de Fentanest® 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 Fentanest® concomitantemente com um depressor do SNC, especialmente um benzodiazepínico ou um medicamento relacionado, deve ser administrada a menor dose eficaz de ambos os medicamentos, durante o período mais curto de utilização concomitante. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto aos sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação profunda.

Dependência de droga 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 Fentanest® 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 Fentanest® pode resultar em superdosagem e/ou morte. Mesmo pessoas sob risco aumentado de abuso de opiáceos podem ser adequadamente tratadas com Fentanest®.

Síndrome de abstinência neonatal

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

Rigidez muscular

Fentanest® 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. Fentanest® pode também originar outros sinais e sintomas característicos dos analgésicos opioides, incluindo euforia, miose, bradicardia e broncoconstrição.

Doença cardíaca

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

Fls 4154
Proc. Nº 023/2023
Ass

CRISTÁLIA
QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA

Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
08/03/2021	-	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	0,2 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD AMB X 1 ML 1,0 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD AMB X 2 ML 0,1 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD AMB X 1 ML 10,0 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 1ML 10 MG/ML SOL GOT CT FR VD AMB X 60 ML + CGT ATIVA 10 MG COM CX BL AL AL X 50 30 MG COM CX BL AL AL X 50 100 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS TRANS X 60 60 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS TRANS X 60 30 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS TRANS X 60
02/03/2021	0825099/21-5	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	0,2 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD AMB X 1 ML 1,0 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD AMB X 2 ML 0,1 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD AMB X 1 ML 10,0 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 1ML 10 MG/ML SOL GOT CT FR VD AMB X 60 ML + CGT ATIVA 10 MG COM CX BL AL AL X 50 30 MG COM CX BL AL AL X 50 100 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS TRANS X 60 60 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS TRANS X 60 30 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS TRANS X 60
07/02/2019	0115683/19-7	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/08/2016	2149952/16-7	ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTO	01/10/2018	III - DIZERES LEGAIS	VP e VPS	0,1 mg/mL em caixas contendo 5, 10 e 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL; 0,2 mg/mL em caixas contendo 50 ampolas de 1 mL ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL.

Fls 4155
Proc. Nº 025/2023
Ass

									1,0 mg/mL em caixas contendo 50 ampolas de 2 mL ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 2 mL. 10 mg/mL em caixas contendo 5 ou 50 ampolas de 1 mL
21/05/2018	0403644/18-1	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	I. Identificação do medicamento; Adequação ao vocabulário controlado da Anvisa	VP e VPS	0,1 mg/mL em caixas contendo 5, 10 e 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL; 0,2 mg/mL em caixas contendo 50 ampolas de 1 mL ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL. 1,0 mg/mL em caixas contendo 50 ampolas de 2 mL ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 2 mL. 10 mg/mL em caixas contendo 5 ou 50 ampolas de 1 mL.
27/11/2017	2238205/17-4	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	I. Identificação do medicamento; Adequação ao vocabulário controlado da Anvisa	VP e VPS	0,1 mg/mL: 5, 10 e 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL; 0,2 mg/mL: 50 ampolas de 1 mL ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL. 1,0 mg/mL: 50 ampolas de 2 mL ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 2 mL. e 5 ou 50 ampolas de 1 mL.
07/08/2017	1648579/17-3	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	I. Identificação do medicamento	VP e VPS	0,1 mg/mL em caixas contendo 5, 10 e 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL; 0,2 mg/mL em caixas contendo 50 ampolas de 1 mL ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL. 1,0 mg/mL em caixas contendo 50 ampolas de 2 mL ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 2 mL. 10 mg/mL em caixas contendo 5 ou 50 ampolas de 1 mL.

Fls 41156
Proc. Nº 023/2023
Ass

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA

3/01/2017	0040047/17-5	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/2016	2591701/16-3	10500-SUMED-Cumprimento de exigência	20/12/2016	Todos os itens foram alterados para atualização do texto de bula	VP e VPS	Todas as apresentações

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA

Fls 4157
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

BULA PARA O PACIENTE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA

Fls 4158
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 1mL 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 AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

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 via intratecal, para o 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. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O sulfato de morfina é um analgésico sistêmico, usado para o alívio da dor intensa.

Fls 4159
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fentanest® pode provocar bradicardia, que, embora seja revertida pela atropina, implica o seu uso com cautela em pacientes portadores de bradiarritmia.
Opioides podem induzir hipotensão, especialmente em pacientes hipovolêmicos; portanto, devem ser tomadas medidas apropriadas para manter a pressão arterial estável.

Condições especiais de administração
O uso de opioides injetáveis em bolus deve ser evitado em pacientes com comprometimento intracerebral. Em tais pacientes, a diminuição transitória na pressão arterial média tem sido esporadicamente acompanhada por uma redução de curta duração na pressão de perfusão cerebral.
Fentanest® 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 de Fentanest®.
A dose de Fentanest® deve ser reduzida em pacientes idosos e debilitados, de acordo com cada caso. Fentanest® 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.
Fentanest® 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 Fentanest® pode ser mais prolongada do que a duração do efeito do antagonista opioide empregado, devendo-se, portanto, manter cuidado médico adequado.
Quando aplicado na técnica de neuroleptoanalgesia, associado ao droperidol, e eventualmente complementado pelo protóxido de nitrogênio, curarizantes ou outros agentes, é desaconselhável a administração simultânea de outros neurolépticos ou analgésicos morfínicos. Quando utilizado no trabalho de parto com feto vivo, existe a possibilidade de atravessar a barreira placentária e causar depressão do centro respiratório do feto, razão pela qual seu uso deve ser feito com cautela, por anestesistas com experiência nessa técnica. Não se deve ultrapassar a dose recomendada a fim de evitar possível depressão respiratória e hipertonia muscular. Tem sido relatada a possibilidade de que o protóxido de nitrogênio provoque depressão cardiovascular quando administrado com altas doses de citrato de fentanila. Quando usado como suplemento da anestesia regional, o anestesista deve ter em mente que esse tipo de anestesia pode provocar depressão respiratória por bloqueio dos nervos intercostais, depressão essa que pode ser potencializada pelo citrato de fentanila utilizado em associação com tranquilizante como o droperidol. Quando tal combinação é usada, há uma incidência maior de hipotensão que deve ser controlada com medidas adequadas, incluindo, se necessário, o uso de agentes pressores que não sejam a adrenalina.

Interação com neurolépticos
Se Fentanest® 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 Fentanest® 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.

Fls 4160
Proc. Nº 023/2023
Ass

A síndrome serotoninérgica pode incluir mudanças no estado mental (por exemplo, agitação, alucinações, coma), instabilidade autonômica (por exemplo, taquicardia, pressão arterial instável, hipertermia), anormalidades neuromusculares (por exemplo, hiper-reflexia, falta de coordenação, rigidez), e/ou sintomas gastrintestinais (por exemplo, náusea, vômito, diarreia).
Seu médico deverá considerar uma rápida interrupção de Fentanest® se houver suspeita de síndrome serotoninérgica.

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

Este medicamento pode causar doping.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Os pacientes só poderão dirigir e operar máquinas se um tempo suficiente tiver transcorrido após a administração de Fentanest® (pelo menos 24 horas).
Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

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

Amamentação
Citrato de fentanila é excretado no leite materno. Portanto, não é recomendável o uso do leite materno por um período de 24 horas após a administração de Fentanest®. O risco/benefício da amamentação após a administração de Fentanest® deve ser considerado.

Fertilidade
Não existem dados clínicos disponíveis sobre os efeitos de fentanila sobre a fertilidade de homens e mulheres.
Em estudos em animais, alguns testes em ratos demonstraram redução da fertilidade em fêmeas nas doses tóxicas maternas.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco
A dose inicial de Fentanest® deve ser reduzida em pacientes idosos e debilitados, de acordo com cada caso.
Ainda não se estabeleceu a segurança de Fentanest® em criança abaixo de 2 anos de idade.
Fentanest® deve ser administrado com cuidado em pacientes com insuficiência hepática ou renal.

Interações Medicamentosas

Fls 4161
Proc. Nº 023/2023
Ass

Efeito dos outros medicamentos sobre Fentanest®

Depressores do Sistema Nervoso Central (SNC)

O emprego concomitante de Fentanest® com outros depressores do sistema nervoso central (por exemplo: barbitúricos, benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados, neurolépticos, outros opioides ou agentes anestésicos gerais e bebidas alcoólicas) proporcionará efeitos aditivos ou potencializadores. Quando os pacientes receberem esses depressores do SNC, a dose de Fentanest® necessária pode ser menor do que a usual. O uso concomitante com Fentanest® em pacientes com respiração espontânea pode aumentar o risco de depressão respiratória, sedação profunda, coma e morte (vide "O que devo saber antes de usar este medicamento?").

Inibidores do citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

A fentanila, um fármaco de alta depuração, é rápida e extensivamente metabolizada principalmente pelo CYP3A4. Quando Fentanest® 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 Fentanest®, 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 Fentanest®, o risco de depressão respiratória aguda e/ou retardada pode estar aumentado, podendo ser necessária uma redução da dose de Fentanest® 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 Fentanest® 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 Fentanest® por via intravenosa. A administração concomitante de outros inibidores potentes ou menos potentes da CYP3A4, tais como voriconazol ou fluconazol, e Fentanest® pode também resultar em uma exposição aumentada e/ou prolongada da fentanila.

Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)

Geralmente é recomendado descontinuar os IMAOs 2 semanas antes de qualquer procedimento cirúrgico ou anestésico. No entanto, vários relatos descrevem o uso sem intercorrências de Fentanest® durante procedimentos cirúrgicos ou anestésicos em pacientes em uso de IMAOs.

Medicamentos serotoninérgicos

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

Efeito do Fentanest® sobre outros medicamentos

Após a administração do Fentanest®, a dose dos outros medicamentos depressores do SNC deve ser reduzida. Isto é particularmente importante após uma cirurgia, pois a analgesia profunda é acompanhada por uma depressão respiratória acentuada, que pode persistir ou reaparecer no pós-operatório. A administração de um depressor do SNC, tal como os benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados, durante esse período, pode aumentar desproporcionalmente o risco de depressão respiratória (vide "O que devo saber antes de usar este medicamento?").

A depuração plasmática total e o volume de distribuição do etomidato são reduzidos por um fator de 2 a 3 sem alteração da meia-vida quando administrado com fentanila. A administração simultânea de Fentanest® 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 Fentanest®, pode ser necessário reduzir a sua dose.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.
Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conservar o produto 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.

Fls 4162
Proc. Nº 023/2023
Ass

A solução injetável não deve ser misturada com outros produtos (fluorouracil, pantoprazol sódico, pentobarbital sódico, azitromicina, fenitoína sódica, sulfametoxazol+trimetoprima, cefapirina, gemtuzumab, hidroxocobalamina) devido à incompatibilidade.
Se desejado, Fentanest® pode ser misturado ao cloreto de sódio 0,9% (nas concentrações de 0,02mg/mL e 0,01mg/mL) ou glicose 5% (nas concentrações de 0,01mg/mL e 0,04mg/mL) para infusões intravenosas. Tais diluições são compatíveis com material plástico para infusão. Elas devem ser usadas dentro de 24 horas após preparação.

Características do medicamento: solução límpida, incolor, essencialmente livre de partículas visíveis.

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?

Fentanest® pode ser administrado por via intratecal, epidural, intramuscular ou intravenosa, dependendo da indicação. A solução injetável não deve ser misturada com outros produtos (fluorouracil, pantoprazol sódico, pentobarbital sódico, azitromicina, fenitoína sódica, sulfametoxazol+trimetoprima, cefapirina, gemtuzumab, hidroxocobalamina) devido à incompatibilidade. Se desejado, Fentanest® pode ser misturado ao cloreto de sódio 0,9% (nas concentrações de 0,02mg/mL e 0,01mg/mL) ou glicose 5% (nas concentrações de 0,01mg/mL e 0,04mg/mL) para infusões intravenosas. Tais diluições são compatíveis com material plástico para infusão. Elas devem ser usadas dentro de 24 horas após a preparação.

Dosagem
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). Fentanest® em dose baixa é especialmente útil para procedimentos cirúrgicos com dor de baixa intensidade. Além da analgesia durante a cirurgia, Fentanest® pode também proporcionar alívio da dor no período pós-operatório imediato.

Manutenção
Raramente são necessárias doses adicionais de Fentanest® nestes procedimentos com dor de baixa intensidade.

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

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

Fls 4163
Proc. Nº 023/2023
Ass

Dose elevada
20 a 50 mcg/kg (0,02 a 0,05 mg/kg) (0,4 a 1 mL/kg). Durante a cirurgia cardíaca e certos procedimentos ortopédicos e neurocirúrgicos em que a cirurgia é mais prolongada, e, na opinião do anestesista, a resposta endócrino-metabólica ao trauma cirúrgico pode prejudicar o estado geral do paciente, recomendando-se doses de 20 a 50 mcg (0,02 a 0,05 mg/kg) (0,4 a 1mL/kg) com protóxido de nitrogênio e oxigênio. Tais doses têm demonstrado atenuar a resposta endócrino-metabólica ao trauma cirúrgico, definida pelo aumento dos níveis circulantes de hormônio do crescimento, catecolaminas, hormônio antidiurético e prolactina.
Quando doses dentro desses limites são usadas durante a cirurgia, é necessária ventilação pós-operatória em virtude de depressão respiratória prolongada.
O principal objetivo dessa técnica será produzir "anestesia livre do trauma cirúrgico".

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

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

4. Anestesia regional

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

Administração intratecal
5 a 20 mcg (0,1 a 0,4 mcg/kg) podem ser administrados por esta via. Quando se necessita de uma complementação da anestesia regional, doses de 50 a 100 mcg/kg (0,05 a 0,1 mg) (1 a 2 mL) podem ser administrados 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) a cada 10 a 12 kg de peso corporal.

Pacientes idosos e debilitados

Fls 4164
Proc. Nº 023/2023
Ass

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 Fentanest® em pacientes com insuficiência renal e estes pacientes devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de toxicidade de fentanila.

Modo de usar

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?
Os pacientes não se auto-administram Fentanest®.
Fentanest® é um medicamento injetável administrado sob a orientação e supervisão médica.

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

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
Eventos adversos ocorrem principalmente durante a cirurgia e são manejados pelo médico.
Alguns eventos adversos podem ocorrer logo após a cirurgia, e neste caso o paciente permanecerá sob supervisão médica após a cirurgia.
As frequências das reações adversas são fornecidas de acordo com a seguinte convenção:

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Dados de estudos clínicos

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):
- **Distúrbios Gastrintestinais:** náusea, vômitos.
- **Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo:** rigidez muscular (que também pode envolver os músculos torácicos).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):
- **Distúrbios do Sistema Nervoso:** sedação, tontura, discinesia (diminuição ou extinção dos movimentos voluntários).
- **Distúrbios Oculares:** distúrbios visuais.

Fls 4165
Proc. Nº 023/2023
Ass.

- **Distúrbios Cardíacos:** bradicardia (batimento cardíaco lento), taquicardia (batimento cardíaco rápido), arritmia (batimento cardíaco irregular).
- **Distúrbios Vasculares:** hipotensão, hipertensão, dor na veia.
- **Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais:** apneia (parada temporária da respiração), broncoespasmo, laringoespasmo.
- **Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo:** dermatite alérgica.
- **Lesão, Envenenamento e Complicações do Procedimento:** confusão pós-operatória, complicação neurológica anestésica.

Reações adversas ocorridas em < 1% dos pacientes tratados com fentanila em estudos clínicos:
- **Distúrbios Psiquiátricos**: humor eufórico.
- **Distúrbios do Sistema Nervoso**: cefaleia.
- **Distúrbios Vasculares**: flutuação da pressão arterial, flebite (inflamação nas veias).
- **Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais**: soluços, hiperventilação.
- **Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração**: calafrios, hipotermia.
- **Lesão, Envenenamento e Complicações do Procedimento**: agitação pós-operatória, complicação do procedimento, complicação das vias aéreas da anestesia.

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

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):
- **Distúrbios do Sistema Imunológico**: hipersensibilidade (como choque anafilático, reação anafilática, urticária).
- **Distúrbios do Sistema Nervoso**: convulsões, perda da consciência, mioclonia (contrações repentinas, incontroláveis e involuntárias de um músculo).
- **Distúrbios Cardíacos**: parada cardíaca.
- **Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais**: depressão respiratória.
- **Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo**: prurido (coceira).

Quando um neuroléptico (antipsicótico) é utilizado com Fentanest®, as seguintes reações adversas podem ser observadas: febre e/ou tremor, agitação, episódios de alucinação pós-operatórios e sintomas extrapiramidais.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Sinais e Sintomas
As manifestações de superdose de Fentanest® 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 Fentanest® 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

Fls 4166
Proc. Nº 023/2023
Ass

naloxona, para controle da depressão respiratória. Enfim, devem ser tomadas todas as medidas gerais que se façam necessárias.

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

III - DIZERES LEGAIS

Reg.MS nº 1.0298.0081
Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

Registrado por:
CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP
CNPJ: 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

Fabricado por:
CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Avenida Nossa Senhora da Assunção, 574 – Butantã – São Paulo/SP
CNPJ: 44.734.671/0008-28
Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA
USO RESTRITO A HOSPITAIS

R_0081_05

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.
Fls 4167
Proc. Nº 023/2025
Ass

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
10/08/2020	2650459/20-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	Solução injetável de 0,05mg/mL em caixas contendo: 10 amp x 5mL 50 amp x 2mL 50 amp x 2mL em estojos esterilizados.
03/06/2020	1758889/20-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	I - Identificação do Medicamento Inclusão de apresentação comercializada 0,05 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 2 ML	VP	Solução injetável de 0,05mg/mL em caixas contendo: 10 amp x 5mL 50 amp x 2mL 50 amp x 2mL em estojos esterilizados.
17/04/2019	0348388/19-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	I - Identificação do Medicamento 2. Como este medicamento é funciona? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento?	VP	Solução injetável de 0,05mg/mL em caixas contendo 10 amp x 5mL e 50 amp x 2mL em estojos esterilizados.
12/03/2019	0219632/19-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	2. Como este medicamento é funciona? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento?	VP	Solução injetável de 0,05mg/mL em caixas contendo 10 amp x 5mL e 50 amp x 2mL em estojos esterilizados.
04/09/2018	0863829/18-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	I - Identificação do Medicamento 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	Solução injetável de 0,05mg/mL em caixas contendo 10 amp x 5mL e 50 amp x 2mL em estojos esterilizados.

Fls 4168
Proc. Nº 023/2023
Ass

28/02/2018	0242159/18-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	Separação da bula na apresentação de ampola e frasco ampola. Identificação 1. Para que este medicamento é indicado? 3. Quando não devo usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP	Solução injetável de 0,05mg/mL em caixas contendo 10 amp x 5mL e 50 amp x 2mL em estojos esterilizados.
10/07/2017	1415682/17-2	10756 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	------	------	------	------	Identificação do medicamento.	VP	Solução injetável de 0,05mg/mL em caixas contendo 10 amp x 5mL, 25 fa x 10mL e 50 amp x 2mL em estojos esterilizados.
10/07/2017	1415136/17-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	Identificação do medicamento.	VP	Solução injetável de 0,05mg/mL em caixas contendo 10 amp x 5mL, 25 fa x 10mL e 50 amp x 2mL em estojos esterilizados.
27/06/2017	1296949/17-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/09/2015	0781915/15-3	Alteração de local de fabricação	12/06/2017	Identificação do medicamento 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? Dizeres legais	VP	Solução injetável de 0,05mg/mL em caixas contendo 25 amp x 5mL, 25 fa x 10mL e 50 amp x 2mL em estojos esterilizados.
			22/09/2015	0844777/15-2	Alteração moderada de excipiente	12/06/2017			
02/03/2017	0339558/17-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	Identificação do medicamento.	VP	Solução injetável de 0,05mg/mL em caixas contendo 25 amp x 5mL, 25 fa x 10mL e 50 amp x 2mL em estojos esterilizados.
24/02/2017	0312791/17-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/10/2016	2366357/16-3	10223 - SIMILAR – Inclusão de nova apresentação comercial de produto estéril	02/01/2017	Identificação do medicamento. 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	Solução injetável de 0,05mg/mL em caixas contendo 25 amp x 5mL, 25 fa x 10mL, 25 amp x 2mL e 50 amp x 2mL em estojos esterilizados.
23/09/2015	0849010/15-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP	Solução injetável de 0,05mg/mL em caixas contendo 25 amp x 5mL, 25 fa x 10mL, 50 amp x 2mL e 50 amp x 2mL em estojos esterilizados.

Fls 4169
Proc. Nº 02.3/2023
Ass

15/04/2015	0327640/15-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP	Solução injetável de 0,05mg/mL em caixas contendo 25 amp x 5mL, 25 fa x 10mL, 50 amp x 2mL e 50 amp x 2mL em estojos esterilizados.
24/10/2014	0958399/14-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	1.Para que este medicamento é indicado? 3. Quando não devo usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento?	VP	Solução injetável de 0,05mg/mL em caixas contendo 25 amp x 5mL, 25 fa x 10mL, 50 amp x 2mL e 50 amp x 2mL em estojos esterilizados.
03/07/2014	0529202/14-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Fentanil (Janssen), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 19/05/2014.	VP	Solução injetável de 0,05mg/mL em caixas contendo 25 amp x 5mL, 25 fa x 10mL, 50 amp x 2mL e 50 amp x 2mL em estojos esterilizados.

Blau FARMACÊUTICA

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/12/2016	2663142163	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/12/2016	2663142163	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/12/2016	Todos – Adequação à RDC 47/09	VP	Todas
19/11/2019	-	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Apresentação com 50 ou 100 frascos

Fls 4170
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 4171
Proc. Nº 023/2023
Ass

Amplospec®

ceftriaxona dissódica hemieptaidratada

Instituto BioChimico Indústria Farmacêutica Ltda.

Pó para solução injetável 1 g

BioChimico
Fls 4172
Proc. Nº 023/2023
Ass

Amplospec®

ceftriaxona dissódica hemieptaidratada

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Pó para solução injetável
Caixas com 50 frascos-ampola contendo ceftriaxona dissódica hemieptaidratada equivalente a 1 g de ceftriaxona.

VIA INTRAVENOSA
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola contém 1,19 g de ceftriaxona dissódica hemieptaidratada equivalente a 1 g de ceftriaxona.
Contém aproximadamente 83 mg (3,6 mEq) de sódio por grama de ceftriaxona.

II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações a seguir. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, por favor, informe ao seu médico.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Amplospec® é usado para tratar infecções causadas por microrganismos sensíveis à ceftriaxona.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
Amplospec® pertence a um grupo de medicamentos denominado antibióticos. Sua substância ativa - ceftriaxona - é um antibiótico capaz de eliminar uma grande variedade de microrganismos/bactérias responsáveis por diversos tipos de infecções.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Hipersensibilidade: Amplospec® é contraindicado a pacientes com alergia à ceftriaxona, a qualquer um dos excipientes da formulação ou a qualquer outro cefalosporínicos (como cefalexina, cefazolina e outros). Pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade à penicilina (incluindo ampicilina e amoxicilina) e outros agentes betalactâmicos podem apresentar maior risco de hipersensibilidade a Amplospec® (vide item "O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?").
Lidocaína: soluções de Amplospec® que contém lidocaína nunca devem ser administradas por via intravenosa.
Neonatos prematuros: Amplospec® é contraindicado a neonatos prematuros com idade pós-menstrual (idade corrigida) de até 41 semanas (idade gestacional + idade cronológica).
Recém-nascidos com hiperbilirrubinemia (icterícia): recém-nascidos com icterícia não devem ser tratados com ceftriaxona. Estudos in vitro mostraram que a ceftriaxona pode trazer risco de agravar a toxicidade pela bilirrubina nesses pacientes.
Neonatos e soluções intravenosas que contém cálcio: Amplospec® é contraindicado a neonatos (≤ 28 dias) sob tratamento (ou em previsão de tratamento) com soluções IV que contêm cálcio, incluindo infusão contínua de cálcio como a nutrição parenteral, por causa do risco de formação de compostos insolúveis de ceftriaxona cálcica (vide itens "COMO DEVO USAR ESSE MEDICAMENTO?", "O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Interações medicamentosas" e "QUAIS OS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? - Interação com cálcio").

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Hipersensibilidade: assim como para todos os agentes antibacterianos betalactâmicos, reações de hipersensibilidade sérias e, ocasionalmente, fatais foram reportadas em pacientes tratados com ceftriaxona

Fls 4173
Proc. Nº 023/2023
Ass

(vide item "QUAIS OS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?"). No caso de reações de hipersensibilidade graves, o tratamento com ceftriaxona deve ser descontinuado imediatamente e medidas de emergência adequadas devem ser iniciadas. Antes do início do tratamento, seu médico deve concluir se você apresenta histórico de reações de hipersensibilidade à ceftriaxona, outras cefalosporinas ou qualquer outro tipo de medicamento betalactâmico. Deve-se tomar precauções, caso Amplospec® seja administrado em pacientes com histórico de hipersensibilidade a outros agentes betalactâmicos.

Anemia hemolítica: anemia hemolítica imune mediada (anemia produzida por destruição dos glóbulos vermelhos por anticorpos do próprio paciente) foi observada em pacientes que receberam antibacterianos da classe das cefalosporinas, incluindo Amplospec®. Casos graves de anemia hemolítica, incluindo óbitos, foram relatados durante o tratamento em adultos e crianças. Se você notar sinais de anemia (como palidez, cansaço fácil, falta de ar com pequenos esforços) durante o uso de Amplospec®, avise seu médico para que ele possa pesquisar a causa e orientar você da melhor forma. O uso de ceftriaxona deve ser interrompido até que a causa da anemia seja determinada.

Diarreia associada ao *Clostridium difficile* (CDAD): CDAD foi relatada com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo Amplospec®, e sua gravidade pode variar, de diarreia leve até uma colite fatal. O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon, levando a um crescimento exacerbado do *C. difficile*, que contribui para o desenvolvimento de CDAD. Se notar diarreia persistente, avise seu médico para que ele possa determinar a causa e adotar as medidas necessárias para o seu tratamento.

Superinfecções: superinfecções com os microrganismos não susceptíveis podem ocorrer como com outros agentes antibacterianos.

Precipitados de ceftriaxona cálcica: precipitados de ceftriaxona cálcica na vesícula biliar foram observados durante exames de ultrassom em pacientes que estavam recebendo doses de ceftriaxona iguais ou superiores a 1 g/dia. Os precipitados desaparecem após descontinuação do tratamento com Amplospec® e são raramente sintomáticos. Em casos sintomáticos, seu médico deve avaliar o risco-benefício da descontinuação do tratamento com Amplospec® e outras medidas necessárias. Não foram observados casos de precipitações intravasculares em pacientes, exceto em recém-nascidos tratados com ceftriaxona e soluções ou produtos que contenham cálcio. (vide itens "PRINCIPAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS" e "QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR").

Pancreatite: casos de pancreatite, possivelmente de origem biliar (obstrutiva), foram raramente relatados em pacientes tratados com Amplospec®. A maior parte desses pacientes apresentava fatores de risco para estase/aglutinação biliar como tratamento prévio intenso, doença grave e nutrição parenteral total. O papel de fator desencadeante ou de cofator de Amplospec® relacionado à precipitação biliar não pode ser descartado.

Monitoramento do sangue: durante tratamentos prolongados, hemograma completo deve ser feito regularmente.

O diluente de Amplospec® IM, composto de uma solução de lidocaína, nunca deve ser administrado na veia.

Gravidez e amamentação

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

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Você deve comunicar ao seu médico se estiver grávida ou com intenção de engravidar. Seu médico irá decidir quando você deve usar Amplospec®. Ceftriaxona atravessa a barreira placentária. A segurança durante a gravidez não foi estabelecida em seres humanos. Apesar dos estudos não demonstrarem defeitos físicos no feto ou indução de mutação genética, é necessário cautela nos três primeiros meses de gestação, a não ser em casos absolutamente necessários. Recomenda-se cuidado especial em pacientes que amamentam, apesar da baixa concentração de Amplospec® excretada no leite.

Uso em idosos

A dose de Amplospec® para idosos é a mesma usada para adultos.

Uso em pacientes pediátricos

A segurança e eficácia do Amplospec® em recém-nascidos, lactentes e crianças foram estabelecidas para as doses descritas no item "Como devo usar este medicamento?". Estudos mostraram que a ceftriaxona, assim como outras cefalosporinas, pode deslocar a bilirrubina da albumina sérica. Amplospec® não é recomendados para neonatos, especialmente prematuros que apresentem risco de desenvolver encefalopatia por causa de icterícia (vide item "QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?").

BioChimico Fls. 4174
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Uso em pacientes com insuficiência hepática e renal
Vide item "COMO DEVO USAR ESSE MEDICAMENTO?".
Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas
Durante o tratamento com Amplospec®, efeitos indesejados podem ocorrer (por exemplo, tontura), os quais podem influenciar a habilidade de dirigir e operar máquinas (vide item "QUAIS OS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?"). Os pacientes devem ser cautelosos ao dirigir ou operar máquinas.

Até o momento não há informações de que a ceftriaxona possa causar doping. Em caso de dúvidas, consulte seu médico.

Principais interações medicamentosas
Até o momento, não se observaram alterações da função renal após administração simultânea de doses elevadas de Amplospec® e potentes diuréticos, como a furosemida. Recomenda-se o monitoramento dos níveis de aminoglicosídeos e da função renal, quando administrados em combinação com Amplospec®. Amplospec® não apresentou efeito similar ao provocado pelo dissulfiram após administração de álcool. Ceftriaxona não contém o radical N-metiltiotetrazol que está associado a uma possível intolerância ao álcool e a sangramentos observados com outras cefalosporinas. A probenicida não tem influência sobre a eliminação de Amplospec®. Informe o seu médico se estiver utilizando algum medicamento contendo cloranfenicol, pois podem ocorrer interações entre ele e Amplospec®. Em estudos in vitro, efeitos antagônicos foram observados com o uso combinado de cloranfenicol e ceftriaxona.
Diluentes que contém cálcio não devem ser utilizados para a reconstituição de Amplospec® ou para diluições posteriores de soluções recconstituídas para administração intravenosa, pois pode ocorrer a formação de precipitado. A precipitação de ceftriaxona cálcica também também pode ocorrer quando Amplospec® é misturado com soluções que contém cálcio administrados na mesma veia. Amplospec® não deve ser administrado simultaneamente com soluções intravenosas que contêm cálcio, inclusive infusões contínuas que contém cálcio, tais como as de nutrição parenteral, através do equipo em Y. No entando, em outros pacientes, exceto em recém-nascidos, Amplospec® e soluções que contenham cálcio podem ser adminstrados sequencialmente, se as linhas de infusão forem bem lavadas com um líquido compatível. Em estudos em laboratório foi demosntrado que recém-nascidos apresentam um risco aumentado de precipitação de ceftriaxona cálcica (vide itens "COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? " e "QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?").

O uso concomitante de Amplospec® com antagonistas da vitamina K pode aumentar o risco de sangramentos. Os parâmetros de coagulação devem ser monitorados frequentemente e a dose do anticoagulante deve ser ajustada adequadamente pelo seu médico durante e após o tratamento com Amplospec® (vide item "QUAIS OS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?").

Interações com exames laboratoriais
Em pacientes tratados com Amplospec®, o teste de Coombs pode se tornar falso positivo. Assim como com outros antibióticos, pode ocorrer resultado falso-positivo para galactosemia. Os métodos não enzimáticos para determinação de glicose na urina podem fornecer resultados falsos positivos. Por esse motivo, a determinação de glicose na urina durante o tratamento com Amplospec® deve ser feita por métodos enzimáticos. A presença da ceftriaxona pode falsamente reduzir os valores estimados de glicose no sangue, quando obtidos a partir de alguns sistemas de monitoramento. Favor consultar as informações de uso para cada sistema utilizado. Métodos de análise alternativos devem ser utilizados, se necessário.

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?

Amplospec® dever ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Manter o frasco-ampola dentro do 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.

BioChimico Fls 4175
Proc. Nº 023/2023
Ass

As soluções reconstituídas permanecem estáveis física e quimicamente por 6 horas à temperatura ambiente (ou por 24 horas no refrigerador entre 2 e 8°C). Entretanto, como regra geral, as soluções devem ser usadas imediatamente após a preparação. Depois de reconstituída, a solução apresenta coloração que varia do amarelo-pálido ao âmbar, dependendo da concentração e do tempo de estocagem; esta particularidade da ceftriaxona não tem qualquer significado quanto à tolerabilidade e eficácia do medicamento. Após preparo, manter no refrigerador, entre 2 e 8°C, por até 24 horas ou manter a temperatura ambiente por até 6 horas. Amplospec® é constituído de pó cristalino de branco a amarelo – alaranjado não possui características organolépticas marcantes que permitam sua diferenciação em relação a outros pós e soluções. A solução reconstituída deve ser límpida, com coloração variando entre incolor e ligeiramente amarelada.

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.

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.

Descarte de seringas / materiais perfurocortantes
Os seguintes pontos devem ser rigorosamente respeitados quanto ao uso e descarte de seringas e outros materiais perfurocortantes:

- As agulhas e seringas nunca devem ser reaproveitadas.
- Todas as agulhas e seringas utilizadas devem ser colocadas em um recipiente de descarte apropriado, à prova de perfurações.
- Manter o recipiente de descarte fora do alcance das crianças.
- Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O profissional da saúde saberá como preparar o medicamento.

Dosagem
Adultos e crianças acima de 12 anos: A dose usual é de 1-2 g de Amplospec® em dose única diária (cada 24 horas). Em casos graves ou em infecções causadas por patógenos moderadamente sensíveis, a dose pode ser elevada para 4 g, uma vez ao dia.

Uso pediátrico
Os seguintes esquemas posológicos são recomendados para administração uma vez ao dia:
Recém-nascidos (abaixo de 14 dias): Dose única diária de 20-50 mg/kg, de acordo com o peso corpóreo. A dose diária não deve ultrapassar 50 mg/kg. Amplospec® é contraindicado a neonatos prematuros com idade pós-menstrual (idade gestacional + idade cronológica) de até 41 semanas (vide item "QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO"). Amplospec® também é contraindicado a recém nascidos (≤ 28 dias), que requeiram (ou possam requerer) tratamento com soluções IV que contêm cálcio, incluindo infusão de cálcio contínua como a nutrição parenteral, devido ao risco de precipitação de ceftriaxona cálcica (vide item "QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO").

Recém-nascidos, lactentes e crianças (15 dias até 12 anos): Dose única diária de 20-80 mg/kg. Para crianças de 50 kg ou mais, deve ser utilizada a posologia de adultos. Doses intravenosas maiores ou iguais a 50 mg/kg de peso corpóreo, em lactentes e crianças com até 12 anos de idade, devem ser administradas por períodos de infusão superiores a 30 minutos. Em neonatos, doses intravenosas devem ser administradas durante 60 minutos para reduzir o risco potencial de encefalopatia bilirrubínica.

Duração do tratamento: O tempo de tratamento varia de acordo com a evolução da doença. Como se recomenda na antibioticoterapia em geral, a administração de Amplospec® deve ser mantida durante um

BioChimico Fls 4176 Proc. Nº 023/2023 Ass

período mínimo de 48 a 72 horas após o desaparecimento da febre ou após obter-se evidência da erradicação da bactéria. Siga a orientação do seu médico porque o tratamento com Amplospec® pode mudar em condições específicas. No entanto, você deve comunicar ao seu médico se você desejar interromper o tratamento.

Tratamento combinado: Tem sido demonstrado, em condições experimentais, um sinergismo entre Amplospec® e aminoglicosídeos, para muitas bactérias Gram-negativas. Embora não se possa prever sempre um aumento de atividade com esta associação, este sinergismo deve ser considerado nas infecções graves com risco de morte causadas por microrganismos como, por exemplo, *Pseudomonas aeruginosa*. Por causa da incompatibilidade química entre Amplospec® aminoglicosídeos, esses medicamentos devem ser administrados separadamente, nas doses recomendadas. A incompatibilidade química também foi observada na administração intravenosa da ansacrina, vancomicina e fluconazol com Amplospec®.

Modo de usar

Administração intravenosa

Amplospec® 1 g deve ser administrado na veia de modo lento (2 a 4 minutos), após diluição de Amplospec® 1 g em 10 mL de água para injeção.

Infusão contínua

A infusão deve ser administrada em pelo menos 30 minutos. Para infusão intravenosa, 2 g de Amplospec® são dissolvidos em 40 mL das seguintes soluções que não contenham cálcio: cloreto de sódio 0,9%, glicose 5%, glicose 10% e água estéril para injeção. A solução de Amplospec® não deve ser diluída em frasco com outros antimicrobianos ou com outras soluções que não estas citadas acima, devido à possibilidade de incompatibilidade.

Incompatibilidades

Diluentes contendo cálcio, como as soluções de Ringer ou Hartmann, não devem ser utilizados para a reconstituição de Amplospec® ou para diluições posteriores de soluções reconstituídas para administração IV, pois pode ocorrer a formação de precipitado. A precipitação de ceftriaxona cálcica também pode ocorrer quando Amplospec® é misturado com soluções contendo cálcio no mesmo equipo de administração IV. Amplospec® não deve ser administrado simultaneamente com soluções IV contendo cálcio, inclusive infusões contínuas contendo cálcio tais como as de nutrição parenteral, através de equipo em Y. No entanto, em outros pacientes, exceto em recém-nascidos, Amplospec® e soluções que contenham cálcio podem ser administrados sequencialmente, se linhas de infusão forem bem lavadas com um líquido compatível. Até o momento não houve relatos de interação entre ceftriaxona e produtos orais contendo cálcio. Baseado em artigos da literatura, ceftriaxona não deve ser diluída em frasco com outros antimicrobianos tais como, amsacrina, vancomicina, fluconazol e aminoglicosídeos.

O volume final do medicamento preparado, deve ser o seguinte:

Amplospec®	Volume final
1g	10,7mL

BioChimico 1177
Proc. Nº 023/2023
Ass.

A dose de substância ativa por kg de peso corpóreo segue abaixo:

Massa de Amplospec®	Quantidade de substância ativa na forma de ceftriaxona	Dose Max. Teórica de substância ativa por Kgs
1 g	1192,9 mg	17,04 mg/Kg

*Para este cálculo foi considerado o peso médio corpóreo de 70 Kg.

Instruções posológicas especiais

Meningite: Na meningite bacteriana de lactentes e crianças deve-se iniciar o tratamento com 100 mg/kg em dose única diária (dose máxima de 4 g). Logo que o microrganismo responsável for identificado e sua sensibilidade determinada, pode-se reduzir a posologia de acordo. Os melhores resultados foram obtidos com os seguintes tempos de tratamento:
Neisseria meningitides 4 dias
Haemophilus influenzae 6 dias
Streptococcus pneumoniae 7 dias

Uso geriátrico: não é necessário ajuste de dose de Amplospec® para pacientes com 65 anos ou mais, desde que o paciente não apresente insuficiência renal e hepáticas graves.

Insuficiência renal: não é requerido ajuste de dose de Amplospec® em pacientes com insuficiência renal, desde que a função hepática não esteja prejudicada. Somente nos casos de insuficiência renal pré-terminal (depuração de creatinina < 10 mL/min), a dose de Amplospec® não deve ser superior a 2 g/dia.
A ceftriaxona não é removida por diálise periotoneal ou hemodiálise. Pacientes submetidos à diálise não necessitam de dose suplementar após o procedimento.

Insuficiência hepática: não é requerido ajuste da dose de Amplospec®, desde que a função renal não esteja prejudicada.

Insuficiência hepática e renal graves: no caso de insuficiência hepática e renal graves e concomitantes, recomenda-se realizar o monitoramento clínico da segurança e eficácia de Amplospec®.

Borreliose de Lyme (Doença de Lyme): A dose preconizada é de 50 mg/kg até o máximo de 2 g em crianças e adultos, durante 14 dias, em dose única diária.

Profilaxia no perioperatório: Recomenda-se dose única de 1 a 2 g de Amplospec® 30 a 90 minutos antes da cirurgia, dependendo do risco de infecção. Em cirurgia colorretal, a administração de ceftriaxona com ou sem um derivado 5- nitroimidazólico (por exemplo, ornidazol) mostrou-se eficaz.

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?

Na eventualidade de perder uma dose, procure tomar o medicamento o mais brevemente possível. Não duplique a dose seguinte para compensar uma dose perdida. Seu médico saberá quando deverá ser aplicada a próxima dose de Amplospec®.

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?

Estudos clínicos

As reações adversas mais frequentemente reportadas para Amplospec® são eosinofilia (aumento de um tipo de glóbulos brancos que geralmente indicam alergia ou infestação por vermes), leucopenia (redução de glóbulos brancos), trombocitopenia (redução das plaquetas, elemento do sangue que participa da coagulação), diarreia, erupção cutânea e aumento das enzimas hepáticas (substâncias que indicam lesão do fígado no exame de sangue). Os dados para determinar a frequência das reações adversas de

BioChimico 4178
Proc. Nº 023/2023
Ass

Amplospec® foram obtidos de estudos clínicos.

Resumo tabular das reações adversas de estudos clínicos
As reações adversas ao medicamento dos estudos clínicos (Tabela 1) foram listadas de acordo com a classe de sistemas e órgãos MedDRA. A categoria de frequência corresponde para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção: muito comum (≥1/10), comum (≥1/100 a <1/10), incomum (≥1/1.000 a <1/100), rara (≥1/10.000 a <1/1000).

Tabela 1 – Resumo das reações adversas que ocorrem em pacientes tratados com Amplospec® em ensaios clínicos

Reação Adversa	Categoria de frequência
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	
Eosinofilia	Comum
Leucopenia	Comum
Trombocitopenia	Comum
Granulocitopenia (redução de um tipo específico de glóbulos brancos, principalmente os neutrófilos)	Incomum
Anemia	Incomum
Coagulopatia (distúrbios de coagulação)	Incomum
Distúrbios gastrintestinais	
Diarréia	Comum
Fezes amolecidas	Comum
Náusea	Incomum
Vômito	Incomum
Disturbios gerais e condições de administração	
Flebite (inflamação da veia)	Incomum
Reações no local da administração	Incomum
Febre	Incomum
Edema (inchaço)	Rara
Calafrios	Rara
Distúrbios Hepatobiliares	
Aumento das enzimas hepáticas	Comum
Infecções e infestações	
Infecção fúngica no trato genital	Incomum
Colite pseudomembranosa (inflamação do instetino causada pela multiplicação excessiva de certas bactérias depois do uso de antibióticos de amplo espectro)	Rara
Investigações	
Aumento da creatinina sérica (substância que indica lesão dos rins no exame de sangue)	Incomum
Distúrbios do sistema nervoso	
Cefaleia	Incomum
Tontura	Incomum
Distúrbios renais e urinários	
Hematúria (presença de sangue na urina)	Rara
Glicosúria (presença de açúcar na urina)	Rara
Distúrbios respiratório, torácicos e mediastinais	
Broncoespasmo (chiado no peito, sibilos)	Rara
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	
Erupção cutânea	Comum
Prurido (coceira)	Incomum
Urticária (lesões avermelhadas na pele)	Rara

Pós-comercialização
As reações adversas a seguir foram identificadas durante o período de pós-comercialização de Amplospec®. Essas reações foram reportadas por uma população de tamanho incerto, portanto, não é possível estimar com segurança sua frequência e/ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao

BioChimico Fls 4179 Proc. Nº 023/2023 Ass

fármaco.

Problemas gastrintestinais: pancreatite (inflamação do pâncreas), estomatite (inflamação da mucosa oral) e glossite (inflamação da língua).

Alterações hematológicas: casos isolados de agranulocitose (quando a medula óssea deixa de produzir um tipo de glóbulos brancos, principalmente os neutrófilos) foram relatados, a maior parte deles após 10 dias de tratamento e doses totais de 20 g ou mais.

Reações cutâneas: pustulose exantemática generalizada aguda (lesões avermelhadas com pus, disseminadas por todo o corpo) e casos isolados de reações cutâneas graves, como eritema multiforme (lesões generalizadas de pele com formatos diversos, incluindo manchas vermelhas, bolhas, nódulos avermelhados), síndrome de Stevens Johnson ou Síndrome de Lyell / necrólise epidérmica tóxica (manifestações cutâneas de quadros graves de hipersensibilidade, em que o paciente apresenta lesões extensas de bolhas e descamação da pele, como se fosse uma grande queimadura).

Alterações no sistema nervoso: convulsão, encefalopatia.

Encefalopatia reversível foi relatada com o uso de cefalosporinas, incluindo ceftriaxona, particularmente quando altas doses são administradas em pacientes com insuficiência renal e fatores predisponentes adicionais, como idade avançada, distúrbios pré-existentes do sistema nervoso central.

Infecções e infestações: superinfecção.

Outros efeitos colaterais raros: pedra na vesícula, icterícia (amarelão), kernicterus, (um tipo de icterícia grave com comprometimento cerebral) oligúria (diminuição do volume urinário), reações anafiláticas e anafilactoides (reações alérgicas graves que podem levar a óbito, com inchaço no trato respiratório que impede a respiração e choque). O ultrassom da vesícula biliar pode mostrar imagens de sedimento (que podem ser confundidas com cálculos) que desaparecem com a suspensão do medicamento.

Interação com cálcio: em recém-nascidos que receberam Amplospec® e soluções que continham cálcio, foi relatado um pequeno número de casos fatais, nos quais um material cristalino foi observado nos pulmões e rins durante a autópsia. Em alguns desses casos, a mesma linha de infusão intravenosa foi usada para Amplospec® e para as soluções contendo cálcio, e em algumas dessas vias de infusão, foi observado um precipitado. Pelo menos uma fatalidade foi relatada com um recém-nascido no qual Amplospec® e soluções que continham cálcio foram administrados em diferentes momentos, em vias de infusão diferentes; e nenhum material cristalino foi observado na autópsia desse neonato. Não houve relatos semelhantes em pacientes não neonatos. Casos de precipitação de ceftriaxona no trato urinário foram relatados, principalmente em crianças que foram tratadas com altas doses (por exemplo, doses maiores ou iguais a 80 mg/kg/dia ou com dose total excedendo 10 g), e que apresentavam outros fatores de risco (por exemplo desidratação, confinamento a cama). Esse evento pode ser assintomático ou sintomático, e pode levar à obstrução da uretra e insuficiência renal aguda, mas é geralmente reversível com a descontinuação de Amplospec®.

Efeitos colaterais locais: em raros casos, reações de flebite (inflamação da veia) ocorrem após administração intravenosa. Estas podem ser minimizadas pela prática de injeção lenta do produto (2 – 4 min).

Investigações: resultados falso positivos para os testes de Coombs (usado no diagnóstico de doenças autoimunes e doença hemolítica do recém-nascido), galactosemia (doença hereditária no qual o corpo não consegue transformar galactose em glicose) e métodos não enzimáticos para determinação da glicose.

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?

Em casos de administração de uma dose excessiva, não é possível reduzir a concentração da droga através de hemodiálise ou diálise peritoneal. Não há antídoto específico. O tratamento deve ser sintomático.

Em casos de superdose podem aparecer as reações adversas descritas anteriormente. O tratamento é sintomático.

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

BioChimico
Fls 4180
Proc. Nº 023/2023
Ass

III – DIZERES LEGAIS

MS 1.0063.0003
Farmacêutico Responsável: Rafael Nunes Princesval
CRF-RJ nº 17295

Fabricado e Registrado por: **INSTITUTO BIOCHIMICO IND. FARM. LTDA.**
Rua Antônio João nº 168, 194 e 218 Cordovil, Rio de Janeiro - RJ
CNPJ 33.258.401/0001-03
Indústria Brasileira

Embalado por: **INSTITUTO BIOCHIMICO IND. FARM. LTDA.**
Rodovia Presidente Dutra Km 310 Penedo, Itatiaia – RJ

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
USO RESTRITO A HOSPITAIS

4401001-10
www.biochimico.ind.br

SABIO
Serviço Atendimento BioChimico
0800 023 89 99
sabio@biochimico.ind.br

BioChimico®

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 28/09/2022

Fls 4181
Proc. Nº 023/2023
Ass

Histórico de Alteração de Bula

Amplospec®

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N° expediente	Assunto	Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/08/2014	0695356/4-5	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão inicial de texto de bula – adequação ao medicamento de referência	VP/VPS	Caixas com 50 frascos-ampola contendo pó estéril equivalente a 1 g de ceftriaxona.
15/01/2015	0038102/15-1	10450 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação a bula padrão. Bula do Profissional: -CONTRAINDICAÇÕES; - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; INTERAÇÕES -MEDICAMENTOSAS; - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO; - POSOLOGIA E MODO DE USAR E - REAÇÕES ADVERSAS. Bula do Paciente: - QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?; - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?; - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? E - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?,	VP/VPS	Caixas com 50 frascos-ampola contendo pó estéril equivalente a 1 g de ceftriaxona.

Fls 4182
Proc. Nº 023/2023
Ass

15/05/2015	0429269/15-3	10450 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão da frase de intercambialidade de acordo com a RDC 58/14. Bula do Profissional: - Reações adversas Bula do Paciente: - Quais os males que este medicamento pode causar?	VP/VPS	Caixas com 50 frascos-ampola contendo pó estéril equivalente a 1 g de ceftriaxona.
25/05/2016	1811258/16-7	10450 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Bula do Profissional: -CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS; -POSOLOGIA E MODO DE USAR; -REAÇÕES ADVERSAS Bula do Paciente: -QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?; -O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?; COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?; -QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?, I-IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO : -Forma Farmacêutica; -Composição. III-Dizeres Legais Retirada da via de administração "VIA INTRAMUSCULAR".	VP/VPS	Caixas com 50 frascos-ampola contendo ceftriaxona dissódica equivalente a 1 g de ceftriaxona.

Fls 4183
Proc. Nº 023/2023

03/02/2017	0185635/17-9	10450 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	III – Dizeres Legais	VP/VPS	Caixas com 50 frascos-ampola contendo ceftriaxona dissódica equivalente a 1 g de ceftriaxona
06/02/2020	0378645/20-5	10450 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Bula do Profissional de Saúde: Atualização do DCB 7. Cuidados de armazenamento do medicameno 9. Reações Adversas Bula do Paciente: Atualização do DCB 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP/VPS	Caixas com 50 frascos-ampola contendo ceftriaxona dissódica hemieptaidratada equivalente a 1 g de ceftriaxona
10/12/2020	4373691/20-2	10450 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Bula do Profissional de Saúde: 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações Adversas Bula do Paciente: 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	Caixas com 50 frascos-ampola contendo ceftriaxona dissódica hemieptaidratada equivalente a 1 g de ceftriaxona

Fls 4184
Proc. Nº 023/2023
Ass

06/05/2021	1747176/21-1	10450 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Bula do Profissional de Saúde: Inclusão código GTIN	VPS	Caixas com 50 frascos-ampola contendo ceftriaxona dissódica hemieptaidratada equivalente a 1 g de ceftriaxona
20/10/2021	4144993/21-3	10450 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	III – Dizeres Legais	VP/VPS	Caixas com 50 frascos-ampola contendo ceftriaxona dissódica hemieptaidratada equivalente a 1 g de ceftriaxona
28/07/2022	4464409/22-9	10450 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Bula do Profissional de Saúde: I-Identificação do medicamento; 3.Características Farmacológicas; 4.Contraindicações; 8. Posologia e modo de usar. Bula do Paciente: I-Identificação do medicamento; 3.Quando não devo usar este medicamento?; 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?; 6.Como devo usar este medicamento?.	VP/VPS	Caixas com 50 frascos-ampola contendo ceftriaxona dissódica hemieptaidratada equivalente a 1 g de ceftriaxona
26/12/2022	NA	10450 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Bula do Profissional de Saúde: 3.Características Farmacológicas; 7. Cuidados de armazenamento do medicamento; 8. Posologia e modo de usar; 9. Reações Adversas. Bula do Paciente: II-Informações ao paciente; 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?; 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6.Como devo usar este	VP/VPS	Caixas com 50 frascos-ampola contendo ceftriaxona dissódica hemieptaidratada equivalente a 1 g de ceftriaxona

Fls 4185
Proc. Nº 023/2023
Ass.

							medicamento?. 8. Quais os males que esse medicamento pode me causar?		

Fls 4186
Proc. Nº 023/2023
Ass

BULA PACIENTE

CIPROBACTER

HALEX ISTAR

SOLUÇÃO PARA INFUSÃO

2 mg/mL

Fls 4187
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ciprobacter

ciprofloxacino

isofarma

APRESENTAÇÕES
Solução para infusão de ciprofloxacino 2 mg/mL. Caixa contendo 60 bolsas plásticas com 100 mL.
Solução para infusão de ciprofloxacino 2 mg/mL. Caixa contendo 32 bolsas plásticas com 200 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA
SISTEMA FECHADO – POLIETILENO
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:
ciprofloxacino 0,2%
Cada mL contém:
ciprofloxacino (D.C.B. 02137).....2 mg
Excipientes: cloreto de sódio, ácido láctico, ácido clorídrico e água para injetáveis.

Conteúdo eletrolítico:
sódio (Na +):..... 154 mEq/L
cloreto (Cl-):.....154 mEq/L

Osmolaridade .....324 mOsm/L

INFORMAÇÕES AO PACIENTE
1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
As indicações de Ciprobacter são as seguintes:
Adultos:
Para o tratamento de infecções complicadas e não complicadas causadas por micro-organismos sensíveis ao ciprofloxacino:
- do trato respiratório. Muitos dos micro-organismos, p. ex. *Klebsiella, Enterobacter, Proteus, E. coli, Pseudomonas, Haemophilus, Moraxella, Legionella* e *Staphylococcus* reagem com muita sensibilidade ao Ciprobacter. A maioria dos casos de pneumonia que não necessitam de tratamento hospitalar é causada por *Streptococcus pneumoniae*. Nesses casos, Ciprobacter não é o medicamento de primeira escolha;
- do ouvido médio (otite média) e dos seios paranasais (sinusite), especialmente se causadas por *Pseudomonas* ou *Staphylococcus;*
- dos olhos;
- dos rins e/ou do trato urinário eferente;
- dos órgãos reprodutores, inclusive inflamação dos ovários e das tubas uterinas (anexite), gonorreia e infecções da próstata (prostatite);
- da cavidade abdominal (p. ex. do trato gastrintestinal, do trato biliar e do peritônio);
- da pele e de tecidos moles;
- dos ossos e articulações.
Infecção generalizada (septicemia).
Infecções ou risco de infecção (profilaxia) em pacientes com sistema imunológico comprometido, por exemplo, pacientes em tratamento com medicamentos que inibem as defesas imunológicas naturais do organismo ou pacientes com número reduzido de glóbulos brancos do sangue.
Descontaminação intestinal seletiva em pacientes sob tratamento com imunossupressores. O Ciprobacter não é eficaz contra *Treponema pallidum* (causador da sífilis).

Crianças e adolescentes entre 5 e 17 anos
Para infecção aguda na fibrose cística (distúrbio metabólico hereditário que aumenta a produção e a viscosidade das secreções nos brônquios e no trato digestivo) causada por *P. aeruginosa* se não houver possibilidade de outros tratamentos injetáveis mais eficazes. Não se recomenda Ciprobacter para outras indicações.

Antraz por inalação (após exposição) em adultos e crianças:
Para terapia imediata e para tratamento de antraz após inalação de bacilos de antraz *(Bacillus anthracis).*

Fls 4188
Proc. Nº 023/2023
Ass

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O Ciprobacter é um antibiótico que atua como antibacteriano já que impede a síntese de DNA de uma bactéria porque pertence ao grupo das quinolonas responsáveis por bloquear a reprodução de bactérias e dessa forma combater infecções.

O ciprofloxacino é rapidamente absorvido a partir do trato gastrointestinal. A absorção pode ser retardada pela presença de alimentos, mas não é substancialmente afetada.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não use Ciprobacter nas seguintes situações:

- alergia (hipersensibilidade) à substância ativa ciprofloxacino, aos medicamentos contendo outra quinolonas ou a qualquer componente da fórmula. Sinais de alergia podem incluir coceira, vermelhidão na pele, dificuldade para respirar ou inchaço das mãos, garganta, boca e pálpebra;
- uso concomitante de tizanidina (um relaxante muscular).
- uso concomitante de teofilina, ou outros produtos que contenham cafeína.

Usando estes medicamentos em conjunto pode aumentar os riscos de efeitos colaterais mais graves.

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

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências

Para o tratamento de infecções graves, infecções por *Staphylococcus* e infecções por bactérias anaeróbias, o Ciprobacter deve ser utilizado em associação a um antibiótico apropriado.

O Ciprobacter não é recomendado para o tratamento de pneumonia causada por *Streptococcus pneumoniae* devido à eficácia limitada contra este agente bacteriano.

As infecções dos órgãos genitais podem ser causadas por isolados de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes à fluoroquinolonas. É muito importante obter informações locais sobre a prevalência de resistência ao ciprofloxacino e confirmar a sensibilidade por meio de exames laboratoriais.

O ciprofloxacino está associado a casos de prolongamento do intervalo QT (uma alteração do eletrocardiograma) (Ver em, "**8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? "**). As mulheres podem ser mais sensíveis aos medicamentos que prolonguem o QTc, uma vez que tendem a ter um intervalo QTc basal mais longo em comparação aos homens. Pacientes idosos podem também ser mais sensíveis aos efeitos associados ao medicamento sobre o intervalo QT. Deve-se ter cautela ao utilizar ciprofloxacino junto com medicamentos que podem resultar em prolongamento do intervalo QT (por exemplo, antiarrítmicos de classe III ou IA, antidepressivos tricíclicos, antibióticos macrolídeos, antipsicóticos) ou em pacientes com fatores de risco para prolongamento QT ou "*Torsade de Pointes*" (uma alteração específica do eletrocardiograma), por exemplo, síndrome congênita do QT longo, desequilíbrio eletrolítico (sais do organismo) não corrigido, como hipocalemia (baixo nível de potássio no sangue) ou hipomagnesemia (baixo nível de magnésio no sangue) e doenças cardíacas como insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio ou bradicardia (ritmo dos batimentos cardíacos muito lento).

Em alguns casos podem ocorrer reações alérgicas e de hipersensibilidade após uma única dose. Informe imediatamente seu médico. Em casos muito raros, pode ocorrer inchaço da face, garganta e dificuldade para respirar, podendo progredir para choque, com risco para a vida, às vezes após a primeira administração.

Nesses casos, pare imediatamente o uso de Ciprobacter e informe seu médico.

Se ocorrer diarreia grave e persistente durante ou após o tratamento, deve-se consultar o médico, pois esta pode ser sinal de doença intestinal séria, com possível risco para a vida (colite pseudomembranosa), que exige tratamento imediato. Você deve parar de usar Ciprobacter e procurar atendimento médico. Não tome antidiarreicos e fale com seu médico.

Casos de problemas no fígado (necrose hepática e insuficiência hepática) com risco para a vida têm sido relatados com ciprofloxacino. No caso de qualquer sinal e sintoma de doença no fígado como anorexia (diminuição do apetite), icterícia (coloração amarelada da pele), urina escura, prurido (coceira) ou abdômen tenso pare imediatamente o uso de Ciprobacter e informe seu médico.

Pode ocorrer aumento temporário das enzimas do fígado (transaminases e fosfatase alcalina) ou icterícia colestática (cor amarelada da pele decorrente do acúmulo de pigmentos biliares), especialmente em pacientes que já apresentaram alguma doença no fígado, que foram tratados com Ciprobacter (Ver em, "**8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**").

Ciprobacter deve ser utilizado com cautela em pacientes com miastenia grave (doença muscular) porque os sintomas podem ser exacerbados.

Podem ocorrer tendinite e ruptura de tendão (predominantemente do tendão de Aquiles) com Ciprobacter, algumas vezes bilateral, mesmo dentro das primeiras 48 horas de tratamento. Podem ocorrer inflamação e ruptura de tendão mesmo até vários meses após a descontinuação da terapia com Ciprobacter. O risco de

Fls 4189
Proc. Nº 023/2023
Ass.

doença nos tendões pode estar aumentado em pacientes idosos ou pacientes tratados concomitantemente com corticosteroides.
Na suspeita de inflamação de tendão, deve-se parar imediatamente o uso de Ciprobacter e consultar o médico e o membro acometido deve ser mantido em repouso evitando esforço físico, até a avaliação médica. Ciprobacter deve ser usado com cautela nos pacientes com antecedentes de distúrbios de tendão relacionados a tratamentos com quinolonas.
Ciprobacter, assim como outros medicamentos da mesma classe, é conhecido por desencadear convulsões ou diminuir o limiar convulsivo.
Caso sofra de epilepsia, tendência a convulsões ou tenha apresentado convulsões no passado, redução do fluxo sanguíneo cerebral, traumatismo craniano ou antecedente de derrame, Ciprobacter deve ser administrado somente se os benefícios do tratamento forem superiores aos possíveis riscos. Esses pacientes correm risco de efeitos indesejáveis no sistema nervoso central.
Casos de estado epiléticos têm sido relatados. Se ocorrerem convulsões pare imediatamente o uso de Ciprobacter e informe o médico.
Podem ocorrer reações psiquiátricas após a primeira administração de fluoroquinolonas, incluindo ciprofloxacino.
Em casos raros, podem ocorrer depressão ou reações psicóticas, que podem evoluir para ideias/pensamentos suicidas e comportamento autodestrutivo, como tentativa de suicídio ou suicídio. Nesses casos pare imediatamente o uso de Ciprobacter-ciprofloxacino e informe o médico.
Têm sido relatados casos de polineuropatia sensorial ou sensoriomotora, resultando em sensações cutâneas subjetivas, perda ou diminuição de sensibilidade, alteração na sensibilidade dos sentidos ou fraqueza em pacientes recebendo fluoroquinolonas, incluindo Ciprobacter-ciprofloxacino. Caso você desenvolva sintomas neurológicos, tais como dor, queimação, formigamento, dormência ou fraqueza pare imediatamente o uso de Ciprobacter-ciprofloxacino e informe o médico.
O ciprofloxacino pode induzir reações de sensibilidade à luz, portanto, os pacientes devem evitar a exposição direta e excessiva ao sol ou à luz ultravioleta (UV). Se aparecerem reações cutâneas similares a queimaduras solares, pare imediatamente o uso de Ciprobacter-ciprofloxacino e informe o médico.
Foram observadas reações no local da aplicação intravenosa de ciprofloxacino. Estas reações são mais frequentes se o tempo de infusão for de 30 minutos ou menos. Estas reações podem desaparecer rapidamente após se completar a infusão. Não são contraindicadas as administrações intravenosas subsequentes, exceto se as reações piorarem ou reaparecerem.
Se você é um paciente diabético que toma medicamento para a diabetes por via oral: ciprofloxacino pode causar hipoglicemia (baixa de açúcar no sangue) em alguns pacientes os sintomas de baixa de açúcar no sangue devem ser tratados antes de levar a inconsciência (desmaiar). Diferentes pessoas podem sentir diferentes sintomas de baixa de açúcar no sangue. Se você apresentar sintomas de baixo açúcar no sangue, pare de usar Ciprobacter-ciprofloxacino e verifique com o seu médico de imediato:
Os sintomas da baixa de açúcar no sangue podem incluir: ansiedade, mudança de comportamento semelhante a estar bêbado, visão turva, suores frios, confusão, pele pálida e fria, com dificuldade de concentração, sonolência, fome excessiva, dor de cabeça, náuseas, nervosismo, taquicardia, tremores, ou cansaço invulgar ou fraqueza.

Gravidez e amamentação
Gravidez
Ciprobacter-ciprofloxacino não deve ser usado durante a gravidez. Estudos realizados com animais não evidenciaram malformações do feto, porém não se pode excluir que o medicamento possa causar lesões na cartilagem articular de organismos imaturos.
Informe seu médico se ocorrer gravidez durante o uso de Ciprobacter.

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

Amamentação
O ciprofloxacino é excretado no leite materno, por isso, devido ao risco de dano articular ao feto, o uso de Ciprobacter não é recomendado durante a amamentação.

Crianças, adolescentes e idosos
Como ocorre com outros inibidores da girase, o ciprofloxacino causa lesão nas articulações que suportam o peso em animais imaturos. Os dados de segurança em menores de 18 anos que sofriam principalmente de fibrose cística não evidenciaram lesão de articulação/cartilagem.
Na faixa etária de 5 a 17 anos pode ser usado no caso específico descrito abaixo.
Dados atuais confirmam o uso de ciprofloxacino para o tratamento de infecção aguda na fibrose cística causada por *P. aeruginosa* em crianças e adolescentes de 5 a 17 anos. Atualmente a experiência disponível

Fls 4190
Proc. Nº 023/2023
Ass

sobre o uso em crianças e adolescentes com outras infecções e crianças com menos de 5 anos é insuficiente. Portanto, não deve ser usado para outras infecções e em menores de 5 anos.
O Ciprobacter pode ser usado por idosos na menor dose possível estabelecida pelo médico.

Aumento do risco de 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 pré-existente e /ou dissecção aórtica, ou na presença de outros fatores de risco ou condições predisponentes para aneurisma e dissecção da aorta (por exemplo, síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos vascular, arterite de Takayasu, arterite de células gigantes, doença de 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

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas
As substâncias do tipo fluoroquinolonas, incluindo o ciprofloxacino, podem prejudicar a habilidade do paciente para dirigir veículos e operar máquinas. Isso ocorre principalmente com o uso em conjunto com bebidas alcoólicas.

Interações medicamentosas
A seguir, constam alguns medicamentos cujo efeito pode ser alterado se tomados com Ciprobacter ou que podem influenciar seu efeito. Fale com seu médico caso esteja tomando algum desses medicamentos.
Medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT: Ciprobacter, com outros medicamentos da mesma classe (fluoroquinolonas), deve ser utilizado com cautela em pacientes que estejam recebendo medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT (por exemplo, antiarrítmicos de classe III ou IA, antidepressivos tricíclicos, antibióticos macrolídeos, antipsicóticos).
O uso simultâneo de Ciprobacter e probenecida (tratamento complementar de infecções, por exemplo, gota) aumenta a concentração de ciprofloxacino no sangue.
Não se deve administrar Ciprobacter com tizanidina (relaxante muscular), pois pode ocorrer um aumento indesejável nas concentrações de tizanidina o sangue associado aos efeitos colaterais clinicamente importantes induzidos por esta, como queda da pressão e sonolência.
A teofilina (medicamento para a asma), usada em conjunto com Ciprobacter, pode ter sua concentração aumentada no sangue, o que favorece um aumento da frequência dos efeitos indesejáveis induzidos pela teofilina. Em casos muito raros, esses efeitos indesejáveis podem colocar a vida em risco ou ser fatais. Se o uso de ambos for inevitável, a concentração de teofilina no sangue deve ser observada e a dose reduzida conforme a necessidade.
Foi relatado que o uso de ciprofloxacino e medicamentos contendo derivados da xantina, como por exemplo, cafeína e pentoxifilina (oxpentifilina), (para distúrbios circulatórios), elevou a concentração destas substâncias no sangue. Fale com seu médico.
Em pacientes recebendo Ciprobacter e fenitoína (antiepilético) ao mesmo tempo, foi observado nível alterado (diminuído ou aumentado) de fenitoína no sangue. É recomendado o monitoramento da terapia com fenitoína, incluindo medições de concentração de fenitoína no sangue, durante e imediatamente após a administração simultânea de Ciprobacter e fenitoína para evitar a perda do controle de convulsões associadas aos níveis diminuídos de fenitoína para evitar efeitos indesejáveis relacionados à superdose de fenitoína quando o Ciprobacter- é descontinuado em pacientes que estejam recebendo ambos.
O uso simultâneo com Ciprobacter pode retardar a excreção do metotrexato (imunossupressor usado em alguns tipos de câncer, psoríase e artrite reumatóide), aumentando o nível plasmático deste.
Anti-inflamatórios não-hormonais, por exemplo, o ibuprofeno (para dor, febre ou inflamação): estudos em animais mostraram que o uso combinado de doses muito altas de quinolonas e certos anti-inflamatórios não-esteroides podem desencadear convulsões. Isto não se refere aos que contêm ácido acetilsalicílico.
Observou-se em alguns casos, aumento transitório da concentração de creatinina no sangue, que avalia a função renal, ao se administrar Ciprobacter simultaneamente com ciclosporina (imunossupressor usado em doenças de pele, artrite reumatóide e transplante de órgãos). Nesses casos é necessário controlar frequentemente (duas vezes por semana) a concentração de creatinina.
A administração simultânea de ciprofloxacino com substâncias antagonistas da vitamina K, como por exemplo, varfarina, acenocoumarol, femprocumona, fluindiona, pode aumentar os efeitos anticoagulantes destas. Fale com seu médico.
O uso simultâneo de Ciprobacter e antidiabéticos orais (para diminuição dos níveis de açúcar no sangue) principalmente sulfonilureias, como por exemplo, glibenclamida, glimepiridina, pode provocar diminuição de açúcar no sangue (hipoglicemia), possivelmente por intensificar a ação do antidiabético

Fls 4191
Proc. Nº 023/2023
Ass.

oral.
O uso simultâneo de Ciprobacter e duloxetina (antidepressivo) pode levar a um aumento da duloxetina no sangue.
No uso concomitante de Ciprobacter com ropinirol (medicamento para doença de Parkinson), seu médico deverá monitorar os efeitos indesejáveis e realizar o ajuste de dose de ropinirol.
No uso de Ciprobacter com lidocaína (para doenças cardíacas e anestésico local), podem ocorrer interações entre estas substâncias, acompanhadas de efeitos secundários.
A concentração de clozapina (antipsicótico usado na esquizofrenia) no sangue aumenta se administrada junto com Ciprobacter. Seu médico deverá monitorar e ajustar a dose de clozapina apropriadamente durante e logo após a administração simultânea destas substâncias.
O uso simultâneo de sildenafila (por exemplo, para disfunção erétil) e ciprofloxacino mostrou aumentar a concentração daquela substância no sangue, por isso, seu médico deverá considerar os riscos e benefícios ao recomendar o uso conjunto destas substâncias. O ciprofloxacino demonstrou em testes in vitro capacidade de interferir no teste de cultura de um tipo de bactéria – *Mycobacterium tuberculosis* – causando resultado falso negativo em pacientes fazendo uso de ciprofloxacino. Fale com seu médico.

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?

Ciprobacter deve ser conservado na embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e da umidade. Não congelar.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
O produto só poderá ser utilizado até o vencimento do seu prazo de validade, impresso na embalagem externa, pois após esta data perde sua eficácia.
Evitar o calor excessivo (ambiente com temperatura superior a 30°C). Evite armazenar a solução sob refrigeração, pois pode ocorrer precipitação, embora esta se redissolva à temperatura ambiente. A solução para infusão de Ciprobacter é sensível à luz; portanto, só deve ser retirada da embalagem externa no momento do uso.

Características organolépticas:
Ciprobacter é uma solução para aplicação intravenosa (infusão), límpida, incolor à levemente amarelada e isenta de partículas em suspensão.

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?

DOSAGEM
A dose geralmente recomendada pelo médico é a seguinte:

Adultos
Dose diária recomendada de Ciprobacter via intravenosa em adultos

Indicações		**Dose diária para adultos de ciprofloxacino (mg) intravenoso**
Infecções do trato respiratório (dependendo da gravidade e do micro-organismo)		2 x 200 mg a 400 mg
Infecções do trato urinário:	Aguda, não complicada	2 x 100 mg
	Cistite em mulheres (antes da menopausa)	Dose única 100 mg
	Complicada	2 x 200 mg
Gonorreia:		

Fls 4192
Proc. Nº 023/2023
Ass

-Extragenital -Aguda, não complicada		2 x 100 mg Dose única 1[illegible]0 mg
Diarreia		2 x 200 mg
Outras infecções (ver indicações)		2 x 200 a 400 mg
Infecções graves, com risco para a vida: Principalmente quando causadas por *Pseudomonas Staphylococcus* ou *Streptococcus*	Pneumonia estreptocócica	3 x 400 mg
	Infecções recorrentes em fibrose cística	
	Infecções ósseas e das articulações	
	Septicemia	
	Peritonite	

Antraz
Adultos: 400 mg de ciprofloxacino i.v. duas vezes por dia.
Crianças: 10 mg de ciprofloxacino i.v./kg de peso corpóreo duas vezes por dia. A dose máxima para crianças não deve exceder 400 mg (dose diária máxima: 800 mg i.v.).
O tratamento deve começar imediatamente após a suspeita ou confirmação da inalação dos patógenos de antraz. Após administração intravenosa, pode-se prosseguir com o tratamento oral.

Pacientes idosos
Pacientes idosos devem receber a menor dose de acordo com a gravidade da doença e com a sua função renal.

Crianças e adolescentes
A dose recomendada para infecção aguda causada por *P. aeruginosa* em pacientes de 5 a 17 anos com fibrose cística é de 3 vezes 10 mg/kg por dia i.v. (máximo 1.200 mg/dia).

Pacientes com mau funcionamento dos rins e do fígado
Adultos
1. Recomendam-se as seguintes doses para a disfunção renal moderada ou grave:
1.1 Depuração de creatinina entre 30 e 50 mL/min (creatinina sérica entre 1,4 e 1,9 mg/100 mL), a dose máxima é de 800 mg por via endovenosa por dia.
1.2. Depuração de creatinina inferior a 30 mL/min (creatinina sérica igual ou superior a 2 mg/100 mL), a dose máxima para administração i.v. é de 400 mg por dia.
2. Na disfunção renal e sob hemodiálise, a dose é a mesma após cada sessão de diálise que para os pacientes com disfunção renal moderada ou grave (Ver em, **"1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?"**).
3. Disfunção renal e em diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC), para peritonite, Ciprobacter pode ser adicionado ao dialisado (intraperitoneal) 4x por dia, a cada 6 horas, na dose de 50 mg por litro de dialisado. A experiência clínica nessa indicação é limitada. São necessárias doses altas de Ciprobacter para atingir concentrações suficientes de ciprofloxacino no peritônio, devendo os efeitos colaterais serem atentamente observados. Ocorrendo efeito colateral de relevância clínica ou sintomas de superdose, deve-se diminuir a dose ou interromper a administração de Ciprobacter.
4. Não é preciso ajustar a dose em caso de mau funcionamento do fígado.
5. Em caso de mau funcionamento do fígado e dos rins, a dose deve ser a mesma usada para disfunção renal. Pode ser necessário monitorar a concentração de ciprofloxacino no sangue.

Crianças e adolescentes
Doses em crianças e adolescentes com funções renal e/ou hepática alteradas não foram estudadas.

COMO USAR
O tempo de infusão é de no mínimo 60 minutos. A infusão lenta em uma veia de grande calibre evita desconforto ao paciente e reduz a irritação da veia.

Duração do tratamento
A duração do tratamento depende da gravidade da doença e do curso clínico e bacteriológico. Em geral, o tratamento deve sempre prosseguir por pelo menos 3 dias após a febre e os sinais clínicos terem desaparecido.
Em geral, a duração média do tratamento é:

Fls 4193
Proc. Nº 023/2023
Ass

Adultos
- 1 dia, nos casos de gonorreia aguda não complicada e cistite (infecção na bexiga);
- até 7 dias para infecções dos rins, trato urinário e cavidade abdominal;
- em pacientes com baixa resistência (sistema imunológico comprometido), o tratamento deve prosseguir enquanto a contagem total de glóbulos brancos estiver reduzida (fase neutropênica);
- no máximo 2 meses para osteomielite (infeção óssea);
-7 a 14 dias para todas as outras infecções.

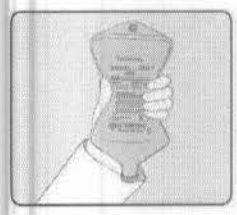
Em infecções estreptocócicas, o tratamento deve continuar por pelo menos 10 dias, por risco de complicações tardias.
Igualmente, as infecções por *Chlamydia spp.* devem ser tratadas durante pelo menos 10 dias.

Crianças e adolescentes com idade entre 5 e 17 anos: 10 – 14 dias para episódios de infecção aguda de fibrose cística causada por *P. aeruginosa.*

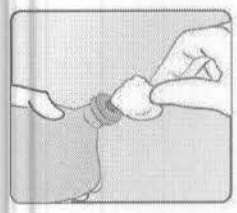
Antraz: 60 dias de tratamento para terapia imediata e para tratamento de infecções após a inalação de patógenos de antraz.

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

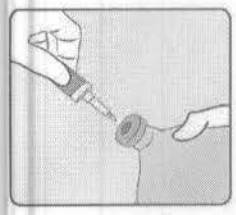
PARA ADMINISTRAÇÃO DA SOLUÇÃO PARENTERAL



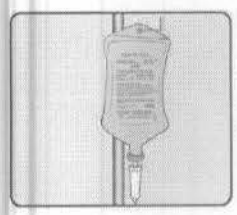
1 - Para segurança do paciente, verifique se existem vazamentos apertando a embalagem primária. Caso detecte vazamento de solução, não utilize o medicamento, pois sua esterilidade estará comprometida. Comunique a ocorrência ao SAC da empresa através do endereço eletrônico.



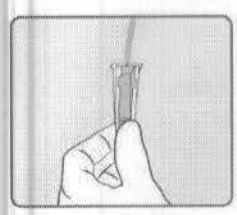
2 - Remova o lacre de proteção do acesso somente na hora do uso. Realize a assepsia da embalagem primária e de seu bico de acesso com Álcool 70%.



3 - Conecte o equipo de infusão da solução no disco de elastômero que lacra o contato da solução com o ambiente externo.



4 - Suspenda a bolsa contendo a solução, apenas pela alça de sustentação.



5 - Administre a solução por gotejamento contínuo, conforme prescrição médica.

Fls 4194
Proc. Nº 023/2023
Ass

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?

Como qualquer medicamento, Ciprobacter pode ter efeitos indesejáveis.

Os efeitos adversos associados ao Ciprobacter e outros antibacterianos fluoroquinolonas, envolvem na maioria das vezes distúrbios gastrointestinais como incluem náuseas, vômito, diarreia, dor abdominal, dispepsia são os efeitos adversos mais frequentes. *Pseudomembranous colitis* tem sido raramente relatada.

Dor de cabeça, tontura e agitação são alguns dos efeitos mais comuns sobre o SNC. Outros incluem tremor, sonolência, insônia, pesadelos e distúrbios sensoriais visuais e, mais raramente, alucinações, reações psicóticas, depressão e convulsões. Parestesia e neuropatia periférica têm ocorrido ocasionalmente.

Além de erupções cutâneas e prurido (coceira), outras reações que afetam a pele, raramente são do tipo vasculite, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

Fotossensibilidade não são mais frequentes com algumas fluoroquinolonas como lomeflofracino e esparfloxacino. Anafilaxia tem sido associada com ciprofloxacino e outros agentes antibacterianos de quinolonas.

Outros efeitos adversos relatados com ciprofloxacino incluem aumentos transitórios da creatinina ou ureia sérica e, ocasionalmente, insuficiência renal aguda secundária e nefrite instersticial; cristalúria; valores elevados da enzima hepática, icterícia (pele amarelada) e hepatite, distúrbios hematológicos, incluindo eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia e, raramente, pancitopenia, anemia hemolítica ou agranulocitose, mialgia (dor), ginecomastia, e efeitos cardiovasculares, incluindo taquicardia, (batimentos cardíacos acelerados) edema,(inchaço) síncope e sudorese (suor).

A frequência é indicada da seguinte forma: muito comum (maior ou igual a 10%), comum (entre 1% e 10%), incomum (entre 0,1% e 1%), rara (entre 0,01% e 0,1%), muito rara (inferior a 0,01%) e frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Infecções e infestações

Reações incomuns: superinfecções micóticas (infecção por fungos, junto com infecção bacteriana ou após esta). O tratamento prolongado ou repetido com Ciprobacter pode reduzir a sensibilidade das bactérias ao ciprofloxacino; por isso, o paciente pode infectar-se novamente com a mesma bactéria ou por leveduras (fungos) antes da erradicação da infecção inicial.

Reações raras: colite (inflamação do intestino grosso) associada ao uso de antibiótico (muito raramente, com possível evolução fatal).

Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo

Reações incomuns: aumento de um tipo de glóbulos brancos do sangue, os eosinófilos (eosinofilia).

Reações raras: redução dos glóbulos brancos (leucopenia) ou apenas dos glóbulos brancos chamados neutrófilos (neutropenia), redução de glóbulos vermelhos (anemia) ou de plaquetas (trombocitopenia), aumento de glóbulos brancos do sangue (leucocitose) e aumento persistente das plaquetas no sangue (plaquetose).

Reações muito raras: aumento da degradação dos glóbulos vermelhos (anemia hemolítica), redução de todas as células sanguíneas (pancitopenia com possível risco para a vida), ausência dos glóbulos brancos chamados neutrófilos, com possíveis sintomas de calafrios, febre (agranulocitose), função da medula óssea reduzida (com possível risco para a vida).

Distúrbios imunológicos

Reações raras: reação alérgica e inchaço alérgico/angioedema.

Reações muito raras: reação alérgica intensa e choque alérgico (por exemplo, inchaço do rosto, da laringe; dificuldade de respirar que pode levar a choque, queda brusca da pressão arterial, com risco para a vida), e reações similares àquelas associadas com doença do soro (por exemplo, febre, alergia, inchaço dos gânglios linfáticos, vermelhidão da pele e inchaço).

Distúrbios metabólicos e nutricionais

Reações incomuns: diminuição do apetite e da indigestão de alimentos.

Reações raras: aumento da concentração de açúcar no sangue (hiperglicemia), diminuição da concentração de açúcar no sangue (hipoglicemia).

Distúrbios psiquiátricos

Reações incomuns: hiperatividade psicomotora/agitação.

Fls 4195
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Reações raras: confusão mental, desorientação, ansiedade, sonhos anormais, depressão* e alucinações.
Reações muito raras: reações psicóticas*.
* potencialmente culminando em comportamentos autodestrutivos, como ideias/pensamentos suicidas e tentativa de suicídio, ou suicídio.

Distúrbios do sistema nervoso
Reações incomuns: dor de cabeça, tontura, distúrbios do sono, alteração do paladar.
Reações raras: sensações anormais, como por exemplo, de formigamento, dormência (parestesia, disestesia), tremores, convulsões (incluindo estado epilético), diminuição da sensibilidade geral (hipoestesia), tonturas giratórias (vertigem).
Reações muito raras: enxaqueca, distúrbios da coordenação, alteração do olfato, aumento da sensibilidade geral ou específica (hiperestesia), aumento da pressão intracraniana (pseudotumor cerebral).
Reações de frequência desconhecida: neuropatia periférica e polineuropatia (doenças que afetam um ou vários nervos).

Distúrbios da visão
Reações raras: alterações da visão.
Reações muito raras: distorção visual das cores.

Distúrbios da audição e do labirinto
Reações raras: zumbido e perda da audição.
Reações muito raras: alterações da audição.

Distúrbios cardíacos
Reações raras: taquicardia (aumento da frequência cardíaca).
Reações de frequência desconhecida: alteração no eletrocardiograma chamada prolongamento do intervalo QT, alteração no ritmo do coração (arritmia ventricular), "Torsade de Pointes" *(uma alteração específica do eletrocardiograma).

*Estas reações foram relatadas durante o período de observação pós-comercialização e foram observadas predominantemente entre pacientes com mais fatores de risco para prolongamento do intervalo QT (Ver em, **"4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? "**).

Distúrbios vasculares
Reações raras: dilatação dos vasos sanguíneos, pressão arterial baixa e desmaio (síncope).
Reações muito raras: inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite.)

Distúrbios respiratórios
Reações raras: falta de ar (dispneia), incluindo condição asmática.

Distúrbios gastrintestinais
Reações comuns: enjoo e diarreia.
Reações incomuns: vômitos, dores gastrintestinais e abdominais, dispepsia (má digestão) e gases.
Reações muito raras: pancreatite (inflamação do pâncreas).

Distúrbios hepatobiliares
Reações incomuns: aumento das transaminases (enzimas do fígado) e aumento da bilirrubina.
Reações raras: comprometimento do funcionamento do fígado, icterícia (coloração amarelada da pele) e hepatite (inflamação do fígado) não infecciosa.
Reações muito raras: morte das células do fígado, que muito raramente evolui para insuficiência hepática com risco para a vida.

Lesões da pele e do tecido subcutâneo
Reações incomuns: vermelhidão da pele (rash cutâneo), coceira e urticária (reação alérgica de pele).
Reações raras: sensibilidade à luz e formação de bolhas.
Reações muito raras: hemorragias pontilhadas da pele (petéquias), eritema nodoso e eritema multiforme (lesões de pele) síndrome de Stevens-Johnson (reação grave de pele caracterizada por bolhas), potencialmente fatal, e necrólise epidérmica tóxica (reações graves de pele, com potencial risco para a vida).
Reações de frequência desconhecida: pustulose exantemática generalizada aguda (erupção cutânea pustular).

Fls 4196
Proc. Nº 023/2023
Ass

Distúrbios ósseos, do tecido conjuntivo e musculoesqueléticos
Reações incomuns: dor nas articulações.
Reações raras: dor muscular, inflamação nas articulações (artrite), aumento do tônus muscular e câimbras.
Reações muito raras: fraqueza muscular, inflamação dos tendões (tendinite) e rupturas de tendões (predominantemente do tendão de Aquiles), piora dos sintomas da miastenia grave (doença muscular grave).

Distúrbios renais e urinários
Reações incomuns: alteração do funcionamento dos rins.
Reações raras: inflamação dos rins (nefrite túbulo-intersticial), insuficiência (alteração da função) renal, presença de sangue e de cristais na urina.

Distúrbios gerais
Reações incomuns: dor inespecífica, mal-estar geral, febre.
Reações raras: inchaço, transpiração excessiva.
Reações muito raras: alterações do modo de andar.

Investigações
Reações incomuns: aumento da enzima hepática fosfatase alcalina no sangue.
Reações raras: alteração no exame de coagulação (nível anormal de protrombina) e aumento da amilase (enzima que avalia a função do pâncreas).
Reações de frequência desconhecida: aumento da razão normalizada internacional (RNI) que avalia a coagulação sanguínea (em pacientes tratados com antagonistas de vitamina K).

As seguintes reações adversas tiveram categoria de frequência mais elevada nos subgrupos de pacientes recebendo tratamento intravenoso ou sequencial (intravenoso para oral):

Comum:	Vômito, aumento transitório das transaminases, rash cutâneo.
Incomum:	Trombocitopenia, plaquetose, confusão e desorientação, alucinações, parestesia, disestesia, convulsão, vertigem, distúrbios visuais, perda de audição, taquicardia, vasodilatação, hipotensão, alteração hepática transitória, icterícia, insuficiência renal, edema.
Raras:	Pancitopenia, depressão da medula óssea, choque anafilático, reações psicóticas, enxaqueca, distúrbios do olfato, alteração da audição, vasculite, pancreatite, necrose hepática, petéquias, ruptura de tendão.

Crianças
A incidência de artropatia (inflamação das articulações), mencionada acima, refere-se a dados coletados em estudos com adultos. Em crianças, artropatia é relatada frequentemente (Ver em, **"4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?"**).

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?

Há relatos de alguns casos de toxicidade renal reversível após superdose aguda. Nesses casos, a função renal deve ser monitorada pelo médico. Portanto, além das medidas habituais de emergência, recomenda-se monitorar a função renal. Os pacientes devem ser mantidos bem hidratados. Apenas uma pequena quantidade do ciprofloxacino (menos de 10%) é eliminada mediante hemodiálise ou diálise peritoneal.

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

Fls 4197
Proc. Nº 023/2023
Ass

DIZERES LEGAIS
USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS. n°: 1.0311.0151
Resp. Técnico: Caroline Fagundes do Amaral Lenza
CRF-GO n° 5554

Fabricado por:
Halex Istar Indústria Farmacêutica S.A.
Eusébio – CE

Registrado por:
Halex Istar Indústria Farmacêutica S.A.
Br 153, Km 3, Conjunto Palmares, Goiânia-GO - CEP: 74775-027
CNPJ: 01.571.702/0001-98 - Insc. Estadual: 10.001.621-9
sac@halexistar.com.br | www.halexistar.com.br
Tel.: (62) 3265 6500 - SAC: 0800 646 6500
Indústria Brasileira

Fls 4198
Proc. Nº 023/2023
Ass

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA PACIENTE

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº. Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		- 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP BU002/08	2 MG/ML SOL INFUS IV CX 60 ENV AL BOLS PLAS PEBD TRANS SIST FECH X 100 ML 2 MG/ML SOL INFUS IV CX 32 ENV AL BOLS PLAS PEBD TRANS SIST FECH X 200 ML
15/07/2021	2754971/21-1	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/07/2021	2754971/21-1	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/07/2021	- Inclusão da apresentação que será comercializada	VP BU002/07	2 MG/ML SOL INFUS IV CX 60 ENV AL BOLS PLAS PEBD TRANS SIST FECH X 100 ML 2 MG/ML SOL INFUS IV CX 32 ENV AL BOLS PLAS PEBD TRANS SIST FECH X 200 ML
02/12/2020	4260956/20-9	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/12/2020	4260956/20-9	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/12/2020	- Alteração do Responsável Técnico	VP BU002/06	2 MG/ML SOL INFUS IV ENV AL BOLS PLAS PE TRANS SIST FECH X 100 ML; 2 MG/ML SOL INFUS IV ENV AL BOLS PLAS PE TRANS SIST FECH X 200 ML
15/08/2019	1990442/19-8	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/08/2019	1990442/19-8	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/08/2019	- Correção da Osmolaridade - Alteração do Responsável Técnico - Alteração dos dizeres legais - Adequação ao Referência Ciprofloxacino (Halex Istar)	VP BU002/05	2 MG/ML SOL INFUS IV ENV AL BOLS PLAS PE TRANS SIST FECH X 100 ML; 2 MG/ML SOL INFUS IV ENV AL BOLS PLAS PE TRANS SIST FECH X 200 ML
21/12/2018	1203875/18-0	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2018	1194767/18-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2018	- Inclusão de informação no item **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?** e item **5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?** em adequação ao medicamento referência – ciprofloxacino – Halex Istar e ao ofício nº1113682181/2018; - Correções e adequações textuais.	VP BU002/04	2 MG/ML SOL INFUS IV ENV AL BOLS PLAS PE TRANS SIST FECH X 100 ML; 2 MG/ML SOL INFUS IV ENV AL BOLS PLAS PE TRANS SIST FECH X 200 ML

Fls 4199
Proc. Nº 023/2023
Ass

24/09/2018	0922800/18-4	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2018	0241688/18-3	1995 - SIMILAR - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	25/06/2018	Alteração nos Dizeres Legais em decorrência da transferência de titularidade	VP BU002/03	2 MG/ML SOL INFUS IV ENV AL BOLS PLAS PE TRANS SIST FECH X 100 ML; 2 MG/ML SOL INFUS IV ENV AL BOLS PLAS PE TRANS SIST FECH X 200 ML
05/09/2016	2250885/16-6	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Inclusão de nova arte, com descrição de instruções para manuseio das bolsas de polietileno. - Retirada do site institucional.	VP BU002/02	2 MG/ML SOL INJ ENV AL BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 100 ML; 2 MG/ML SOL INJ ENV AL BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 200 ML
25/11/2014	1061240/14-8	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2014	0706594/14-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2014	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário eletrônico da ANVISA.	VP BU002/01	2 MG/ML SOL INJ ENV AL BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 100 ML; 2 MG/ML SOL INJ ENV AL BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 200 ML

Fls 4200
Proc. Nº 023/2023
Ass

ARISCORTEN®

Blau Farmacêutica S.A.

Pó para solução
injetável

100 mg e 500 mg

Blaü
FARMACÊUTICA

Fls 4201
Proc. Nº 023/2023
Ass

MODELO DE BULA PACIENTE RDC 47/09

Ariscorten®
succinato sódico de hidrocortisona

APRESENTAÇÕES
Pó injetável.
Embalagem contendo 50 ou 100 frascos-ampola de 100 mg ou 500 mg.
Embalagem contendo 50 frascos-ampola de 100 mg ou 500 mg acompanhados de ampolas de diluente.

USO INTRAVENOSO OU INTRAMUSCULAR (IV/IM)

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola de 100 mg contém:
succinato sódico de hidrocortisona (equivalente a 100 mg de hidrocortisona base) ..... 134 mg
*excipiente: fosfato de sódio dibásico ..... 7 mg

Cada frasco-ampola de 500 mg contém:
succinato sódico de hidrocortisona (equivalente a 500 mg de hidrocortisona base) ..... 670 mg
*excipiente: fosfato de sódio dibásico ..... 35 mg

Cada ampola de diluente que acompanha o frasco-ampola de 100 mg contém:
água para injetáveis ..... 2 mL

Cada ampola de diluente que acompanha o frasco-ampola de 500 mg contém:
água para injetáveis ..... 4 mL

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Ariscorten® (succinato sódico de hidrocortisona) é indicado para o tratamento de:
- Doenças endócrinas como insuficiência adrenal aguda primária (Doença de Addison) ou secundária, insuficiência adrenal primária ou secundária crônica em pacientes submetidos a situações de estresse (cirurgias, infecções, trabalho de parto) e crise tireotóxica;
- Doenças reumatológicas e autoimunes;
- Anafilaxia (reação alérgica grave);
- Asma;
- Choque séptico (falência circulatória aguda de causa infecciosa);
- Colite ulcerativa (doença inflamatória intestinal);
- Enxaqueca (dor de cabeça intensa);
- Pós-cirurgia cardíaca;
- Pré-infusão de infliximabe (medicamento para tratamento de doenças autoimunes);
- Pacientes politraumatizados;
- Maturação do pulmão fetal.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
O succinato sódico de hidrocortisona interfere em diversos processos vitais que envolvem a estabilização de membranas celulares, inibição das reações inflamatórias, alérgicas e imunes. Inibe a secreção de hormônio pela hipófise (glândula localizada no cérebro, reguladora da produção de hormônios), aumenta a taxa de glicogênese (síntese de moléculas resultante da união de várias moléculas de glicose-glicogênio, propriedade de fabricar glicogênio no organismo).
O succinato sódico de hidrocortisona reduz a conversão periférica do hormônio tiroxina (T4) para a triiodotironina (T3), promove estabilidade vasomotora e trata uma eventual insuficiência adrenal relativa.

Fls 4202
Proc. Nº 023/2023
Ass

A hidrocortisona intravenosa administrada como pré-medicação reduz de maneira significante a formação de anticorpos anti-infliximabe e a frequência de reações infusionais a esse medicamento.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Ariscorten® (succinato sódico de hidrocortisona) não deve ser utilizado por pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Ariscorten® (succinato sódico de hidrocortisona) é contraindicado nos casos de infecções fúngicas sistêmicas.

Devem-se evitar tratamentos de longa duração com os corticosteroides.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? Gerais

Nos pacientes em tratamento com corticosteroides, sujeitos a tensão incomum, recomenda-se aumentar a dose de corticosteroide de ação rápida, antes, durante e após o estado de estresse. A insuficiência adrenocortical secundária de origem medicamentosa pode ser reduzida ao mínimo por gradual redução posológica. Tal tipo de insuficiência relativa pode persistir durante meses, após a cessação do tratamento, portanto, em qualquer situação de estresse que ocorra durante esse período, deve retomar a terapia hormonal. Se o paciente já estiver recebendo esteroides, pode ser necessário aumentar a posologia. Uma vez que a secreção mineralocorticoide pode estar prejudicada, devem administrar-se simultaneamente sal e/ou mineralocorticoides.

Os corticosteroides podem mascarar sinais de infecção, havendo possibilidade de surgirem novas infecções durante o tratamento. Pode ainda haver diminuição da resistência e incapacidade para localizar infecções. Além disso, os corticosteroides podem produzir catarata subcapsular posterior, glaucoma com possível dano para os nervos ópticos e pode estimular o estabelecimento de infecções oculares secundárias devido a fungos e vírus.

Enquanto em tratamento com corticosteroides, os pacientes não devem ser vacinados contra a varíola. Outras vacinas também devem ser evitadas em pacientes sob terapia corticoide, especialmente em altas doses, devido a complicações neurológicas e a falta de resposta de anticorpos. Entretanto, podem ser realizadas imunizações em pacientes que recebem corticosteroides como terapia de substituição.

Dependências psicológicas e/ou fisiológicas podem surgir com o uso a longo prazo de corticosteroides. Os sintomas de abstinência que podem ocorrer compreendem febre, anorexia, dores vagas, fraqueza e letargia. Nos pacientes com hipertireoidismo e nos portadores de cirrose, há uma acentuação do efeito dos corticosteroides.

Podem aparecer transtornos psíquicos quando se usa corticoides, variando desde euforia, insônia, alterações de personalidade, depressão grave e manifestações declaradamente psicóticas. Além disso, a instabilidade emocional preexistente ou tendências psicóticas podem ser agravadas pelos corticosteroides.

O uso de succinato sódico de hidrocortisona em tuberculose ativa deve ser restrito aos casos de meningite tuberculosa com bloqueio iminente, nos quais se usa um corticoide em associação a um regime antituberculoso apropriado. Se corticoides forem indicados a pacientes com tuberculose latente ou reatividade à tuberculina, é necessária uma vigilância cuidadosa, já que pode ocorrer reativação da enfermidade. Durante terapia prolongada com corticoides, estes pacientes deverão receber quimioprofilaxia.

Devido à ocorrência de vários casos de reações do tipo anafilática (por exemplo, broncoespasmo) em pacientes sob terapia corticoide por via parenteral, deverão ser tomadas medidas adequadas de precaução antes da administração, especialmente quando o paciente apresenta antecedentes de alergia a qualquer fármaco. Em alguns pacientes, os esteroides podem aumentar ou diminuir a motilidade e o número de espermatozoides.

Os corticosteroides devem ser usados com cautela em pacientes com herpes ocular simples, devido à possibilidade de perfuração da córnea; a mesma cautela deve ser tomada para colite ulcerativa não específica, se houver a probabilidade de perfuração iminente, abscesso ou outra infecção piogênica, em diverticulite, anastomose intestinal recente, hipertensão, osteoporose e *miastenia gravis*.

Carcinogênese, mutagênese, fertilidade prejudicada

Não há evidências de que corticoides sejam carcinogênicos, mutagênicos ou prejudiquem a fertilidade.

Gravidez

Alguns estudos em animais demonstram que os corticoides, quando administrado em altas doses, podem provocar malformações fetais. Não foram realizados estudos adequados de reprodução humana. Portanto, o uso deste medicamento durante a gravidez, em nutrizes ou mulheres potencialmente férteis requer que sejam cuidadosamente avaliados os benefícios da droga em relação ao risco potencial à mulher ou ao feto. Os

Fls 4203
Proc. Nº 023/2023
Ass

corticoides atravessam a placenta rapidamente. Recém-nascidos de pacientes que tenham recebido doses substanciais de corticoides durante a gravidez devem ser cuidadosamente observados e avaliados para se detectar sinais de insuficiência suprarrenal.

Categoria de risco: C

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

Amamentação
Não é recomendado o uso de corticoides durante a amamentação, porque o succinato sódico de hidrocortisona é excretado no leite humano, causando inibição da produção de esteroides endógenos e supressão de crescimento em crianças.

Uso pediátrico
O uso prolongado de Ariscorten® (succinato sódico de hidrocortisona) pode causar retardo de crescimento em crianças e adolescentes, assim, o crescimento e o desenvolvimento devem ser monitorados com a terapia prolongada e a dose deve ser titulada para a menor dose efetiva. A terapia prolongada também pode induzir osteoporose e fraturas ou pode não permitir que se alcance o pico de massa óssea por inibir a formação óssea. Por isso, a massa óssea ser avaliada periodicamente por densitometria óssea e deve-se assegurar uma ingestão adequada de cálcio e de vitamina D (por dieta ou suplementação).

Uso em pacientes idosos
Nestes pacientes pode ocorrer uma maior probabilidade de desenvolver hipertensão e, nas mulheres após a menopausa, também pode ocorrer um provável desenvolvimento de osteoporose induzida por corticosteroides.
A terapia prolongada com Ariscorten® (succinato sódico de hidrocortisona) pode causar perda de massa muscular e fraqueza muscular, dificuldade de cicatrização, atrofia da pele, osteoporose com fraturas e compressão vertebral, necrose asséptica da cabeça do fêmur ou fraturas de ossos longos. Antes de iniciar a terapia com glicocorticoides em mulheres na pós-menopausa, deve-se ter em mente que essas mulheres são especialmente susceptíveis à osteoporose.

Pacientes com insuficiência hepática
Pacientes com cirrose podem apresentar uma resposta exagerada aos glicocorticoides.

Pacientes com insuficiência renal
Os glicocorticoides devem ser usados com cautela nessa população de pacientes.

Outras condições clínicas
Pacientes com baixas concentrações séricas de albumina podem ser mais susceptíveis aos efeitos dos glicocorticoides que aqueles com concentrações de albumina normais. O clearance metabólico do succinato sódico de hidrocortisona pode estar diminuído em pacientes com hipotireoidismo e aumentado naqueles pacientes com hipertireoidismo.

Este medicamento pode causar doping. Interações medicamentosas
- **Fenobarbital, fenitoína, rifampicina e efedrina:** podem aumentar a depuração dos corticosteroides, reduzindo seus efeitos terapêuticos, podendo requerer um ajuste na dosagem do corticosteroide.
- **Troleandomicina e cetoconazol:** podem inibir o metabolismo dos corticosteroides, ocasionando a diminuição da sua depuração. Consequentemente, a dose do corticosteroide deve ser titulada para evitar toxicidade.
- **Ácido acetilsalicílico e salicilatos:** corticosteroides podem aumentar a depuração do ácido acetilsalicílico; portanto, o ácido acetilsalicílico deve ser usado com cautela em associação com corticosteroide nos casos de hipoprotrombinemia. Os salicilatos podem ter suas concentrações séricas diminuídas ou aumentar o risco de toxicidade, durante o uso concomitante com corticosteroides.
- **Anticoagulantes cumarínicos:** os corticosteroides alteram a resposta dos anticoagulantes; portanto, os índices de coagulação devem ser monitorados, a fim de manter adequado o efeito anticoagulante.

Fls 4204
Proc. Nº 023/2023
Ass

- **Anfotericina B e inibidores da anidrase carbônica:** o uso concomitante com corticosteroides pode resultar em hipocalemia, levando a que as concentrações séricas de potássio e a função cardíaca devem ser monitoradas durante essa associação. Também pode ocorrer um aumento na depleção de cálcio com risco de hipocalcemia e osteoporose.
- **Contraceptivos orais e estrógenos:** podem alterar o metabolismo e a ligação às proteínas, diminuir a depuração e aumentar a meia-vida de eliminação e os efeitos terapêuticos e tóxicos dos corticosteroides; portanto, a dose do corticosteroide deve ser ajustada durante essa associação.
- **Diuréticos depletores de potássio:** pode causar o aparecimento de hipocalemia; nesse caso, o paciente deve ser observado pelo médico.
- **Glicosídeos digitálicos:** pode aumentar a possibilidade de arritmias ou intoxicação digitálica associada à hipocalemia.
- **Anti-inflamatórios não hormonais e álcool:** pode aumentar a incidência ou gravidade de ulceração gastrintestinal ou hemorragias.
- **Antidiabéticos orais e insulina:** pode aumentar a concentração de glicose sanguínea; portanto, se necessário deve-se reajustar a posologia do hipoglicemiante.
- **Imunossupressores:** podem aumentar os riscos de infecções e desenvolvimento de linfomas.
- **Bloqueadores neuromusculares despolarizantes:** podem aumentar os riscos de depressão respiratória, por relaxamento prolongado.
- **Vacinas de vírus vivos ou outras imunizações:** podem aumentar os riscos de reações adversas.

Interferência em exames laboratoriais
- ***Nitroblue tetrazolio* teste para infecção bacteriana:** pode ocorrer resultado falso negativo, comprometendo o resultado do teste; supressão de reações a teste de pele, incluindo tuberculina e histoplasmina, testes alérgicos.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente entre 15C° e 30°C e proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.
Após reconstituição, válido por 24 horas em temperatura ambiente (entre 15C° e 30°C) e por 3 dias sob refrigeração (entre 2°C e 8°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.

Características físicas e organolépticas
Aspecto físico (pó): pó amorfo branco a quase branco, inodoro e higroscópico.
Aspecto físico (após reconstituição): solução límpida, incolor, isenta de partículas visíveis.

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?
Adultos
A dose recomendada é de 100 mg a 500 mg, por via intramuscular ou intravenosa (preferencialmente), podendo ser repetida em intervalos de 2, 4 ou 6 horas, dependendo da condição clínica e da resposta do paciente.
A dose intravenosa inicial deve ser administrada por períodos entre 30 segundos (dose de 100 mg) e 10 minutos (doses de 500 mg ou maiores).
A dose de manutenção, se necessária, não deve ser menor que 25 mg por dia.

Fls 4205
Proc. Nº 023/2023
Ass

Crianças
Insuficiência adrenocortical: a dose recomendada é de 186 a 280 mcg (0,186 a 0,28 mg) por kg de peso corporal ou 10 a 12 mg por metro quadrado de superfície corporal ao dia, em doses divididas, por via intramuscular ou intravenosa (preferencialmente).
Outras indicações: a dose recomendada é de 666 mcg (0,666 mg) a 4 mg por kg de peso corporal ou 20 a 120 mg por metro quadrado de superfície corporal a cada 12 ou 24 horas, por via intramuscular.

Preparo da solução
Adicionar a água para injetáveis ao pó contido no frasco-ampola.
Para a apresentação de 100 mg, reconstituir o pó em 2mL de água para injetáveis.
Para a apresentação de 500 mg, reconstituir o pó em 4mL de água para injetáveis.
Agitar bem para garantir completa dissolução. A solução assim obtida poderá ser utilizada dentro de um período de 24 horas.

A solução poderá ser administrada através de infusão utilizando 500 ou 1.000 mL de soro glicosado a 5%, soro fisiológico ou solução glicofisiológica (se o paciente não se encontra sob restrição ao sódio).

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? Seu médico saberá quando deverá ser aplicada a próxima dose de Ariscorten® (succinato sódico de hidrocortisona).

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?
Distúrbios líquidos e eletrolíticos: retenção de sódio, retenção de líquido, insuficiência cardíaca congestiva em pacientes suscetíveis, perda de potássio, alcalose hipocalcêmica e hipertensão.
Musculoesquelético: fraqueza muscular, miopatia esteroide, perda de massa muscular, osteoporose, fraturas por compressão vertebral, necrose asséptica das cabeças do fêmur e do úmero, fratura patológica dos ossos longos e ruptura dos tendões.
Gastrintestinais: úlcera péptica com possível perfuração e hemorragia, perfuração do intestino delgado e grosso, particularmente em pacientes com doença intestinal, pancreatite, distensão abdominal e esofagia ulcerativa.
Dermatológicos: prejuízo na cicatrização dos ferimentos, pele fina e frágil, petéquias e equimoses, eritema, hipersudorese, possível supressão das reações aos testes cutâneos, outras reações cutâneas, como dermatite alérgica, urticária e edema angioneurótico.
Neurológicos: convulsões, aumento da pressão intracraniana com papiledema (pseudotumor cerebral), usualmente após o tratamento, vertigem e cefaleia.
Endócrinas: irregularidades menstruais, desenvolvimento de estado cushingoide, supressão do eixo pituitária-suprarrenal, manifestações de diabetes *mellitus* (latente).
Oftálmicas: catarata subcapsular posterior, aumento da pressão ocular, exoftalmia.
Sistema imunológico: mascaramento de infecções, ativação de infecções latentes, infecções oportunistas e supressão da reação a testes cutâneos.
Podem aparecer sintomas de reações anafiláticas como broncoespasmo, edema de laringe e urticária.

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?
O tratamento na superdose é sintomático. Na eventualidade da ingestão acidental ou administração de doses muito acima das preconizadas, recomenda-se adotar as medidas habituais de controle das funções vitais.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a

Fls 4206
Proc. Nº 023/2023
Ass

embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.1637.0119
Farm. Resp.: Eliza Yukie Saito – CRF-SP nº 10.878

Registrado por:
Blau Farmacêutica S.A.
CNPJ 58.430.828/0001-60
Rodovia Raposo Tavares
Km 30,5 nº 2833 - Prédio 100 CEP 06705-030 - Cotia – SP
Indústria Brasileira
www.blau.com

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

SAC Blau 0800-7016399
sac@blau.com.br

QUALIDADE Blau

Venda sob prescrição médica.

7000330-01

Fls 4207
Proc. Nº 023/2023
Ass

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/09/2017	-	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos	VP	Todas
20/02/2018	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? Dizeres legais	VP	Todas
24/05/2022	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	6. Como devo usar este medicamento?	VP	Todas

Fls 4208
Proc. Nº 023/2023
Ass

ARISCORTEN®

Blau Farmacêutica S.A.

Pó para solução
injetável

100 mg e 500 mg

Blaü
FARMACÊUTICA

Fls 4209
Proc. Nº 023/2023
Ass

MODELO DE BULA PACIENTE RDC 47/09

Ariscorten®
succinato sódico de hidrocortisona

APRESENTAÇÕES
Pó injetável.
Embalagem contendo 50 ou 100 frascos-ampola de 100 mg ou 500 mg.
Embalagem contendo 50 frascos-ampola de 100 mg ou 500 mg acompanhados de ampolas de diluente.

USO INTRAVENOSO OU INTRAMUSCULAR (IV/IM)

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola de 100 mg contém:
succinato sódico de hidrocortisona (equivalente a 100 mg de hidrocortisona base) ..... 134 mg
*excipiente: fosfato de sódio dibásico ..... 7 mg

Cada frasco-ampola de 500 mg contém:
succinato sódico de hidrocortisona (equivalente a 500 mg de hidrocortisona base) ..... 670 mg
*excipiente: fosfato de sódio dibásico ..... 35 mg

Cada ampola de diluente que acompanha o frasco-ampola de 100 mg contém:
água para injetáveis ..... 2 mL

Cada ampola de diluente que acompanha o frasco-ampola de 500 mg contém:
água para injetáveis ..... 4 mL

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Ariscorten® (succinato sódico de hidrocortisona) é indicado para o tratamento de:
- Doenças endócrinas como insuficiência adrenal aguda primária (Doença de Addison) ou secundária, insuficiência adrenal primária ou secundária crônica em pacientes submetidos a situações de estresse (cirurgias, infecções, trabalho de parto) e crise tireotóxica;
- Doenças reumatológicas e autoimunes;
- Anafilaxia (reação alérgica grave);
- Asma;
- Choque séptico (falência circulatória aguda de causa infecciosa);
- Colite ulcerativa (doença inflamatória intestinal);
- Enxaqueca (dor de cabeça intensa);
- Pós-cirurgia cardíaca;
- Pré-infusão de infliximabe (medicamento para tratamento de doenças autoimunes);
- Pacientes politraumatizados;
- Maturação do pulmão fetal.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
O succinato sódico de hidrocortisona interfere em diversos processos vitais que envolvem a estabilização de membranas celulares, inibição das reações inflamatórias, alérgicas e imunes. Inibe a secreção de hormônio pela hipófise (glândula localizada no cérebro, reguladora da produção de hormônios), aumenta a taxa de glicogênese (síntese de moléculas resultante da união de várias moléculas de glicose-glicogênio, propriedade de fabricar glicogênio no organismo).
O succinato sódico de hidrocortisona reduz a conversão periférica do hormônio tiroxina (T4) para a triiodotironina (T3), promove estabilidade vasomotora e trata uma eventual insuficiência adrenal relativa.

Fls 4210
Proc. Nº 023/2023
Ass

A hidrocortisona intravenosa administrada como pré-medicação reduz de maneira significante a formação de anticorpos anti-infliximabe e a frequência de reações infusionais a esse medicamento.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Ariscorten® (succinato sódico de hidrocortisona) não deve ser utilizado por pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Ariscorten® (succinato sódico de hidrocortisona) é contraindicado nos casos de infecções fúngicas sistêmicas.

Devem-se evitar tratamentos de longa duração com os corticosteroides.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? Gerais

Nos pacientes em tratamento com corticosteroides, sujeitos a tensão incomum, recomenda-se aumentar a dose de corticosteroide de ação rápida, antes, durante e após o estado de estresse. A insuficiência adrenocortical secundária de origem medicamentosa pode ser reduzida ao mínimo por gradual redução posológica. Tal tipo de insuficiência relativa pode persistir durante meses, após a cessação do tratamento, portanto, em qualquer situação de estresse que ocorra durante esse período, deve retomar a terapia hormonal. Se o paciente já estiver recebendo esteroides, pode ser necessário aumentar a posologia. Uma vez que a secreção mineralocorticoide pode estar prejudicada, devem administrar-se simultaneamente sal e/ou mineralocorticoides.

Os corticosteroides podem mascarar sinais de infecção, havendo possibilidade de surgirem novas infecções durante o tratamento. Pode ainda haver diminuição da resistência e incapacidade para localizar infecções. Além disso, os corticosteroides podem produzir catarata subcapsular posterior, glaucoma com possível dano para os nervos ópticos e pode estimular o estabelecimento de infecções oculares secundárias devido a fungos e vírus.

Enquanto em tratamento com corticosteroides, os pacientes não devem ser vacinados contra a varíola. Outras vacinas também devem ser evitadas em pacientes sob terapia corticoide, especialmente em altas doses, devido a complicações neurológicas e a falta de resposta de anticorpos. Entretanto, podem ser realizadas imunizações em pacientes que recebem corticosteroides como terapia de substituição.

Dependências psicológicas e/ou fisiológicas podem surgir com o uso a longo prazo de corticosteroides. Os sintomas de abstinência que podem ocorrer compreendem febre, anorexia, dores vagas, fraqueza e letargia. Nos pacientes com hipertireoidismo e nos portadores de cirrose, há uma acentuação do efeito dos corticosteroides.

Podem aparecer transtornos psíquicos quando se usa corticoides, variando desde euforia, insônia, alterações de personalidade, depressão grave e manifestações declaradamente psicóticas. Além disso, a instabilidade emocional preexistente ou tendências psicóticas podem ser agravadas pelos corticosteroides.

O uso de succinato sódico de hidrocortisona em tuberculose ativa deve ser restrito aos casos de meningite tuberculosa com bloqueio iminente, nos quais se usa um corticoide em associação a um regime antituberculoso apropriado. Se corticoides forem indicados a pacientes com tuberculose latente ou reatividade à tuberculina, é necessária uma vigilância cuidadosa, já que pode ocorrer reativação da enfermidade. Durante terapia prolongada com corticoides, estes pacientes deverão receber quimioprofilaxia.

Devido à ocorrência de vários casos de reações do tipo anafilática (por exemplo, broncoespasmo) em pacientes sob terapia corticoide por via parenteral, deverão ser tomadas medidas adequadas de precaução antes da administração, especialmente quando o paciente apresenta antecedentes de alergia a qualquer fármaco. Em alguns pacientes, os esteroides podem aumentar ou diminuir a motilidade e o número de espermatozoides.

Os corticosteroides devem ser usados com cautela em pacientes com herpes ocular simples, devido à possibilidade de perfuração da córnea; a mesma cautela deve ser tomada para colite ulcerativa não específica, se houver a probabilidade de perfuração iminente, abscesso ou outra infecção piogênica, em diverticulite, anastomose intestinal recente, hipertensão, osteoporose e *miastenia gravis*.

Carcinogênese, mutagênese, fertilidade prejudicada

Não há evidências de que corticoides sejam carcinogênicos, mutagênicos ou prejudiquem a fertilidade.

Gravidez

Alguns estudos em animais demonstram que os corticoides, quando administrado em altas doses, podem provocar malformações fetais. Não foram realizados estudos adequados de reprodução humana. Portanto, o uso deste medicamento durante a gravidez, em nutrizes ou mulheres potencialmente férteis requer que sejam cuidadosamente avaliados os benefícios da droga em relação ao risco potencial à mulher ou ao feto. Os

Fls 4211
Proc. Nº 023/2023
Ass

corticoides atravessam a placenta rapidamente. Recém-nascidos de pacientes que tenham recebido doses substanciais de corticoides durante a gravidez devem ser cuidadosamente observados e avaliados para se detectar sinais de insuficiência suprarrenal.

Categoria de risco: C

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

Amamentação
Não é recomendado o uso de corticoides durante a amamentação, porque o succinato sódico de hidrocortisona é excretado no leite humano, causando inibição da produção de esteroides endógenos e supressão de crescimento em crianças.

Uso pediátrico
O uso prolongado de Ariscorten® (succinato sódico de hidrocortisona) pode causar retardo de crescimento em crianças e adolescentes, assim, o crescimento e o desenvolvimento devem ser monitorados com a terapia prolongada e a dose deve ser titulada para a menor dose efetiva. A terapia prolongada também pode induzir osteoporose e fraturas ou pode não permitir que se alcance o pico de massa óssea por inibir a formação óssea. Por isso, a massa óssea ser avaliada periodicamente por densitometria óssea e deve-se assegurar uma ingestão adequada de cálcio e de vitamina D (por dieta ou suplementação).

Uso em pacientes idosos
Nestes pacientes pode ocorrer uma maior probabilidade de desenvolver hipertensão e, nas mulheres após a menopausa, também pode ocorrer um provável desenvolvimento de osteoporose induzida por corticosteroides.
A terapia prolongada com Ariscorten® (succinato sódico de hidrocortisona) pode causar perda de massa muscular e fraqueza muscular, dificuldade de cicatrização, atrofia da pele, osteoporose com fraturas e compressão vertebral, necrose asséptica da cabeça do fêmur ou fraturas de ossos longos. Antes de iniciar a terapia com glicocorticoides em mulheres na pós-menopausa, deve-se ter em mente que essas mulheres são especialmente susceptíveis à osteoporose.

Pacientes com insuficiência hepática
Pacientes com cirrose podem apresentar uma resposta exagerada aos glicocorticoides.

Pacientes com insuficiência renal
Os glicocorticoides devem ser usados com cautela nessa população de pacientes.

Outras condições clínicas
Pacientes com baixas concentrações séricas de albumina podem ser mais susceptíveis aos efeitos dos glicocorticoides que aqueles com concentrações de albumina normais. O clearance metabólico do succinato sódico de hidrocortisona pode estar diminuído em pacientes com hipotireoidismo e aumentado naqueles pacientes com hipertireoidismo.

Este medicamento pode causar doping. Interações medicamentosas
- **Fenobarbital, fenitoína, rifampicina e efedrina:** podem aumentar a depuração dos corticosteroides, reduzindo seus efeitos terapêuticos, podendo requerer um ajuste na dosagem do corticosteroide.
- **Troleandomicina e cetoconazol:** podem inibir o metabolismo dos corticosteroides, ocasionando a diminuição da sua depuração. Consequentemente, a dose do corticosteroide deve ser titulada para evitar toxicidade.
- **Ácido acetilsalicílico e salicilatos:** corticosteroides podem aumentar a depuração do ácido acetilsalicílico; portanto, o ácido acetilsalicílico deve ser usado com cautela em associação com corticosteroide nos casos de hipoprotrombinemia. Os salicilatos podem ter suas concentrações séricas diminuídas ou aumentar o risco de toxicidade, durante o uso concomitante com corticosteroides.
- **Anticoagulantes cumarínicos:** os corticosteroides alteram a resposta dos anticoagulantes; portanto, os índices de coagulação devem ser monitorados, a fim de manter adequado o efeito anticoagulante.

Fls 4212
Proc. Nº 023/2023

- **Anfotericina B e inibidores da anidrase carbônica:** o uso concomitante com corticosteroides pode vir a resultar em hipocalemia, levando a que as concentrações séricas de potássio e a função cardíaca devem ser monitoradas durante essa associação. Também pode ocorrer um aumento na depleção de cálcio com risco de hipocalcemia e osteoporose.
- **Contraceptivos orais e estrógenos:** podem alterar o metabolismo e a ligação às proteínas, diminuir a depuração e aumentar a meia-vida de eliminação e os efeitos terapêuticos e tóxicos dos corticosteroides; portanto, a dose do corticosteroide deve ser ajustada durante essa associação.
- **Diuréticos depletores de potássio:** pode causar o aparecimento de hipocalemia; nesse caso, o paciente deve ser observado pelo médico.
- **Glicosídeos digitálicos:** pode aumentar a possibilidade de arritmias ou intoxicação digitálica associada à hipocalemia.
- **Anti-inflamatórios não hormonais e álcool:** pode aumentar a incidência ou gravidade de ulceração gastrintestinal ou hemorragias.
- **Antidiabéticos orais e insulina:** pode aumentar a concentração de glicose sanguínea; portanto, se necessário deve-se reajustar a posologia do hipoglicemiante.
- **Imunossupressores:** podem aumentar os riscos de infecções e desenvolvimento de linfomas.
- **Bloqueadores neuromusculares despolarizantes:** podem aumentar os riscos de depressão respiratória, por relaxamento prolongado.
- **Vacinas de vírus vivos ou outras imunizações:** podem aumentar os riscos de reações adversas.

Interferência em exames laboratoriais
- ***Nitroblue tetrazolio* teste para infecção bacteriana:** pode ocorrer resultado falso negativo, comprometendo o resultado do teste; supressão de reações a teste de pele, incluindo tuberculina e histoplasmina, testes alérgicos.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente entre 15Cº e 30ºC e proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.
Após reconstituição, válido por 24 horas em temperatura ambiente (entre 15Cº e 30ºC) e por 3 dias sob refrigeração (entre 2ºC e 8ºC).

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

Características físicas e organolépticas
Aspecto físico (pó): pó amorfo branco a quase branco, inodoro e higroscópico.
Aspecto físico (após reconstituição): solução límpida, incolor, isenta de partículas visíveis.

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?
Adultos
A dose recomendada é de 100 mg a 500 mg, por via intramuscular ou intravenosa (preferencialmente), podendo ser repetida em intervalos de 2, 4 ou 6 horas, dependendo da condição clínica e da resposta do paciente.
A dose intravenosa inicial deve ser administrada por períodos entre 30 segundos (dose de 100 mg) e 10 minutos (doses de 500 mg ou maiores).
A dose de manutenção, se necessária, não deve ser menor que 25 mg por dia.

Fls 4213
Proc. Nº 023/2023
Ass

Crianças
Insuficiência adrenocortical: a dose recomendada é de 186 a 280 mcg (0,186 a 0,28 mg) por kg de peso corporal ou 10 a 12 mg por metro quadrado de superfície corporal ao dia, em doses divididas, por via intramuscular ou intravenosa (preferencialmente).
Outras indicações: a dose recomendada é de 666 mcg (0,666 mg) a 4 mg por kg de peso corporal ou 20 a 120 mg por metro quadrado de superfície corporal a cada 12 ou 24 horas, por via intramuscular.

Preparo da solução
Adicionar a água para injetáveis ao pó contido no frasco-ampola.
Para a apresentação de 100 mg, reconstituir o pó em 2mL de água para injetáveis.
Para a apresentação de 500 mg, reconstituir o pó em 4mL de água para injetáveis.
Agitar bem para garantir completa dissolução. A solução assim obtida poderá ser utilizada dentro de um período de 24 horas.

A solução poderá ser administrada através de infusão utilizando 500 ou 1.000 mL de soro glicosado a 5%, soro fisiológico ou solução glicofisiológica (se o paciente não se encontra sob restrição ao sódio).

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? Seu médico saberá quando deverá ser aplicada a próxima dose de Ariscorten® (succinato sódico de hidrocortisona).

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?
Distúrbios líquidos e eletrolíticos: retenção de sódio, retenção de líquido, insuficiência cardíaca congestiva em pacientes suscetíveis, perda de potássio, alcalose hipocalcêmica e hipertensão.
Musculoesquelético: fraqueza muscular, miopatia esteroide, perda de massa muscular, osteoporose, fraturas por compressão vertebral, necrose asséptica das cabeças do fêmur e do úmero, fratura patológica dos ossos longos e ruptura dos tendões.
Gastrintestinais: úlcera péptica com possível perfuração e hemorragia, perfuração do intestino delgado e grosso, particularmente em pacientes com doença intestinal, pancreatite, distensão abdominal e esofagia ulcerativa.
Dermatológicos: prejuízo na cicatrização dos ferimentos, pele fina e frágil, petéquias e equimoses, eritema, hipersudorese, possível supressão das reações aos testes cutâneos, outras reações cutâneas, como dermatite alérgica, urticária e edema angioneurótico.
Neurológicos: convulsões, aumento da pressão intracraniana com papiledema (pseudotumor cerebral), usualmente após o tratamento, vertigem e cefaleia.
Endócrinas: irregularidades menstruais, desenvolvimento de estado cushingoide, supressão do eixo pituitária-suprarrenal, manifestações de diabetes *mellitus* (latente).
Oftálmicas: catarata subcapsular posterior, aumento da pressão ocular, exoftalmia.
Sistema imunológico: mascaramento de infecções, ativação de infecções latentes, infecções oportunistas e supressão da reação a testes cutâneos.
Podem aparecer sintomas de reações anafiláticas como broncoespasmo, edema de laringe e urticária.

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?
O tratamento na superdose é sintomático. Na eventualidade da ingestão acidental ou administração de doses muito acima das preconizadas, recomenda-se adotar as medidas habituais de controle das funções vitais.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a

Fls 4214
Proc. Nº 023/2023
Ass

embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.1637.0119
Farm. Resp.: Eliza Yukie Saito – CRF-SP nº 10.878

Registrado por:
Blau Farmacêutica S.A.
CNPJ 58.430.828/0001-60
Rodovia Raposo Tavares
Km 30,5 nº 2833 - Prédio 100 CEP 06705-030 - Cotia – SP
Indústria Brasileira
www.blau.com

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

SAC 0800-7016399
sac@blau.com.br

QUALIDADE

Venda sob prescrição médica.

7000330-01

Fls 4215
Proc. Nº 023/2023
Ass

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/09/2017	-	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos	VP	Todas
20/02/2018	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? Dizeres legais	VP	Todas
24/05/2022	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	6. Como devo usar este medicamento?	VP	Todas

Fls 4216
Proc. Nº 023/2023
Ass

PAPEL: AP 56G
TINTA: OFFSET - PRETA
Medida da bula: 10,5x15,5 cm frente/verso
Tipologia:
OMOPREL ⇦ FUTURA XBIK BT corpo 12
omeprazol ⇦ FUTURA XBIK BT corpo 9
Texto da bula: switzerland e switzerlandnegrito corpo 6,0

NOVA CORREÇÃO 2º. PROVA - 25/04/2012

Favor conferir e devolver assinado, pelo Fax: (31) 3423-1414

Autorizado Sim ☐ Não ☐

Atenção: não autorize a confecção do trabalho enquanto houver ressalvas. Aguarde NOVA PROVA.

Data:____/____/ 2012 Nome:_____

Assinatura:_____

OMOPREL
omeprazol

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

USO ORAL

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Cápsula: embalagens com 14, 28 e 56 cápsulas de 20mg
embalagens com 7, 14, 28 e 56 cápsulas de 40mg

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém:
Omeprazol (gastro-resistente).....20 ou 40mg
Excipientes q.s.p.....1 cápsula
Excipientes: fosfato de sódio bibásico, lauril sulfato de sódio, carbonato de cálcio, açúcar, manitol, amido, hidroxipropilmetilcelulose, copolímero de metacrilato, dietilftalato, polietilenoglicol, talco, dióxido de titânio, hidróxido de sódio, polissorbato, povidona, metilparabeno, propilparabeno.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

• Ação do medicamento

O início da ação do omeprazol é rápido. Observa-se que os pacientes com úlcera duodenal apresentam em geral alívio precoce dos sintomas. Mais de 95% conseguem obter cicatrização da úlcera em cerca de 4 semanas.

• Indicações do medicamento

O omeprazol está indicado nas úlceras pépticas benignas, tanto gástrica como duodenal. Os resultados obtidos na úlcera duodenal são superiores aos obtidos na úlcera gástrica, verificando-se índices de cicatrização de quase 100% após 2 a 4 semanas de tratamento, com as doses recomendadas. Outra característica resultante dos estudos clínicos foi a eficácia do omeprazol no tratamento de úlceras resistentes a outros tipos de agentes antiulcerosos, embora seu papel exato, nessas condições, não tenha sido totalmente esclarecido. Os resultados na úlcera duodenal, com apenas 2 semanas de tratamento, evidenciam níveis de cura geralmente superiores a 70%, que estão acima dos observados com outros agentes antiulcerosos.
A esofagite de refluxo, requer períodos mais prolongados de tratamento. Mesmo assim, após 4 semanas já se observam índices de cura superiores a 80%.
Pelas suas características de ação, o omeprazol está indicado também nos estados de hiperacidez gástrica, na prevenção de recidivas de úlceras gástricas ou duodenais e na síndrome de Zollinger-Ellison.
O omeprazol também é indicado no tratamento de erradicação do *H. pylori* em esquemas de terapia múltipla e na proteção da mucosa gástrica contra danos causados por antiinflamatórios não-esteroidais.
Na esofagite de refluxo em crianças com mais de 1 ano de idade.

• Riscos do medicamento

Contraindicações: pacientes com hipersensibilidade ao omeprazol.

"ESTE MEDICAMENTO É CONTRAINDICADO NA FAIXA ETÁRIA INFERIOR A 1 ANO."

Precauções e Advertências: o omeprazol não provocou alterações laboratoriais relativas à função hepática e renal em indivíduos normais. Entretanto, deve ser administrado com supervisão adequada a indivíduos com função hepática ou renal alteradas.
Na presença de úlcera gástrica, a possibilidade de malignidade da lesão deve ser precocemente afastada, uma vez que o uso do omeprazol pode aliviar os sintomas e retardar o diagnóstico desta patologia.

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

Gravidez e lactação: ainda não há estudos conclusivos com omeprazol durante a gravidez e a lactação, razão pela qual não é indicado nesses períodos, a não ser que o médico decida que os benefícios do tratamento sejam superiores aos riscos potenciais para o feto.

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

Pacientes idosos: Omoprel (omeprazol) poderá ser usado em pacientes acima de 65 anos de idade, desde que observadas as contraindicações, precauções, interações medicamentosas e reações adversas deste medicamento.

Interações medicamentosas: embora em menor proporção que os antagonistas H_2, o omeprazol também pode inibir o metabolismo das drogas que dependem do citocromo p-450 mono oxigenase hepática. Nesses casos, quando houver necessidade da administração concomitante desse tipo de droga, recomenda-se a adequação das doses das mesmas.
- Diazepam, fenitoína e warfarina (medicamentos metabolizados por oxidação hepática) podem ter sua eliminação retardada pelo omeprazol.
- É necessário verificar as dosagens dessas drogas, bem como vigiar possíveis interações com teofilina.
- Não se verificou interação com o propranolol.
- Não foram observadas interações na administração concomitante de omeprazol com antiácidos ou alimentos.

"INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS."
"INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO."
"NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE."

• Modo de uso

Aspecto físico:
Cápsula 20mg - branca e azul;
Cápsula 40mg - branca e vinho.

Posologia:

Adultos

Úlceras duodenais: 20mg uma vez ao dia, antes do café da manhã, durante duas a quatro semanas.
Úlceras gástricas e esofagite de refluxo: 20mg uma vez ao dia, antes do café da manhã, durante quatro a oito semanas.
Profilaxia de úlceras duodenais e esofagite de refluxo: 20mg antes do café da manhã.
Síndrome de Zollinger-Ellison: a dosagem deve ser individualizada de maneira a se administrar a menor dose capaz de reduzir a secreção gástrica ácida abaixo de 10 mEq durante a hora anterior à próxima dose. A posologia inicial é normalmente de 60mg em dose única; posologias superiores a 80mg/dia devem ser administradas em duas vezes.
Esofagite de refluxo em crianças
Crianças acima de 20Kg: 20mg em dose única administrada pela manhã com o auxílio de líquido. Caso a criança tenha dificuldade para engolir, as cápsulas podem ser abertas e o seu conteúdo pode ser misturado com líquido e ingerido imediatamente. Se necessário, a dose poderá ser aumentada, a critério médico, até, no máximo, 40mg/dia.
Esquecimento de dose (dose omitida): no caso de esquecimento de uma dose, orientar o paciente a tomar assim que possível. Se estiver próximo ao horário da dose seguinte, a dose esquecida deve ser desprezada e deve-se voltar ao esquema normal. Não devem ser tomadas duas doses ao mesmo tempo.

"SIGA A ORIENTAÇÃO DO SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO."

"NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO."

"NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO."

"ESTE MEDICAMENTO NÃO PODE SER PARTIDO OU MASTIGADO."

• Reações adversas

Não são frequentes e, quando presentes, geralmente têm intensidade leve, desaparecendo com a continuação do tratamento ou após a suspensão do mesmo. As mais comuns são: cefaléia, astenia, diarréia, gastroenterite, dor muscular, reações alérgicas (incluindo, raramente, anafilaxia) e púrpura ou petéquia.

• Conduta em caso de superdose

Doses únicas orais de até 160mg foram bem toleradas. Além do tratamento sintomático, nenhuma recomendação terapêutica específica pode ser dada nos casos de superdosagem.

• Cuidados de conservação e uso

Conservar o produto em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e da umidade.

"TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS."

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

• Características farmacológicas

O omeprazol age por inibição da H+K+ATPase, enzima localizada especificamente na célula parietal do estômago e responsável por uma das etapas finais no mecanismo de produção de ácido a nível gástrico. Assim, através dessa ação seletiva, há uma diminuição da acidez tanto pela redução da secreção ácida basal como da estimulada pela pentagastrina. A administração diária de omeprazol em dose única, via oral, causa rapidamente a inibição da secreção ácida gástrica.

"VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA."

MS 1.0571.0083

Número do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: VIDE EMBALAGEM

Farmacêutico Responsável:
Dr. Rander Maia - CRF-MG 2546

S.A.C.: 0800 0310055

BELFAR LTDA.
Rua Alair Marques Rodrigues, 516
Belo Horizonte - MG - CEP 31560-220
C.N.P.J.: 18.324.343/0001-77
Indústria Brasileira

BELFAR

G

ÚLTIMA APROVAÇÃO: 30/08/2011 - VEGETAL: 10/08/2010 - VEGETAL: 18/01/2012

Fls 4217
Proc. Nº 023/2023
Ass

TEUTO

Bepeben®

Pó para suspensão injetável 600.000UI
Pó para suspensão injetável 1.200.000UI

Fls 4218
Proc. Nº 023/2023
Ass
TEUTO

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Bepeben®

benzilpenicilina benzatina

APRESENTAÇÕES

Pó para suspensão injetável 600.000UI
Embalagens contendo 1 e 50 frascos-ampola.
Embalagens contendo 1 e 50 frascos-ampola + 1 e 50 ampolas de diluente com 4mL.
Pó para suspensão injetável 1.200.000UI
Embalagens contendo 1 e 50 frascos-ampola.
Embalagens contendo 1 e 50 frascos-ampola + 1 e 50 ampolas de diluente com 4mL.

USO INTRAMUSCULAR
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 600.000UI contém:
penicilina G benzatina mistura tamponada.....0,543478g
(equivalente a benzilpenicilina benzatina 600.000UI).
Componente do tampão: citrato de sódio.
Componente da mistura: lecitina, manitol, povidona e polissorbato.

Cada frasco-ampola de 1.200.000UI contém:
penicilina G benzatina mistura tamponada.....1,086957g
(equivalente a benzilpenicilina benzatina 1.200.000UI).
Componente do tampão: citrato de sódio.
Componente da mistura: lecitina, manitol, povidona e polissorbato.

Cada ampola de diluente contém:
água para injetáveis.....4mL

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Está indicado no tratamento de infecções por germes sensíveis à penicilina G.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A benzilpenicilina (penicilina G) exerce ação bactericida durante o estágio de multiplicação ativa dos microrganismos sensíveis. Atua por inibição da biossíntese do mucopeptídio da parede celular.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Fls 4219
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Está contraindicado para pacientes com alergia às penicilinas ou com hipersensibilidade a qualquer outro componente da fórmula.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Bepeben® deve ser utilizado com cautela em indivíduos com história de alergia intensa e/ou asma. Reações de hipersensibilidade sérias e ocasionalmente fatais foram registradas em pacientes sob tratamento com penicilinas.

Indivíduos com história de hipersensibilidade a múltiplos alérgenos são mais suscetíveis a estas reações. É necessário evitar-se a injeção intra-arterial ou intravenosa, ou junto a grandes troncos nervosos, uma vez que tais injeções podem produzir lesões neurovasculares sérias, incluindo mielite transversa com paralisia permanente, gangrena requerendo amputação de dígitos e porções mais próximas das extremidades, necrose ao redor do local da injeção.

Interações medicamentosas: a probenecida diminui a taxa de excreção das penicilinas, assim como prolonga e aumenta os níveis sanguíneos.

Uso durante a gravidez e amamentação: as penicilinas atravessam a placenta rapidamente. os efeitos para o feto, caso existam, não são conhecidos. Ainda que as penicilinas sejam consideradas seguras para o uso durante a gravidez, Bepeben® deve ser usado nestas circunstâncias somente quando necessário, segundo critério médico. A benzilpenicilina é excretada no leite materno. Os efeitos para o lactante, caso existam, não são conhecidos. A administração para mulheres que estão amamentando somente deve ser realizada segundo critério médico.

Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica.

Informe a seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Não há contraindicação relativa a faixas etárias.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

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?

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

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação (VIDE CARTUCHO).

Atenção: O número de lote e data de validade gravados no frasco-ampola podem se tornar ilegíveis ou até serem perdidos caso a embalagem entre em contato com algum tipo de solução alcoólica.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento

Características do medicamento: Pó cristalino branco a creme, após reconstituição, suspensão de cor esbranquiçada a creme.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Fls 4220
Proc. Nº 023/2023
Ass

Modo de uso: Recomenda-se injeção intramuscular profunda, no quadrante superior externo da região glútea. Em lactentes e crianças pequenas, pode ser preferível a face lateral da coxa.
Recomenda-se não administrar mais que 4mL em um mesmo local de aplicação. Para doses repetidas, variar o local da injeção. Caso, por exemplo, o paciente necessite de uma dose de 1.200.000UI e o profissional de saúde só tenha à disposição doses de 600.000UI, deve-se variar o local da injeção. Essa região só deve receber uma nova aplicação com após 7 dias Bepeben® consecutivos.
Deve-se evitar a administração em vasos sanguíneos e nervos ou próximo a estes, uma vez que tais injeções podem provocar lesões neurovasculares sérias. Antes de injetar a dose, deve-se puxar o êmbolo da seringa para trás, a fim de certificar-se de que a agulha não esteja em um vaso sanguíneo. Se aparecer sangue, ou qualquer alteração na cor do produto (pois nem sempre a cor típica de sangue surge quando a agulha encontra-se em um vaso sanguíneo), deve-se retirar a agulha e injetar em outro local. A injeção deve ser feita lentamente. Interrompa a administração se o paciente queixar-se de dor intensa no local ou se, especialmente em crianças, ocorrerem sinais e sintomas que sugiram dor intensa. Devido às altas concentrações da suspensão deste produto, a agulha poderá entupir caso a administração não seja feita de forma lenta e contínua. O medicamento, após reconstituído, deverá ser ressuspenso pelo profissional de saúde ao lado do paciente e aplicado em até 2 minutos, evitando assim possível sedimentação do pó na seringa (deve-se utilizar agulha 30x8 ou 25x8). Seu preparo e aplicação deverão ser imediatos. Após o uso despreze qualquer suspensão não utilizada.
Posologia: Recomenda-se, a critério médico, as seguintes dosagens:
Infecções estreptocócicas (grupo A) do trato respiratório superior e da pele:
Injeção única de 300.000 a 600.000 unidades de Bepeben® para crianças até 27Kg.
Injeção única de 900.000 unidades para crianças maiores.
Injeção única de 1.200.000 unidades para adultos.
Sífilis primária, secundária e latente: Injeção única de 2.400.000 unidades de Bepeben®.
Sífilis tardia (terciária e neurossífilis): 3 injeções de 2.400.000 unidades de Bepeben®, com intervalo de 1 semana entre as doses.
Sífilis congênita: 50.000 unidades de Bepeben® por quilograma de peso para crianças menores de 2 anos de idade e doses ajustadas de acordo com a tabela de adultos, para crianças entre 2 e 12 anos.
Bouba, bejel (sífilis endêmica) e pinta: Injeção única de 1.200.000 unidades de Bepeben®.
Profilaxia da febre reumática e da glomerulonefrite: Recomenda-se a utilização periódica de Bepeben® a cada 4 semanas, na dose de 1.200.000 unidades.
Embora a taxa de recorrência de febre reumática seja baixa utilizando-se este procedimento, pode-se considerar a administração a cada 3 semanas caso o paciente tenha história de múltiplas recorrências, possua lesão valvar grave ou tenha apresentado recorrência com a administração a cada 4 semanas. O médico deve avaliar os benefícios de injeções mais frequentes contra a possibilidade de reduzir a aceitação do paciente a este procedimento.
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. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Informar ao médico o aparecimento de reações adversas tais como erupção cutânea, tremor, febre ou qualquer tipo de reação alérgica (caracterizada por vermelhidão de pele, urticária e coceira).

Fls 4221
Proc. Nº 023/2023
Ass

8. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Não há relatos de superdosagem com Bepeben®. Normalmente, as penicilinas apresentam toxicidade direta mínima para o homem. No entanto, a natureza viscosa da suspensão de Bepeben® pode causar quaisquer das alterações neurovasculares descritas nas advertências. Desde que não há antídotos, o tratamento deve ser sintomático e de suporte.

DIZERES LEGAIS

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva
CRF-GO nº 2.659
M.S. nº 1.0370.0100

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

N° de lote e data de fabricação: VIDE CARTUCHO.
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Fls 4222
Proc. Nº 023/2023
Ass

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
25/08/2022	-	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	25/08/2022	-	10457 - SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	25/08/2022	Versão inicial	VP	-600.000UI pó sus inj ct fa. -600.000UI pó sus inj ct 50 fa. -600.000UI pó sus inj ct 01 fa + dil x 4mL -600.000UI pó sus inj ct 50 fa + dil x 4mL -1.200.000UI pó sus inj ct fa. -1.200.000UI pó sus inj ct 50 fa. -1.200.000UI pó sus inj ct 01 fa + dil x 4mL -1.200.000UI pó sus inj ct 50 fa + dil x 4mL

ÁGUA PARA INJEÇÃO

APRESENTAÇÃO:
Solução injetável límpida e hipotônica, estéril e apirogênica.

Apresentações: Bolsas de PVC em Sistema Fechado nos volumes de 250, 500 mL e 1L e Frascos de Polietileno em Sistema Fechado nos volumes de 250, 500 mL e 1L.

USO INTRAVENOSO E INDIVIDUALIZADO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
Água para injeção q.s.p..... 1 mL
pH ..... 5,0 – 7,0

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Indicado na diluição ou dissolução de medicamentos compatíveis com a água para injeção.

2. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Devido a sua hipotonicidade, não pode ser administrada diretamente por via endovenosa.

3. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Água para injeção é fortemente hipotônica e sua administração na circulação sistêmica causa hemólise (destruição dos glóbulos vermelhos) e desordens eletrolíticas. Seu uso não é recomendável em procedimentos cirúrgicos.

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

Uso em crianças, idosos e em outros grupos de risco

Não há recomendações especiais para estes grupos de pacientes.

Devem ser avaliadas as características da compatibilidade dos outros medicamentos que serão diluídos ou solubilizados na água para injetáveis. Consultar um farmacêutico sempre que necessário.
Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

JP Indústria Farmacêutica S.A.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a saúde.

4. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
O produto deve ser armazenado em temperatura ambiente (15ºC a 30ºC).

Não armazenar água para injeção adicionada a medicamentos.

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

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

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. Após aberto, usar imediatamente.

Aspecto: líquido límpido, hipotônico, estéril e apirogênico.

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.

5. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
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 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.

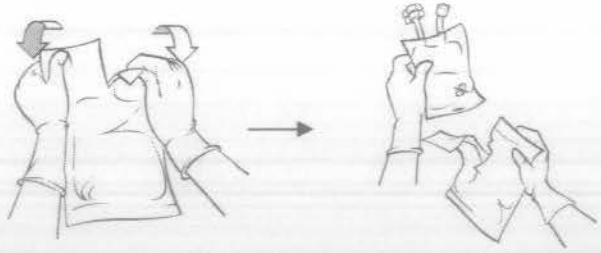
JP Indústria Farmacêutica S.A.

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.

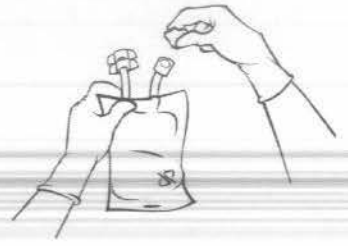
Se for necessária medicação suplementar, seguir as instruções descritas a seguir antes de preparar a solução para administração.

No preparo e administração das Soluções Parenterais (SP) devem ser seguidas as recomendações da Comissão de Controle de Infecção em Serviços de Saúde quanto a:

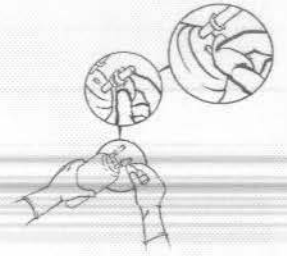
- desinfecção do ambiente e de superfícies, higienização das mãos, uso de EPIs e
- desinfecção de ampolas, frascos, bolsas, pontos de adição dos medicamentos e conexões das linhas de infusão.

1 – Fazer a assepsia da embalagem primária utilizando álcool 70%;

BOLSA



FRASCO



2 – Girar o twist-off até rompê-lo completamente;

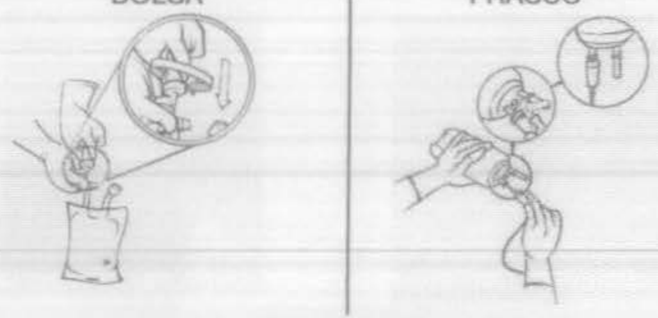
BOLSA | FRASCO

Fls. 4224 Proc. nº 023/2023 Ass.

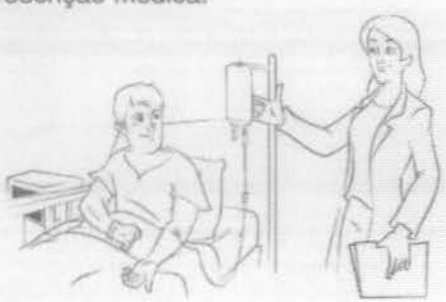
3 – Suspender a embalagem pela alça de sustentação;

4 – Conectar o equipo de infusão da solução. Consultar as instruções de uso do equipo;

BOLSA | FRASCO



5 – Administrar a solução, por gotejamento contínuo, conforme prescrição médica.



Para adição de medicamentos:

Atenção: verificar se há incompatibilidade entre o medicamento e a solução e, quando for o caso, se há incompatibilidade entre os medicamentos.

A embalagem possui dois sítios, um sítio para o equipo e um sítio próprio para a administração de medicamentos nas soluções parenterais.

Para administração de medicamentos antes da administração da solução parenteral:

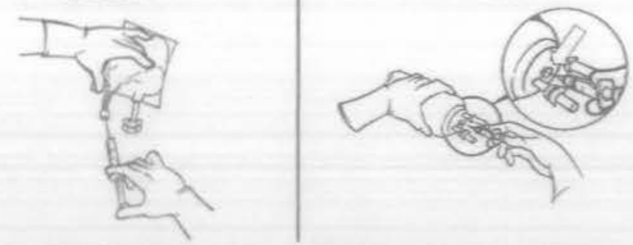
1 – Preparar o sítio de injeção fazendo sua assepsia;

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;

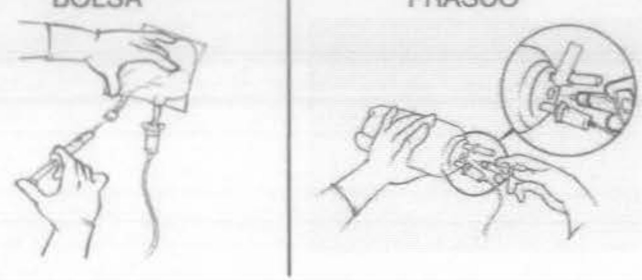
2 – Preparar o sítio próprio para administração de medicamentos, fazendo sua assepsia;

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



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.

6. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESSE MEDICAMENTO?

A utilização deste medicamento ocorrerá em ambiente hospitalar, orientada e executada por profissionais especializados e não dependerá da conduta do paciente.

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

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

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

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através de seu serviço de atendimento.

8. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA DOSE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

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

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

DIZERES LEGAIS

M.S. nº: 1.0491.0057
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
Fone: (16) 3512 3500 – Fax (16) 3512-3555
Indústria Brasileira
Serviço Atendimento ao Cliente – SAC: 0800 0183111

USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão pela ANVISA em 15/12/2020.

pharlab
Fls 4225
PROC. Nº 023/2023
Ass

losartana potássica

Pharlab Indústria Farmacêutica S.A.

Comprimidos revestidos

50 mg

pharlab
Fls 1226
Proc. Nº 023/2023
Ass

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

losartana potássica
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO
A losartana potássica 50 mg é apresentada em embalagens contendo 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido contém:
losartana potássica ..... 50 mg
Excipientes q.s.p. ..... 1 comprimido
(amido de milho pré-gelatinizado, celulose microcristalina, lactose monoidratada, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco)
A losartana 50 mg contém potássio na seguinte quantidade: 4,24 mg (0,108 mEq).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
O seu médico receitou losartana potássica para tratar a sua hipertensão (pressão alta) ou por você ter uma doença conhecida como insuficiência cardíaca (enfraquecimento do coração). Em pacientes com pressão alta e hipertrofia ventricular esquerda, losartana potássica reduziu o risco de derrame (acidente vascular cerebral) e de ataque cardíaco (infarto do miocárdio) e ajudou esses pacientes a viverem mais (veja o item **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Uso em pacientes de raça negra com pressão alta e hipertrofia do ventrículo esquerdo**).
O seu médico também pode ter receitado losartana potássica por você ter diabetes tipo 2 e proteinúria; nesse caso, losartana potássica pode retardar a piora da doença renal.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
A losartana potássica age dilatando os vasos sanguíneos para ajudar o coração a bombear o sangue para todo o corpo com mais facilidade. Essa ação ajuda a reduzir a pressão alta. Em muitos pacientes com insuficiência cardíaca, losartana potássica irá auxiliar no melhor funcionamento do coração. A losartana potássica também diminui o risco de doenças do coração e dos vasos sanguíneos, como derrame em pacientes com pressão alta e espessamento das paredes do ventrículo esquerdo do coração (hipertrofia ventricular esquerda). Além desses efeitos sobre a pressão arterial, losartana potássica também ajuda a proteger os seus rins se você tiver diabetes tipo 2 (veja **O que é diabetes tipo 2?**) e proteinúria (perda de proteína na urina por comprometimento dos rins).

Informações ao paciente com pressão alta
O que é pressão arterial?
A pressão gerada pelo seu coração ao bombear o sangue para todas as partes do corpo é chamada de pressão arterial. Sem a pressão arterial, o sangue não circularia pelo corpo. A pressão arterial normal faz parte da boa saúde. Sua pressão arterial sofre alterações durante o transcorrer do dia, dependendo da atividade, do estresse e da excitação.

pharlab 4227
Proc. Nº 023/2023
Ass

A leitura da pressão arterial é composta de dois números, por exemplo, 120/80 (cento e vinte por oitenta). O número mais alto mede a força quando o seu coração está bombeando sangue. O número mais baixo mede a força do coração em repouso, entre os batimentos cardíacos.

O que é pressão alta (ou hipertensão)?
Você tem pressão alta ou hipertensão quando sua pressão arterial permanece alta mesmo quando você está calmo(a) e relaxado(a). A pressão alta desenvolve-se quando os vasos sanguíneos se estreitam e dificultam o fluxo do sangue.

Como saber se tenho pressão alta?
Em geral, a pressão alta não causa sintomas. A única maneira de saber se você tem hipertensão é medindo sua pressão arterial. Por isso, você deve medir sua pressão arterial regularmente.

Por que a pressão alta deve ser tratada?
Se não for tratada, a pressão alta pode causar danos a órgãos essenciais à vida, como o coração e os rins. Você pode estar se sentindo bem e não apresentar sintomas, mas a hipertensão pode causar derrame (acidente vascular cerebral), ataque cardíaco (infarto do miocárdio), insuficiência cardíaca, insuficiência renal ou cegueira.

Como a pressão alta deve ser tratada?
Ao diagnosticar a hipertensão (pressão alta), o seu médico poderá recomendar mudanças em seu estilo de vida e também receitar-lhe medicamentos para controlar a pressão arterial. A pressão alta pode ser tratada e controlada com o uso de medicamentos como losartana potássica.
O seu médico pode lhe dizer qual é a pressão arterial ideal para você. Memorize esse valor e siga a recomendação médica para atingir a pressão arterial ideal para a sua saúde.

Como losartana potássica trata a pressão alta?
A losartana potássica reduz a pressão arterial bloqueando especificamente uma substância denominada angiotensina II. A angiotensina II normalmente estreita os vasos sanguíneos, e o tratamento com losartana potássica faz com que eles relaxem. Embora o seu médico possa lhe dizer se o medicamento está agindo por meio da medição da sua pressão arterial, provavelmente você não notará diferenças ao tomar losartana potássica.

O que causa espessamento das paredes do ventrículo esquerdo do coração (hipertrofia ventricular esquerda)?
A pressão alta faz o coração trabalhar com mais esforço. Com o tempo, isso pode hipertrofiar o coração.

Por que os pacientes com hipertrofia ventricular esquerda devem ser tratados?
A hipertrofia ventricular esquerda está associada a um aumento na probabilidade de derrame. A losartana potássica reduziu o risco de eventos cardiovasculares, como o derrame, em pacientes com pressão alta e hipertrofia do ventrículo esquerdo.

Informações ao paciente com insuficiência cardíaca
O que é insuficiência cardíaca?
A insuficiência cardíaca é uma doença em que o músculo do coração não consegue bombear tão forte como anteriormente.

pharlab
Fls 4228
Proc. Nº 023/2023
Ass

Quais os sintomas da insuficiência cardíaca?
Os pacientes nos estágios iniciais da insuficiência cardíaca podem não apresentar sintomas. Conforme a insuficiência cardíaca avança, os pacientes podem sentir falta de ar ou se sentir facilmente cansados após uma atividade física leve, como caminhar. Os líquidos podem se acumular em diferentes partes do corpo, frequentemente ao redor dos tornozelos e nos pés. A insuficiência cardíaca pode restringir as atividades diárias. A losartana potássica é um dos medicamentos disponíveis (em geral, junto com um diurético) para tratar essa doença.

Informações ao paciente com diabetes tipo 2 e proteinúria
O que é diabetes tipo 2?
O diabetes tipo 2 é um distúrbio da capacidade do organismo de converter alimentos em energia. Em pessoas com diabetes tipo 2, as células não respondem aos efeitos da insulina ou a insulina é produzida em quantidades muito pequenas. Nesses casos, a glicose (açúcar) não consegue entrar nas células e a quantidade de açúcar no sangue aumenta, situação conhecida como hiperglicemia ou taxas elevadas de açúcar no sangue.

Por que os pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria devem ser tratados?
A deterioração que caracteriza a doença renal relacionada ao diabetes ocorre nas unidades filtradoras de sangue do rim e nas áreas próximas. A capacidade de filtração de sangue pelo rim fica reduzida e as proteínas do sangue são perdidas na urina. A doença renal pode ser medida por exame de presença de proteínas na urina. Conforme a doença avança, os rins perdem a capacidade de remover do sangue resíduos como a creatinina e a ureia. A progressão da doença renal é medida por exames para verificar a presença desses resíduos no sangue. Em pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria, losartana potássica diminuiu a piora da doença renal e a necessidade de diálise ou de transplante renal.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve tomar losartana potássica se:
- for alérgico a losartana ou a qualquer outro componente deste medicamento (veja o item **COMPOSIÇÃO**);
- sua função hepática estiver seriamente prejudicada;
- você estiver com mais de 3 meses de gestação. O uso de losartana potássica também deve ser evitado no início da gestação (veja o item **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Gravidez e amamentação**);
- você tiver diabetes ou insuficiência renal e estiver tomando algum medicamento para reduzir a pressão arterial que contenha alisquireno.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Informe ao seu médico sobre quaisquer problemas de saúde que esteja apresentando ou tenha apresentado e sobre quaisquer tipos de alergia que tenha. Informe também ao seu médico se:
- tiver histórico de angioedema (inchaço da face, dos lábios, da garganta e/ou da língua) (veja o item **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**);
- sofrer de vômito ou diarreia excessivos que levam a uma perda excessiva de líquido e/ou sal em seu corpo;
- estiver tomando diuréticos (medicamentos que aumentam a quantidade de água que passa através do seu rim) ou estiver fazendo uma dieta com restrição de sal, que leva a uma perda excessiva de líquido e sal em seu corpo (veja o item **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**);

pharlab 4229
Sua saúde é nossa para nós.
Proc. Nº 023/2023
Ass

- tiver estreitamento ou bloqueio dos vasos sanguíneos que chegam aos rins ou tiver feito um transplante de rim recentemente;
- o funcionamento do seu fígado estiver prejudicado (veja os itens **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?** e **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**);
- sofrer de insuficiência cardíaca com ou sem insuficiência renal ou se sofrer de arritmias cardíacas que ameaçam a vida. Tome cuidado especial se também estiver utilizando betabloqueadores;
- tiver problemas nas válvulas do coração ou no músculo cardíaco;
- sofrer de doença coronariana (causada pela diminuição do fluxo de sangue nos vasos sanguíneos do coração) ou doença vascular cerebral (causada pela diminuição da circulação do sangue no cérebro);
- sofrer de hiperaldosteronismo (uma síndrome associada com o aumento da secreção do hormônio aldosterona pela glândula adrenal, causada por uma anormalidade na glândula);
- estiver tomando um dos seguintes medicamentos para controlar a pressão alta:
    - um inibidor da ECA (por exemplo, lisinopril, enalapril e ramipril), em particular se você tiver problemas renais relacionados ao diabetes;
    - alisquireno;
    - estiver tomando outros medicamentos que possam aumentar o potássio sérico (veja o item **Interações medicamentosas**);

O seu médico poderá solicitar regularmente exames para averiguar o funcionamento dos seus rins, a sua pressão sanguínea e a quantidade de eletrólitos (por exemplo, potássio) no seu sangue.

Gravidez e amamentação: Informe o seu médico se você suspeitar que esteja grávida (ou que pode engravidar). O seu médico recomendará que você pare de tomar losartana potássica antes de engravidar ou assim que souber que está grávida, e lhe aconselhará a tomar outro medicamento. A losartana potássica não é recomendada no início da gestação e não deve ser utilizada após o terceiro mês de gestação, pois pode causar sérios danos ao seu bebê se utilizada após o terceiro mês de gestação.
Informe ao seu médico se você está amamentando ou prestes a iniciar a amamentação. A losartana potássica não é recomendada para mulheres que estejam amamentando. O seu médico deverá escolher outro tratamento se você deseja amamentar, especialmente se o seu bebê é recém-nascido ou nasceu prematuramente.

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

Uso pediátrico: não existe experiência com o uso de losartana potássica em crianças, portanto, este medicamento não deve ser administrado a crianças.

Idosos: losartana potássica age igualmente bem e também é bem tolerada pela maioria dos pacientes adultos mais jovens e mais velhos. A maioria dos pacientes mais velhos requer a mesma dose que os pacientes mais jovens.

Uso em pacientes de raça negra com pressão alta e hipertrofia do ventrículo esquerdo: em um estudo que envolveu pacientes com pressão alta e hipertrofia do ventrículo esquerdo, losartana potássica diminuiu o risco de derrame e ataque cardíaco e ajudou os pacientes a viverem mais. No entanto, esse estudo também mostrou que esses benefícios, quando comparados aos de um outro medicamento para hipertensão, denominado atenolol, não se aplicam aos pacientes de raça negra.

pharlab
Fls 0230
Proc. Nº 023/2023
Ass

Dirigir ou operar máquinas: nenhum estudo sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas foi realizado. A losartana potássica provavelmente não afetará a sua habilidade de dirigir ou operar máquinas. Entretanto, como qualquer outro medicamento utilizado para tratar pressão alta, a losartana pode causar tontura ou sonolência em algumas pessoas. Se você apresentar tontura ou sonolência, converse com o seu médico antes de realizar tais atividades.

Interações medicamentosas: em geral, losartana potássica não interage com alimentos ou outros medicamentos que você possa estar tomando. Entretanto, o seu médico deve ser informado sobre todos os medicamentos que você toma, tomou recentemente ou pretende tomar, incluindo os que são vendidos sem receita. É importante informar ao seu médico se estiver tomando:

- outros medicamentos que diminuem a pressão sanguínea, pois eles podem reduzi-la ainda mais. A pressão sanguínea pode ser reduzida por um destes medicamentos ou uma destas classes de medicamentos: antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno e amifostina;
- medicamentos que retêm potássio ou podem aumentar os seus níveis (por exemplo, suplementos de potássio, substitutos do sal da dieta que contêm potássio, medicamentos poupadores de potássio como alguns diuréticos [amilorida, triantereno e espironolactona], heparina ou produtos que contenham trimetoprima);
- anti-inflamatórios não esteroidais tais como indometacina, incluindo inibidores da COX-2 (medicamentos que reduzem a inflamação e podem ser utilizados no auxílio do alívio da dor), porque podem reduzir o efeito de losartana potássica na diminuição da pressão sanguínea.
- suco de toranja (que deve ser evitado durante o tratamento com losartana potássica).

Seu médico pode ter que mudar a dose que você está utilizando e/ou tomar outras precauções se você estiver tomando um inibidor da ECA ou alisquireno (veja os itens **3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?** e **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**).

Se o funcionamento de seus rins estiver prejudicado, o uso destes medicamentos juntamente com losartana potássica poderá levar a uma piora no funcionamento deles.

Medicamentos que contêm lítio (um medicamento usado para o tratamento de certos tipos de depressão) não devem ser utilizados juntamente com a losartana sem a supervisão cuidadosa do seu médico. Precauções especiais (como exames de sangue) podem ser indicadas.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

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

Aparência:

A losartana potássica 50 mg: comprimido revestido, circular, biconvexo, sulcado, de cor branca a quase branca, isento de partículas estranhas.

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.

pharlab
Fls 4231
Proc. Nº 023/2023
Ass

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A losartana potássica pode ser tomada com ou sem alimentos. Para maior comodidade e para se lembrar com mais facilidade, tente tomar losartana potássica no mesmo horário todos os dias.

Tome losartana potássica diariamente, exatamente conforme a orientação de seu médico. O seu médico decidirá a dose adequada de losartana potássica, dependendo do seu estado de saúde e dos outros medicamentos que você estiver tomando. É importante que continue tomando losartana potássica pelo tempo que o médico lhe receitar, para manter a pressão arterial controlada.

DOSAGEM

Pressão alta: a dose usual de losartana potássica para a maioria dos pacientes com pressão alta é de 50 mg uma vez ao dia para controlar a pressão durante um período de 24 horas.

A dose usual de losartana potássica para pacientes com pressão alta e hipertrofia do ventrículo esquerdo é de 50 mg uma vez ao dia. Essa dose pode ser aumentada para 100 mg uma vez ao dia.

Insuficiência cardíaca: a dose inicial de losartana potássica para pacientes com insuficiência cardíaca é de 12,5 mg uma vez ao dia. Essa dose pode ser aumentada gradualmente até que a dose ideal seja atingida. A dose usual de losartana potássica para tratamento prolongado é de 50 mg uma vez ao dia.

Diabetes tipo 2 e proteinúria: a dose usual de losartana potássica para a maioria dos pacientes é de 50 mg uma vez ao dia. Essa dose pode ser aumentada para 100 mg uma vez ao dia.

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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

Tente tomar losartana potássica conforme seu médico prescreveu. Entretanto, se você deixou de tomar uma dose, não deverá tomar uma dose extra. Apenas tome a dose seguinte como de costume, isto é, na hora habitual e sem duplicá-la.

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?

Qualquer medicamento pode apresentar efeitos não esperados ou indesejáveis, denominados efeitos adversos. Entretanto, nem todas as pessoas apresentam esses efeitos.

Informe ao seu médico se você apresentar um efeito adverso ou algum sintoma incomum não listado nesta bula.

Os seguintes efeitos adversos foram relatados com o uso de losartana potássica:

Comuns (podem ocorrer em 1 a cada 10 pessoas):

- tontura;
- pressão sanguínea baixa (especialmente após a perda excessiva de água do corpo dos vasos sanguíneos, por exemplo em pacientes com insuficiência cardíaca grave ou que estejam sendo tratados com altas doses de diuréticos);
- efeitos ortostáticos relacionados com a dose, tais como diminuição da pressão sanguínea ao se levantar da posição sentada ou deitada;

Fls 4232
Proc. Nº 023/2023
Ass

- debilidade;
- fadiga;
- pouco açúcar no sangue (hipoglicemia);
- muito potássio no sangue (hipercalemia);
- alteração no funcionamento dos rins, incluindo falência renal;
- anemia (diminuição do número de glóbulos vermelhos do sangue);
- aumento da ureia no sangue, da creatinina e do potássio sérico em pacientes com insuficiência cardíaca (enfraquecimento do coração).

Incomuns (podem ocorrer em 1 a cada 100 pessoas):
- sonolência;
- dor de cabeça;
- distúrbios do sono;
- sensação de aumento das batidas do coração (palpitações);
- dor aguda no peito (angina *pectoris*);
- falta de ar (dispneia);
- dor abdominal;
- constipação;
- diarreia;
- náusea;
- vômito;
- urticária;
- coceira;
- erupção cutânea;
- inchaço localizado (edema);
- tosse.

Raros (podem ocorrer em 1 a cada 1.000 pessoas):
- hipersensibilidade;
- angioedema;
- inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite, incluindo púrpura de Henoch-Schönlein);
- dormência ou formigamento (parestesia);
- desmaio (síncope);
- batimento cardíaco acelerado e irregular (fibrilação atrial);
- derrame (acidente vascular cerebral);
- inflamação do fígado (hepatite);
- elevação dos níveis de alanina aminotransferase (ALT), que geralmente se resolve após a descontinuação do tratamento.

Desconhecidos (a frequência não pode ser estimada com os dados disponíveis):
- diminuição do número de plaquetas;
- enxaqueca;
- funcionamento anormal do fígado;
- dores musculares e nas juntas;
- sintomas parecidos com os da gripe;
- dor nas costas e infecção no trato urinário;

pharlab
Fls 4233
Proc. Nº 023/2023
Ass

- aumento da sensibilidade ao sol (fotossensibilidade);
- dores musculares inexplicáveis e urina escura (rabdomiólise);
- impotência;
- inflamação do pâncreas (pancreatite);
- níveis baixos de sódio no sangue (hiponatremia);
- depressão;
- mal-estar;
- zumbido no ouvido;
- alteração no paladar.

Informe ao seu médico se você apresentar doença renal e diabetes tipo 2 com proteinúria, e/ou estiver tomando suplementos de potássio, medicamentos poupadores de potássio ou substitutos do sal da dieta que contenham potássio.
Se você apresentar reação alérgica com inchaço da face, dos lábios, da garganta e/ou da língua que possa dificultar sua respiração ou capacidade de engolir, pare de tomar losartana potássica e procure o seu médico imediatamente.

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?
Em caso de superdose, avise ao seu médico imediatamente para que ele possa prestar atendimento de urgência. Os sintomas mais prováveis de superdose são pressão arterial baixa e ritmo cardíaco acelerado, mas também podem ocorrer batimentos cardíacos mais lentos.

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

DIZERES LEGAIS
M.S. 1.4107.0632
Farm. Resp.: Geraldo Vinícius Elias - CRF/MG - 13.661

pharlab
Sua saúde é preciosa para nós.
PHARLAB - Indústria Farmacêutica S.A
Rua Olímpio Rezende de Oliveira, 28 - B. Américo Silva
35590-174 - Lagoa da Prata/MG
www.pharlab.com.br
CNPJ: 02.501.297/0001-02
Indústria Brasileira

pharlab

Fls 4234
Proc. Nº 023/2023
Ass

SAC
0800 0373322
sac@pharlab.com.br

Preserve o Meio Ambiente

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Veja como utilizar a tabela posológica:
No quadro com os pictogramas que aparece na embalagem, você ou seu farmacêutico anotam a prescrição do seu médico quanto as doses do medicamento, duração do tratamento e outras observações importantes.

Fls 4235
Proc. Nº 023/2023
Ass

pharlab
Sua saúde é prioridade para nós.

LOSARTANA POTÁSSICA

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados	Versões	Apresentações relacionadas
Gerado no momento do peticionamento	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/10/2022	Não se aplica	**BULA VP** Dizeres legais **BULA VPS** Dizeres legais	VP / VPS	Comprimidos revestidos de 50 mg.
1039532/21-6	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/03/2021	17/03/2021	**BULA VPS** 9. Reações adversas	VP / VPS	Comprimidos revestidos de 50 mg.
1486891/20-1	GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	12/05/2020	12/05/2020	Notificação da versão inicial de texto de bula contemplando os itens mencionados na RDC 47/2009, de acordo com a bula padrão submetida em 10/04/2018.	VP / VPS	Comprimidos revestidos de 50 mg.

Fls 4236
Proc. Nº 023/2023
Ass

CLORIDRATO DE METFORMINA

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Comprimido
850 mg

Geolab

Fls 4237
Proc. Nº 023/2023
Ass

MODELO DE BULA PARA O PACIENTE

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

cloridrato de metformina

Medicamento genérico, Lei n° 9.787 de 1999.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Comprimido de 850 mg: Embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 850 mg contém:

cloridrato de metformina .....850 mg*

Excipientes: povidona, croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio e água purificada.

* Equivalente a 663 mg de metformina.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

O **cloridrato de metformina** é um medicamento antidiabético de uso oral, que associado a uma dieta apropriada, é utilizado para o tratamento do diabetes tipo 2, isoladamente ou em combinação com outros antiadiabéticos orais, como por exemplo aqueles da classe das sulfonilureias.

Pode ser utilizado também para o tratamento do diabetes tipo 1 em complementação à insulinoterapia.

O **cloridrato de metformina** é indicado na prevenção de diabetes mellitus tipo 2 em pacientes com sobrepeso (Índice de Massa Corporal igual ou acima de 24 kg/m2; igual ou acima de 22 kg/m2 entre asiáticos) com pré-diabetes e pelo menos um fator de risco adicional (tais como pressão arterial alta, idade acima de 40 anos, quantidade anormal de lipídios (gordura) no sangue, histórico familiar de diabetes ou histórico de diabetes durante a gravidez), nos quais a modificação intensiva no estilo de vida (dieta rigorosa e exercícios físicos regulares) isoladamente não proporcionou controle glicêmico adequado. **Cloridrato de metformina** também está indicado na Síndrome dos Ovários Policísticos, condição caracterizada por ciclos menstruais irregulares e frequentemente excesso de pelos e obesidade.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O **cloridrato de metformina** contém metformina, um medicamento para tratar o diabetes. A metformina pertence a um grupo de medicamentos denominados biguanidas.

A insulina é um hormônio produzido pelo pâncreas que permite que os tecidos do corpo absorvam a glicose (açúcar) do sangue e a usem para produzir energia ou armazená-la para uso posterior. Se você tem diabetes, o seu pâncreas não produz insulina suficiente ou o seu corpo não é capaz de utilizar adequadamente a insulina que produz. Isto leva a um

nível elevado de glicose no sangue. O **cloridrato de metformina** ajuda a baixar o nível de glicose no sangue para um nível tão normal quanto possível.

Em estudos clínicos, o uso de metformina foi associado à estabilização do peso corporal ou a uma modesta perda de peso.

Fls. 4238
Proc. Nº 023/2023
Ass.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve tomar o **cloridrato de metformina**:

- se tiver hipersensibilidade (alergia) à metformina ou aos outros componentes da fórmula;
- se estiver com problema de funcionamento do fígado;
- se estiver com problema de funcionamento grave dos rins (depuração de creatinina abaixo de 30 mL/min ou taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) abaixo de 30 mL/min/1,73m^2);
- se tiver qualquer tipo de acidose metabólica (como acidose láctica, cetoacidose diabética, pré-coma diabético). A cetoacidose é uma condição na qual substâncias denominadas "corpos cetônicos" se acumulam no sangue. Os sintomas incluem dores de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou hálito com odor de fruta;
- se estiver desidratado (por exemplo, em função de uma diarreia grave e persistente, vômitos repetidos) ou se tiver com infecção grave (por exemplo, infecção das vias aéreas ou do trato urinário): tanto desidratação quanto infecções graves podem conduzir a problemas renais, com risco de acidose láctica (ver "Advertências e precauções");
- se estiver em tratamento para problemas cardíacos, tiver tido recentemente um ataque cardíaco, tiver problemas circulatórios graves ou dificuldades respiratórias. Isto pode provocar uma falta de oxigenação dos tecidos, com risco de acidose láctica (ver "Advertências e precauções");
- se ingerir bebidas alcoólicas em excesso;
- se tiver que ser submetido à cirurgia eletiva de grande porte ou a exame utilizando meio de contraste contendo iodo (por exemplo, exames como raio-X ou tomografia). Você deve parar de tomar o **cloridrato de metformina** durante um determinado tempo antes e depois do exame ou da cirurgia. O seu médico decidirá se necessita de outro tratamento durante este período.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências e precauções

O **cloridrato de metformina** pode provocar uma complicação muito rara, mas grave, chamada acidose láctica(com elevada mortalidade caso não se proceda a um tratamento imediato), particularmente se os rins não estiverem funcionando normalmente. O risco de acidose láctica é aumentado também com diabetes não controlada, cetose, jejum prolongado, ingestão excessiva de bebidas alcoólicas, infecção grave, insuficiência hepática (do fígado) e qualquer condição associada à hipóxia (quando uma área do corpo recebe menos oxigênio, tais como insuficiência cardíaca descompensada, infarto agudo do miocárdio) ou o uso concomitante de medicamentos que possam causar acidose láctica, como os NRTIs – Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa (usados no tratamento da infecção pelo vírus HIV).

A acidose láctica pode ocorrer devido à acumulação de metformina. Foram relatados casos de acidose láctica em pacientes tratados com metformina, principalmente diabéticos com insuficiência renal aguda ou agravamento agudo da função renal. Os pacientes ou cuidadores devem ser informados sobre o risco de acidose láctica.

Em situações que a função renal (dos rins) possa tornar-se prejudicada de forma aguda, como, por exemplo, em casos de desidratação (redução da ingestão de líquidos, febre, diarreia ou vômitos graves ou prolongados) a metformina

Fls 4230
Proc. Nº 023/2023
Ass

deve ser imediata e temporariamenteinterrompida. A reintrodução da metformina deve ser decidida pelo médico levando-se em conta a relação risco/benefício para cada paciente, bem como a condição da função renal.

Alguns medicamentos também podem comprometer a função renal de forma aguda,aumentando o risco de acidose láctica, por exemplo: anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2), medicamentos antihipertensivos como inibidores da ECA, antagonistas dos receptores de angiotensina II e diuréticos, especialmente os diuréticos de alça. A utilização desses medicamentos em combinação com metformina deve ser feita com cautela e acompanhada de monitoramento rigoroso da função renal. A diminuição da função renal em pacientes idosos é frequente e assintomática.

Os sintomas da acidose láctica são vômitos, dores de barriga (dor abdominal), câibras musculares, sensação geral de mal-estar com grande cansaço (astenia), dificuldade em respirar(dispneia acidótica) e diminuição da temperatura do corpo (hipotermia). Caso esses sintomas ocorram, você pode necessitar de tratamento imediato, uma vez que a acidose láctica pode levar ao coma. Pare de tomar metformina imediatamente e informe o seu médico.

A taxa de filtração glomerular (TFG) deve ser monitorada antes de iniciar o tratamento e também regularmente durante o tratamento (ver "Como devo usar este medicamento?").

Metformina é contraindicada para pacientes com taxa de filtração glomerular < 30 mL/min e deve ser temporariamente descontinuada na presença de condições que alterem a função renal. **cloridrato de metformina** isoladamente não provoca hipoglicemia (nível muito baixo de glicose no sangue).

Entretanto, se tomar **cloridrato de metformina** juntamente com outros medicamentos para o tratamento da diabetes que possam causar hipoglicemia (tais como sulfonilureias, insulina, meglitinidas), existe risco de desenvolvimento de hipoglicemia. Se sentir sintomas tais como fraqueza, tonturas, suores, batimentos cardíacos acelerados, perturbações da visão ou dificuldades de concentração, é habitualmente útil comer ou beber algo contendo açúcar.

O uso de **cloridrato de metformina** não elimina a necessidade de dieta com redução de açúcares em todos os casos de diabetes, assim como de dieta com redução de açúcares e calorias quando houver, associadamente, excesso de peso. Realize regularmente os controles biológicos habituais do diabetes.

Metformina deve ser descontinuada antes ou no momento do procedimento com administração de contraste à base de iodo, e só deve ser reiniciada após pelo menos 48 horas do exame, desde que a função renal tenha sido reavaliada e verificada como estável. Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica estável, metformina deve ser utilizada com monitoramento regular das funções cardíaca e renal. Para pacientes com insuficiência cardíaca instável ou aguda, metformina é contraindicada.

Metformina deve ser descontinuada 48h antes de cirurgias sob anestesia geral, raquidiana ou peridural. A terapia só pode ser reiniciada após 48 horas da cirurgia ou reinício da alimentação e desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável.

Recomenda-se exames anuais dos níveis sanguíneos de vitamina B12. O risco de níveis baixos de vitamina B12 se eleva com o aumento da dose de metformina, duração do tratamento e/ou em pacientes com fatores de risco conhecidos por causar deficiência de vitamina B12.

Gravidez e amamentação

Durante a gravidez, o pré-diabetes e o diabetes devem ser tratados com insulina. Informe o médico em caso de gravidez, suspeita de gravidez ou ainda se planeja ficar grávida, para que ele possa alterar o seu tratamento. **Cloridrato de metformina** não é recomendado durante a amamentação.

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

Direção de veículos e operação de máquinas

4240
Fls
Proc. N 023/2023
Ass

Como **cloridrato de metformina** isoladamente não provoca hipoglicemia, seu uso não afeta a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Entretanto, tome cuidado se tomar **cloridrato de metformina** juntamente com outros medicamentos para o tratamento da diabetes que possam causar hipoglicemia (tais como sulfonilureias, insulina, meglitinidas). Não dirija nem opere máquinas se começar a sentir os sintomas da hipoglicemia (ver "Advertências e precauções").

Interações com alimentos, bebidas e outros medicamentos

Se você tiver que ser submetido a exame radiológico utilizando meio de contraste contendo iodo, deve parar de tomar **cloridrato de metformina** durante um determinado tempo antes e depois do exame.

Informe o seu médico se estiver tomando ao mesmo tempo **cloridrato de metformina** e qualquer um dos seguintes medicamentos, pois você poderá necessitar fazer exames de glicose no sangue com maior frequência ou o seu médico poderá ter que ajustar a dose de **cloridrato de metformina**:

– diuréticos (utilizados para a eliminação de água do corpo, produzindo mais urina);

– agonistas beta-2 tais como salbutamol ou terbutalina (utilizados no tratamento da asma);

– corticosteroides ou tetracosactida (utilizados no tratamento de diversas doenças, tais como inflamação cutânea grave ou asma);

– clorpromazina (medicamento neuroléptico que atua no funcionamento do cérebro);

– danazol (usado no tratamento da endometriose, condição na qual o tecido que reveste internamente o útero é encontrado fora do útero).

– transportadores de cátions orgânicos, que incluem diferentes tipos de medicamentos (verapamil, rifampicina cimetidina, dolutegravir, crizotinibe, olaparibe, daclatasvir, vandetanibe, etc).

A ingestão com alimentos não prejudica a absorção do medicamento. Não consuma bebidas alcoólicas quando tomar **cloridrato de metformina**. O álcool pode aumentar o risco de acidose láctica, especialmente se você tiver problemas de fígado ou se estiver subnutrido, com esta recomendação também se aplicando a medicamentos contendo álcool em sua fórmula.

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?

O **cloridrato de metformina** dever ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

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

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

Características físicas e organolépticas:

O **cloridrato de metformina 850 mg** apresenta-se na forma de comprimido oblongo, semiabaulado liso e coloração branco a amarelado.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Fls 4241
Proc. Nº 023/2023
Ass

O **cloridrato de metformina** não substitui os benefícios de uma vida saudável. Continue a seguir a dieta que seu médico lhe recomendou e procure fazer exercícios regularmente.

Tome os comprimidos durante ou depois de uma refeição, iniciando o tratamento com doses pequenas que podem ser gradualmente aumentadas. Isto permite reduzir a ocorrência de efeitos secundários gastrointestinais. Engula cada comprimido com um copo de água. Tome os comprimidos de **cloridrato de metformina**

- de manhã (no café da manhã), em caso de tomada única diária;
- de manhã (no café) e à noite (no jantar), em caso de duas tomadas por dia;
- de manhã (no café), ao meio-dia (no almoço) e à noite (no jantar), em caso de três tomadas diárias.

Pacientes diabéticos tipo 2 (não-dependentes de insulina)

O **cloridrato de metformina** pode ser usado isoladamente ou em combinação com outros medicamentos antidiabéticos, como as sulfonilureias.

Comprimidos de 850 mg

A dose inicial é de um comprimido no café da manhã, em adultos e crianças acima de 10 anos. Conforme sua necessidade, essa dose pode ser aumentada, a cada duas semanas, de um comprimido até ao máximo de três comprimidos, equivalentes a 2.550 mg de metformina (um no café da manhã, um no almoço e um no jantar). Em crianças acima de 10 anos, a dose máxima diária não deve exceder 2.000 mg (dois comprimidos).

Pacientes diabéticos tipo 1 (dependentes de insulina)

O **cloridrato de metformina** e insulina podem ser utilizados em associação, no sentido de se obter um melhor controle da glicemia em adultos. O **cloridrato de metformina** é administrado na dose inicial usual de 500 mg ou 850 mg 2 a 3 vezes por dia, enquanto que a dose de insulina deve ser ajustada com base nos valores da glicemia.

Pré-diabetes

A dose inicial recomendada é 500 mg uma vez ao dia no café da manhã. Esta dose pode ser gradualmente aumentada, a critério médico.

Recomenda-se controle regular da glicemia (taxa de açúcar no sangue) e também dos fatores de risco (ver "Para que este medicamento é indicado").

Síndrome dos Ovários Policísticos

A posologia é de, usualmente, 1.000 a 1.500 mg por dia (2 ou 3 comprimidos de 500 mg) divididos em 2 ou 3 tomadas. Aconselha-se iniciar o tratamento com dose baixa (1 comprimido de 500 mg/dia) e aumentar gradualmente a dose (1 comprimido de 500 mg a cada semana) até atingir a posologia desejada. Em alguns casos, pode ser necessário o uso de 1 comprimido de 850 mg 2 a 3 vezes ao dia (1.700 a 2.250 mg/dia). Para a apresentação de 1 g, recomenda-se o uso de 1 a 2 comprimidos ao dia.

Uso em idosos

O **cloridrato de metformina** deve ser usado com cautela em pacientes idosos que, em geral não devem receber a dose máxima do produto.

Uso em crianças e adolescentes

O **cloridrato de metformina** não é indicado para crianças abaixo de 10 anos.

Pacientes com insuficiência renal

Metformina pode ser empregada em pacientes com insuficiência renal moderada estágio 3 (depuração de creatinina entre 30 e 59 mL/min ou Taxa de Filtração Glomerular estimada [TFGe] entre 30 e 59 mL/min/1,73 m^2) somente na ausência de outras condições que possam aumentar o risco de acidose láctica e com os seguintes ajustes na posologia:

Fls 4242
Proc. Nº 023/2022
Ass

a dose inicial recomendada é de 500 mg ou 850 mg de cloridrato de metformina ao dia. A dose máxima diária recomendada é de 1.000 mg.

A função renal deve ser rigorosamente monitorada

- a cada 3-6 meses em pacientes com depuração de creatinina entre 45 e 59 mL/min ou TFGe entre 45 e 59 mL/min/1,73m^2
- e a cada 3 meses em pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 44 mL/min ou TFGe entre 30 e 44 mL/min/1,73m^2.

Caso a depuração de creatinina ou a TFGe caiam para valores abaixo de 45 mL/min ou 45 mL/min/1,73m^2 respectivamente, devem ser avaliados os benefícios e os riscos da continuidade do tratamento com metformina.

Caso a depuração de creatinina ou a TFGe caiam para valores abaixo de 30 mL/min ou 30 mL/min/1,73m^2 respectivamente, o tratamento com metformina deve ser interrompido imediatamente.

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?

Não tome uma dose dobrada para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome a dose seguinte na hora habitual.

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?

Como todos os medicamentos, **cloridrato de metformina** pode causar algumas reações desagradáveis; noentanto, estas não ocorrem em todas as pessoas. Caso você tenha uma reação alérgica, deve parar de tomar o medicamento. Podem ocorrer as seguintes reações desagradáveis descritas a seguir:

– Reações muito comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): problemas digestivos como náusea, vômito, diarreia, dor na barriga, perda de apetite. Essas reações acontecem com mais frequência no início do tratamento. Distribuir as doses durante o dia ou tomar os comprimidos durante ou imediatamente depois de uma refeição pode ajudar. Se os sintomas continuarem, pare de tomar **cloridrato de metformina** e consulte o seu médico.

– Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): alterações do paladar. Deficiência de vitamina B12.

– Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): acidose láctica (ver "Advertências e precauções"). Reações na pele como vermelhidão, coceira e urticária. Alterações nos exames da função do fígado ou inflamação do fígado (hepatite, que pode provocar cansaço, perda de apetite, perda de peso, com ou sem amarelecimento da pele ou do branco dos olhos), neste caso, pare de tomar **cloridrato de metformina**.

Crianças e adolescentes

Dados limitados em crianças e adolescentes demonstraram que as reações adversas foram similares, em natureza e gravidade, àquelas verificadas em adultos.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico.

Fls 4243
Proc. Nº 023/2023
Ass

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Se você tomar mais comprimidos de **cloridrato de metformina** do que deveria poderá desenvolver acidose láctica (ver sintomas em "Advertências e precauções"). Fale imediatamente com o seu médico.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro M.S. nº 1.5423.0270

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 24/01/2018.

Fls 4244
Proc. Nº 023/2023
Ass

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
23/11/2021	4632897/21-3	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/11/2021	4632897/21-3	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/11/2021	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP	850 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30

Fls 4245
Proc. Nº 023/2023
Ass

CLORIDRATO DE METFORMINA

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Comprimido Revestido
850mg

Geolab

Fls 4246
Proc. Nº 023/2023
Ass

MODELO DE BULA PARA O PACIENTE

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

cloridrato de metformina

Medicamento genérico, Lei n° 9.787 de 1999.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:

Comprimido revestido de 850mg. Embalagem contendo 1000 comprimidos*.

*Embalagem institucional

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 850 mg contém: cloridrato de metformina .....850 mg*

Excipientes: povidona, croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio e água purificada.

* Equivalente a 663 mg de metformina.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

O **cloridrato de metformina** é um medicamento antidiabético de uso oral, que associado a uma dieta apropriada, é utilizado para o tratamento do diabetes tipo 2, isoladamente ou em combinação com outros antiadiabéticos orais, como por exemplo aqueles da classe das sulfonilureias.

Pode ser utilizado também para o tratamento do diabetes tipo 1 em complementação à insulinoterapia.

O **cloridrato de metformina** é indicado na prevenção de diabetes mellitus tipo 2 em pacientes com sobrepeso (Índice de Massa Corporal igual ou acima de 24 kg/ m2; igual ou acima de 22 kg/m2 entre asiáticos) com pré-diabetes e pelo menos um fator de risco adicional (tais como pressão arterial alta, idade acima de 40 anos, quantidade anormal de lipídios (gordura) no sangue, histórico familiar de diabetes ou histórico de diabetes durante a gravidez), nos quais a modificação intensiva no estilo de vida (dieta rigorosa e exercícios físicos regulares) isoladamente não proporcionou controle glicêmico adequado. O **cloridrato de metformina** também está indicado na Síndrome dos Ovários Policísticos, condição caracterizada por ciclos menstruais irregulares e frequentemente excesso de pelos e obesidade.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O **cloridrato de metformina** contém metformina, um medicamento para tratar o diabetes. A metformina pertence a um grupo de medicamentos denominados biguanidas.

A insulina é um hormônio produzido pelo pâncreas que permite que os tecidos do corpo absorvam a glicose (açúcar) do sangue e a usem para produzir energia ou armazená-la para uso posterior. Se você tem diabetes, o seu pâncreas não produz insulina suficiente ou o seu corpo não é capaz de utilizar adequadamente a insulina que produz. Isto leva a um

nível elevado de glicose no sangue. O **cloridrato de metformina** ajuda a baixar o nível de glicose no sangue para um nível tão normal quanto possível.

Em estudos clínicos, o uso de metformina foi associado à estabilização do peso corporal ou a uma modesta perda de peso.

Fls. 4247
Proc. Nº 023/2023
Ass.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve tomar o **cloridrato de metformina**:

Se tiver hipersensibilidade (alergia) à metformina ou aos outros componentes da fórmula; Se estiver com problema de funcionamento do fígado;

Se estiver com problema de funcionamento grave dos rins (depuração de creatinina abaixo de 30 mL/min ou taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) abaixo de 30 mL/min/1,73m2);

Se tiver qualquer tipo de acidose metabólica (como acidose láctica, cetoacidose diabética, pré-coma diabético). A cetoacidose é uma condição na qual substâncias denominadas "corpos cetônicos" se acumulam no sangue. Os sintomas incluem dores de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou hálito com odor de fruta;

Se estiver desidratado (por exemplo, em função de uma diarreia grave e persistente, vômitos repetidos) ou se tiver com infecção grave (por exemplo, infecção das vias aéreas ou do trato urinário): tanto desidratação quanto infecções graves podem conduzir a problemas renais, com risco de acidose láctica (ver "Advertências e precauções");

Se estiver em tratamento para problemas cardíacos, tiver tido recentemente um ataque cardíaco, tiver problemas circulatórios graves ou dificuldades respiratórias. Isto pode provocar uma falta de oxigenação dos tecidos, com risco de acidose láctica (ver "Advertências e precauções");

Se ingerir bebidas alcoólicas em excesso;

Se tiver que ser submetido à cirurgia eletiva de grande porte ou a exame utilizando meio de contraste contendo iodo (por exemplo, exames como raio-X ou tomografia). Você deve parar de tomar o **cloridrato de metformina** durante um determinado tempo antes e depois do exame ou da cirurgia. O seu médico decidirá se necessita de outro tratamento durante este período.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências e precauções

O **cloridrato de metformina** pode provocar uma complicação muito rara, mas grave, chamada acidose láctica (com elevada mortalidade caso não se proceda a um tratamento imediato), particularmente se os rins não estiverem funcionando normalmente. O risco de acidose láctica é aumentado também com diabetes não controlada, cetose, jejum prolongado, ingestão excessiva de bebidas alcoólicas, infecção grave, insuficiência hepática (do fígado) e qualquer condição associada à hipóxia (quando uma área do corpo recebe menos oxigênio, tais como insuficiência cardíaca descompensada, infarto agudo do miocárdio) ou o uso concomitante de medicamentos que possam causar acidose láctica, como os NRTIs

– Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa (usados no tratamento da infecção pelo vírus HIV).

A acidose láctica pode ocorrer devido à acumulação de metformina. Foram relatados casos de acidose láctica em pacientes tratados com metformina, principalmente diabéticos com insuficiência renal aguda ou agravamento agudo da função renal. Os pacientes ou cuidadores devem ser informados sobre o risco de acidose láctica.

Em situações que a função renal (dos rins) possa tornar-se prejudicada de forma aguda, como, por exemplo, em casos de desidratação (redução da ingestão de líquidos, febre, diarreia ou vômitos graves ou prolongados) a metformina deve

4248
Fls.
Proc. Nº 023/2023
Ass.

ser imediata e temporariamente interrompida. A reintrodução da metformina deve ser decidida pelo médico levando-se em conta a relação risco/benefício para cada paciente, bem como a condição da função renal.

Alguns medicamentos também podem comprometer a função renal de forma aguda, aumentando o risco de acidose láctica, por exemplo: anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo inibidores seletivos da ciclo-oxigenase-2 (COX-2), medicamentos anti-hipertensivos como inibidores da ECA, antagonistas dos receptores de angiotensina II e diuréticos, especialmente os diuréticos de alça. A utilização desses medicamentos

em combinação com metformina deve ser feito com cautela e acompanhado de monitoramento rigoroso da

função renal. A diminuição da função renal em pacientes idosos é frequente e assintomática.

Os sintomas da acidose láctica são vômitos, dores de barriga (dor abdominal), cãibras musculares, sensação geral de mal-estar com grande cansaço (astenia), dificuldade em respirar (dispneia acidótica) e diminuição da temperatura do corpo (hipotermia). Caso esses sintomas ocorram, você pode necessitar de tratamento imediato, uma vez que a acidose láctica pode levar ao coma. Pare de tomar metformina imediatamente e informe o seu médico.

A taxa de filtração glomerular (TFG) deve ser monitorada antes de iniciar o tratamento e regularmente durante o tratamento (ver "Como devo usar este medicamento?"). Metformina é contraindicada para pacientes com taxa de filtração glomerular < 30 mL/min e deve ser temporariamente descontinuada na presença de condições que alterem a função renal.

O **cloridrato de metformina** isoladamente não provoca hipoglicemia (nível muito baixo de glicose no sangue).

Entretanto, se tomar o cloridrato de metformina juntamente com outros medicamentos para o tratamento da diabetes que possam causar hipoglicemia (tais como sulfonilureias, insulina, meglitinidas), existe risco de desenvolvimento de hipoglicemia. Se sentir sintomas tais como fraqueza, tonturas, suores, batimentos cardíacos acelerados, perturbações da visão ou dificuldades de concentração, é habitualmente útil comer ou beber algo contendo açúcar.

O uso de **cloridrato de metformina** não elimina a necessidade de dieta com redução de açúcares em todos os casos de diabetes, assim como de dieta com redução de açúcares e calorias quando houver, associadamente, excesso de peso. Realize regularmente os controles biológicos habituais do diabetes.

Metformina deve ser descontinuada antes ou no momento do procedimento com administração de contraste à base de iodo, e só deve ser reiniciada após pelo menos 48 horas do exame, desde que a função renal tenha sido reavaliada e verificada como estável.

Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica estável, metformina deve ser utilizada com monitoramento regular das funções cardíaca e renal. Para pacientes com insuficiência cardíaca instável ou aguda, metformina é

contraindicada.

Metformina deve ser descontinuada 48h antes de cirurgias sob anestesia geral, raquidiana ou peridural. A terapia só pode ser reiniciada após 48 horas da cirurgia ou reinício da alimentação e desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável.

Gravidez e amamentação

Durante a gravidez, o pré-diabetes e o diabetes devem ser tratados com insulina. Informe o médico em caso de gravidez, suspeita de gravidez ou ainda se planeja ficar grávida, para que ele possa alterar o seu tratamento. O **cloridrato de metformina** não é recomendado durante a amamentação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres

grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Direção de veículos e operação de máquinas

Como o **cloridrato de metformina** isoladamente não provoca hipoglicemia, seu uso não afeta a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Entretanto, tome cuidado se tomar o **cloridrato de metformina** juntamente com outros

Fls 4249
Proc. N 023/2023
Ass

medicamentos para o tratamento da diabetes que possam causar hipoglicemia (tais como sulfonilureias, insulina, meglitinidas). Não dirija nem opere máquinas se começar a sentir os sintomas da hipoglicemia (ver "Advertências e precauções").

Interações com alimentos, bebidas e outros medicamentos

Se você tiver que ser submetido a exame radiológico utilizando meio de contraste contendo iodo, deve parar de tomar o **cloridrato de metformina** durante um determinado tempo antes e depois do exame. Informe o seu médico se estiver tomando ao mesmo tempo o **cloridrato de metformina** e qualquer um dos seguintes medicamentos, pois você poderá necessitar fazer exames de glicose no sangue com maior frequência ou o seu médico poderá ter que ajustar a dose de **cloridrato de metformina**:

Diuréticos (utilizados para a eliminação de água do corpo, produzindo mais urina);

Agonistas beta-2 tais como salbutamol ou terbutalina (utilizados no tratamento da asma);

Corticosteroides ou tetracosactida (utilizados no tratamento de diversas doenças, tais como inflamação cutânea grave ou asma);

Clorpromazina (medicamento neuroléptico que atua no funcionamento do cérebro);

Danazol (usado no tratamento da endometriose, condição na qual o tecido que reveste internamente o útero é encontrado fora do útero). Transportadores de cátions orgânicos, que incluem diferentes tipos de medicamentos (verapamil, rifampicina cimetidina, dolutegravir, crizotinibe, olaparibe, daclatasvir, vandetanibe, etc). A ingestão com alimentos não prejudica a absorção do medicamento. Não consuma bebidas alcoólicas quando tomar o **cloridrato de metformina**. O álcool pode aumentar o risco de acidose láctica, especialmente se você tiver problemas de fígado ou se estiver subnutrido, com esta recomendação também se aplicando a medicamentos contendo álcool em sua fórmula. **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?

O **cloridrato de metformina** dever ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

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

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

Características físicas e organolépticas: O **cloridrato de metformina** 850 mg apresenta-se na forma de comprimido oblongo, semiabaulado liso e coloração branco a amarelado.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O **cloridrato de metformina** não substitui os benefícios de uma vida saudável. Continue a seguir a dieta que o seu médico lhe recomendou e procure fazer exercícios regularmente.

Tome os comprimidos durante ou depois de uma refeição, iniciando o tratamento com doses pequenas que podem ser gradualmente aumentadas. Isto permite reduzir a ocorrência de efeitos secundários gastrointestinais. Engula cada comprimido com um copo de água. Tome os comprimidos de **cloridrato de metformina**.

De manhã (no café da manhã), em caso de tomada única diária;

De manhã (no café) e à noite (no jantar), em caso de duas tomadas por dia;

De manhã (no café), ao meio-dia (no almoço) e à noite (no jantar), em caso de três tomadas diárias.

Fls 4250
Proc. Nº 023/2023
Ass

Pacientes diabéticos tipo 2 (não-dependentes de insulina)

O **cloridrato de metformina** pode ser usado isoladamente ou em combinação com outros medicamentos antidiabéticos como as sulfonilureias.

Comprimidos de 850 mg

A dose inicial é de um comprimido no café da manhã, em adultos e crianças acima de 10 anos. Conforme sua necessidade, essa dose pode ser aumentada, a cada duas semanas, de um comprimido até ao máximo de três comprimidos, equivalentes a 2.550 mg de metformina (um no café da manhã, um no almoço e um no jantar). Em crianças acima de 10 anos, a dose máxima diária não deve exceder 2.000 mg (dois comprimidos).

Pacientes diabéticos tipo 1 (dependentes de insulina)

O **cloridrato de metformina** e insulina podem ser utilizados em associação, no sentido de se obter um melhor controle da glicemia em adultos. O **cloridrato de metformina** é administrado na dose inicial usual de 500 mg ou 850 mg 2 a 3 vezes por dia, enquanto a dose de insulina deve ser ajustada com base nos valores da glicemia.

Pré-diabetes

A dose inicial recomendada é 500 mg uma vez ao dia no café da manhã. Esta dose pode ser gradualmente aumentada, a critério médico. Recomenda-se controle regular da glicemia (taxa de açúcar no sangue) e também dos fatores de risco (ver "Para que este medicamento é indicado").

Síndrome dos Ovários Policísticos

A posologia é de, usualmente, 1.000 a 1.500 mg por dia (2 ou 3 comprimidos de 500 mg) divididos em 2 ou 3 tomadas. Aconselha-se iniciar o tratamento com dose baixa (1 comprimido de 500 mg/dia) e aumentar gradualmente a dose (1 comprimido de 500 mg a cada semana) até atingir a posologia desejada. Em alguns casos, pode ser necessário o uso de 1 comprimido de 850 mg 2 a 3 vezes ao dia (1.700 a 2.250 mg/dia). Para a apresentação de 1 g, recomenda-se o uso de 1 a 2 comprimidos ao dia.

Uso em idosos

O **cloridrato de metformina** deve ser usado com cautela em pacientes idosos que, em geral não devem receber a dose máxima do produto.

Uso em crianças e adolescentes

O **cloridrato de metformina** não é indicado para crianças abaixo de 10 anos.

Pacientes com insuficiência renal

Metformina pode ser empregada em pacientes com insuficiência renal moderada estágio 3 (depuração de creatinina entre 30 e 59 mL/min ou Taxa de Filtração Glomerular estimada [TFGe] entre 30 e 59 mL/min/1,73 m2) somente na ausência de outras condições que possam aumentar o risco de acidose láctica e com os seguintes ajustes na posologia: a dose inicial recomendada é de 500 mg ou 850 mg de **cloridrato de metformina** ao dia. A dose máxima diária recomendada é de 1.000 mg.

A função renal deve ser rigorosamente monitorada A cada 3-6 meses em pacientes com depuração de creatinina entre 45 e 59 mL/min ou TFGe entre 45 e 59 mL/min/1,73m2.

E a cada 3 meses em pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 44 mL/min ou TFGe entre 30 e 44 mL/min/1,73m2.

Caso a depuração de creatinina ou a TFGe caiam para valores abaixo de 45 mL/min ou 45 mL/min/1,73m2 respectivamente, devem ser avaliados os benefícios e os riscos da continuidade do tratamento com metformina.

Caso a depuração de creatinina ou a TFGe caiam para valores abaixo de 30 mL/min ou 30 mL/min/1,73m2 respectivamente, o tratamento com metformina deve ser interrompido imediatamente.

Fls 4251
Proc. Nº 023/2023
Ass

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?

Não tome uma dose dobrada para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome a dose seguinte na hora habitual.

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?

Como todos os medicamentos, o **cloridrato de metformina** pode causar algumas reações desagradáveis; no entanto, estas não ocorrem em todas as pessoas. Caso você tenha uma reação alérgica, deve parar de tomar o medicamento. Podem ocorrer as seguintes reações desagradáveis descritas a seguir:

Reações muito comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): problemas digestivos como náusea, vômito, diarreia, dor na barriga, perda de apetite. Essas reações acontecem com mais frequência no início do tratamento. Distribuir as doses durante o dia ou tomar os comprimidos durante ou imediatamente depois de uma refeição pode ajudar. Se os sintomas continuarem, pare de tomar o **cloridrato de metformina** e consulte o seu médico.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): alterações do paladar.

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): acidose láctica (ver "Advertências e precauções"). Reações na pele como vermelhidão, coceira e urticária. Queda dos níveis de vitamina B12 no sangue. Alterações nos exames da função do fígado ou inflamação do fígado (hepatite, que pode provocar cansaço, perda de apetite, perda de peso, com ou sem amarelecimento da pele ou do branco dos olhos), neste caso, pare de tomar o **cloridrato de metformina**.

Crianças e adolescentes

Dados limitados em crianças e adolescentes demonstraram que as reações adversas foram similares, em natureza e gravidade, àquelas verificadas em adultos.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos

imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Se você tomar mais comprimidos de **cloridrato de metformina** do que deveria poderá desenvolver acidose láctica (ver sintomas em "Advertências e precauções").

Fale imediatamente com o seu médico.

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

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

PROIBIDA VENDA AO COMÉRCIO

DIZERES LEGAIS

Fls 4252
Proc. Nº 023/2023
Ass

Registro M.S. nº 1.5423.0270

Farm. Resp.: Ronan Juliano Pires Faleiro CRF-GO n° 3772

Geolab Indústria Farmacêutica S/A

CNPJ: 03.485.572/0001-04

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

geolab.com.br

Indústria Brasileira

SAC: 0800 701 6080

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 24/01/2018.

Fls 4253
Proc. Nº 023/2023
Ass

Anexo
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
14/12/2022	---	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/12/2022	---	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/12/2022	Versão Inicial	VP	850 MG COM CX BL AL PLAS PVC TRANS X 1000

Fls 4254
Proc. Nº 023/2023
Ass

metildopa

EMS S/A

Comprimido revestido

250 mg e 500 mg

Fls 4255
Proc. Nº 023/2023
Ass

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

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

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido de 250 mg e 500 mg. Embalagem contendo 30, 60* ou 90* unidades.
*Embalagem fracionável

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 250 mg contém:
metildopa ..... 250 mg
excipiente* q.s.p ..... com rev
*edetato dissódico di-hidratado, ácido cítrico, povidona, crospovidona, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, copolímero de metacrilato de butila, metacrilato de dimetilaminoetila e metacrilato de metila, macrogol, dióxido de titânio, amarelo crepúsculo laca de alumínio, óxido de ferro vermelho, talco.

Cada comprimido revestido de 500 mg contém:
metildopa ..... 500 mg
excipiente* q.s.p ..... com rev
*edetato dissódico di-hidratado, ácido cítrico, povidona, crospovidona, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, copolímero de metacrilato de butila, metacrilato de dimetilaminoetila e metacrilato de metila, dióxido de titânio, macrogol, amarelo crepúsculo laca de alumínio, óxido de ferro vermelho talco.

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
A metildopa é destinada para o tratamento da hipertensão (pressão alta).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE COM PRESSÃO ALTA
O que é pressão arterial?
É a pressão gerada pelo seu coração ao bombear o sangue para todas as partes do corpo; sem a pressão arterial, o sangue não circula pelo corpo. Uma pressão arterial normal é essencial para uma boa saúde.
A pressão arterial sofre alterações durante o dia, dependendo da atividade, do estresse e da excitação a que as pessoas estão expostas. A leitura da pressão arterial é composta de dois números, por exemplo, 120/80 (lê-se: cento e vinte por oitenta). O número mais alto representa a força medida enquanto seu coração está bombeando sangue, enquanto o número mais baixo representa a força medida em repouso, entre os batimentos cardíacos.

O que é pressão alta (ou hipertensão)?Uma pessoa tem pressão alta ou hipertensão quando sua pressão arterial é alta mesmo quando se está calmo e relaxado. Observa-se pressão alta quando os vasos sanguíneos se estreitam e dificultam o fluxo do sangue pelo corpo.

Como saber se tenho pressão alta (ou hipertensão)? Em geral, a pressão alta não causa sintomas. A única maneira de saber se você tem hipertensão é medindo sua pressão arterial; por isso, você deve medir sua pressão arterial regularmente.

Por que a pressão alta (ou hipertensão) deve ser tratada? Se não for tratada, a pressão alta pode causar danos a órgãos essenciais para a vida, tais como o coração e os rins. Você pode estar se sentindo bem e não apresentar sintomas, mas a hipertensão pode causar derrame (acidente vascular cerebral), ataque cardíaco (infarto do miocárdio), insuficiência cardíaca, insuficiência renal ou perda da visão.
Seu médico pode lhe dizer qual a pressão arterial ideal para você. Memorize o valor estipulado por ele e siga suas recomendações para atingir a pressão arterial ideal para você.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
A metildopa é um medicamento que pertence a um grupo de fármacos chamado agentes simpatolíticos de ação central.

Fls 4256
Proc. Nº 023/2023
Ass

A metildopa age diminuindo os impulsos do sistema nervoso central que aumentam a pressão arterial.
A redução máxima da pressão arterial ocorre de quatro a seis horas após tomar o medicamento.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Você não deve tomar metildopa se:
- For alérgico a qualquer um de seus ingredientes; (veja o item Ingredientes ativo e inativos);
- Tiver doença do fígado, tais como hepatite aguda ou cirrose ativa;
- Estiver tomando medicamentos inibidores da monoaminoxidase (MAO).

Este medicamento é contraindicado para o uso em crianças.
Procure seu médico se você não tem certeza se deve iniciar o tratamento com metildopa.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Advertências e precauções
Informe ao seu médico sobre quaisquer problemas de saúde ou alergias que esteja apresentando ou tenha apresentado.
Informe ao seu médico se:
- Tiver asma;
- Estiver sendo submetido à diálise;
- Já tiver apresentado problema no fígado;
- For alérgico a sulfitos (se necessário, pergunte ao seu médico o que são sulfitos);
- Estiver recebendo tratamento para pressão alta causada por feocromocitoma (um tipo de tumor localizado próximo aos rins). A metildopa não é recomendada para o tratamento dessa condição.

Antes de cirurgia e anestesia (mesmo no consultório odontológico), informe ao médico ou ao dentista que está tomando metildopa, pois pode ocorrer queda repentina da pressão arterial associada à anestesia.
A metildopa pode interferir na medição de alguns agentes químicos de ocorrência natural no sangue e urina; portanto, lembre seu médico de que está tomando metildopa quando forem solicitados exames de laboratório.

Este medicamento contém corantes que podem eventualmente causar reações alérgicas.

Gravidez e amamentação
Você deve informar ao seu médico se estiver grávida ou se pretende engravidar.
A metildopa é excretada no leite materno. Você deve informar ao seu médico se estiver amamentando ou se pretende amamentar.

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

Direção de veículos e operação de máquinas
Possíveis efeitos adversos como tontura e aturdimento podem afetar a capacidade de alguns pacientes de dirigir ou operar máquinas.

Uso pediátrico
A metildopa comprimido não deve ser administrada a crianças.

Interações com alimentos, bebidas e outros medicamentos
Em geral, metildopa pode ser tomada com outros medicamentos. Entretanto é importante informar ao seu médico os outros medicamentos que você estiver tomando, inclusive os que são vendidos sem receita, pois alguns medicamentos podem afetar a ação dos outros.
É muito importante que seu médico saiba se você está tomando outros medicamentos para reduzir a pressão arterial ou se você está tomando, ferro ou suplementos de ferro ou lítio (medicamento utilizado para o tratamento de um tipo de depressão). Você também deve informar seu médico se está tomando inibidores da monoaminoxidase (MAO) antes de iniciar o tratamento com metildopa.

Informe seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.
Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Fls 4257
Proc. Nº 023/2023
Ass

Aspecto do medicamento:
Comprimido revestido de 250 mg: cor marrom, circular, biconvexo e monossectado.
Comprimido revestido de 500 mg: cor marrom, circular, biconvexo e monossectado.
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?
Seu médico irá decidir a dose adequada, dependendo de sua condição e se está ou não tomando outros medicamentos.
Tome metildopa diariamente com um pouco de água, exatamente conforme a orientação de seu médico. É muito importante que você continue tomando metildopa pelo tempo prescrito pelo seu médico e que não tome mais comprimidos do que a dose prescrita.
A dose inicial usual de metildopa é de 250 mg duas ou três vezes ao dia nas primeiras 48 horas. A partir daí, a dose diária será definida pelo seu médico, dependendo da sua resposta ao tratamento.
Não dê os seus comprimidos de metildopa para outra pessoa. Eles foram prescritos por seu médico somente para você.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Deve-se tomar metildopa conforme a prescrição. Se você deixou de tomar uma dose, deverá tomar a dose seguinte como de costume; isto é, na hora regular e sem duplicar a dose.

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?
Como todos os medicamentos, metildopa pode causar algumas reações desagradáveis; no entanto, em geral é bem tolerado e os efeitos adversos decorrentes de sua utilização.
Podem ocorrer as reações indesejáveis descritas a seguir, de acordo com as frequências: muito comuns (> 1/10); comuns (1/100 e < 1/10); incomuns (> 1/1.000 e < 1/100); raras (> 1/10.000 e < 1/1.000); muito raras (< 1/10.000); desconhecidas (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados).

Foram relatadas as seguintes reações adversas:

Sistema Nervoso Central
Comuns: Sedação (geralmente transitória), cefaleia e tontura.
Incomuns: Astenia ou fraqueza, parestesias, distúrbios psíquicos, incluindo pesadelos, redução da acuidade mental e psicoses ou depressão leves e reversíveis;
Raros: Parkinsonismo, paralisia de Bell, movimentos coreoatetóticos involuntários e sintomas de insuficiência vascular cerebral (podem ser consequentes à redução da pressão arterial).
Desconhecido: Aturdimento.

Cardiovasculares
Comuns: Hipotensão ortostática (reduzir posologia diária), edema (e aumento de peso) geralmente aliviado pelo uso de um diurético, (Suspenda o uso da metildopa se o edema progredir ou se aparecerem sinais de insuficiência cardíaca).
Raros: Bradicardia, hipersensibilidade prolongada do seio carotídeo, agravamento da angina.

Distúrbios gastrintestinais
Comuns: Náuseas, vômito, diarreia, leve secura da boca.
Raros: Distensão, prisão de ventre, flatulência, colite, língua dolorida ou "preta", pancreatite, sialoadenite.

Distúrbios hepáticos
Raros: Hepatite, icterícia e testes de função hepática anormais.

Distúrbios hematológicos
Comuns: Teste de Coombs positivo.
Raros: Anemia hemolítica, depressão da medula óssea, leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, eosinofilia, testes positivos para anticorpo antinuclear, células LE e fator reumatóide.
Desconhecidas: Eosinofilia.

Fls 4258
Proc. Nº 023/2023
Ass

Alérgicos
Comuns: Febre de origem medicamentosa, angioedema e urticária.
Raros: Síndrome semelhante ao lupo, miocardite e pericardite.

Dermatológicos
Raros: Erupções cutâneas, como eczema ou erupção liquenóide, e necrólise epidérmica tóxica.

Outros
Comuns: Congestão nasal, impotência, diminuição da libido.
Raros: Elevação do nitrogênio ureico no sangue, aumento de volume da mama, ginecomastia, lactação, amenorreia, artralgia leve com ou sem edema articular e mialgia.
Muito raro: Hiperprolactinemia
Seu médico poderá solicitar exames de sangue durante os primeiros meses de tratamento com metildopa.

A metildopa também pode interferir na interpretação de alguns exames de sangue e urina.

Raramente também podem ocorrer outros efeitos adversos, alguns deles podendo ser graves. Solicite ao seu médico mais informações sobre os efeitos adversos, pois ele possui uma lista mais completa.

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?
Os sintomas mais prováveis de superdosagem são tontura ou aturdimento (devido à queda da pressão arterial), sedação excessiva, fraqueza, diminuição da frequência cardíaca, prisão de ventre, distensão abdominal, gases, diarreia, náuseas e vômitos.

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

III - DIZERES LEGAIS
MS-1.0235.0564
Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina
CRF-SP nº 22.234

Registrado, fabricado e embalado por: **EMS S/A**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP – CEP: 13186-901
CNPJ: 57.507.378/0003-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Ou

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC 0800-019 19 14
www.ems.com.br

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

bula-pac-015845-EMS-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	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
18/07/2014	0575452/14-6	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial De Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação do texto da bula à RDC 47/2009 e a bula padrão do medicamento de referência disponibilizada no bulário eletrônico em 23/06/2014	VP / VPS	Comprimidos de 250mg e 500mg: embalagens contendo 30 comprimidos revestidos, ou embalagens fracionáveis contendo 60 e 90 comprimidos revestidos.
21/08/2018	0822361/18-1	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/12/2015 22/07/2016	1121306/15-0 Para concentração 250mg 2113598/16-3 Para concentração 500mg	10150 - GENÉRICO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	23/07/2018	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III. DIZERES LEGAIS	VP	Comprimidos de 250mg e 500mg: embalagens contendo 30 comprimidos revestidos, ou embalagens fracionáveis contendo 60 e 90 comprimidos revestidos.
14/04/2021	1427351/21-9	(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 250mg e 500mg: embalagens contendo 30 comprimidos revestidos, ou embalagens fracionáveis contendo 60 e 90 comprimidos revestidos.
12/04/2022	2297236/22-1	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido revestido de 250 mg ou 500 mg. Embalagem contendo 30, 60* ou 90* unidades. *Embalagem fracionável

Fls 4259 Proc. Nº 023/2023 Ass

Fls 4260
Proc. Nº 023/2023
Ass

-	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS VP	Comprimido revestido de 250 mg ou 500 mg. Embalagem contendo 30, 60* ou 90* unidades. *Embalagem fracionável

Fls 4261
Proc. Nº 023/2023
Ass

metildopa

EMS S/A

Comprimido revestido

250 mg e 500 mg

Fls 4262
Proc. Nº 023/2023
Ass

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

metildopa
"Medicamento Genérico, Lei n°. 9.787, de 1999"

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido de 250 mg e 500 mg. Embalagem contendo 30, 60* ou 90* unidades.
*Embalagem fracionável

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 250 mg contém:
metildopa ..... 250 mg
excipiente* q.s.p ..... com rev
*edetato dissódico di-hidratado, ácido cítrico, povidona, crospovidona, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, copolímero de metacrilato de butila, metacrilato de dimetilaminoetila e metacrilato de metila, macrogol, dióxido de titânio, amarelo crepúsculo laca de alumínio, óxido de ferro vermelho, talco.

Cada comprimido revestido de 500 mg contém:
metildopa ..... 500 mg
excipiente* q.s.p ..... com rev
*edetato dissódico di-hidratado, ácido cítrico, povidona, crospovidona, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, copolímero de metacrilato de butila, metacrilato de dimetilaminoetila e metacrilato de metila, dióxido de titânio, macrogol, amarelo crepúsculo laca de alumínio, óxido de ferro vermelho talco.

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
A metildopa é destinada para o tratamento da hipertensão (pressão alta).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE COM PRESSÃO ALTA
O que é pressão arterial?
É a pressão gerada pelo seu coração ao bombear o sangue para todas as partes do corpo; sem a pressão arterial, o sangue não circula pelo corpo. Uma pressão arterial normal é essencial para uma boa saúde.
A pressão arterial sofre alterações durante o dia, dependendo da atividade, do estresse e da excitação a que as pessoas estão expostas. A leitura da pressão arterial é composta de dois números, por exemplo, 120/80 (lê-se: cento e vinte por oitenta). O número mais alto representa a força medida enquanto seu coração está bombeando sangue, enquanto o número mais baixo representa a força medida em repouso, entre os batimentos cardíacos.

O que é pressão alta (ou hipertensão)?Uma pessoa tem pressão alta ou hipertensão quando sua pressão arterial é alta mesmo quando se está calmo e relaxado. Observa-se pressão alta quando os vasos sanguíneos se estreitam e dificultam o fluxo do sangue pelo corpo.

Como saber se tenho pressão alta (ou hipertensão)? Em geral, a pressão alta não causa sintomas. A única maneira de saber se você tem hipertensão é medindo sua pressão arterial; por isso, você deve medir sua pressão arterial regularmente.

Por que a pressão alta (ou hipertensão) deve ser tratada? Se não for tratada, a pressão alta pode causar danos a órgãos essenciais para a vida, tais como o coração e os rins. Você pode estar se sentindo bem e não apresentar sintomas, mas a hipertensão pode causar derrame (acidente vascular cerebral), ataque cardíaco (infarto do miocárdio), insuficiência cardíaca, insuficiência renal ou perda da visão.
Seu médico pode lhe dizer qual a pressão arterial ideal para você. Memorize o valor estipulado por ele e siga suas recomendações para atingir a pressão arterial ideal para você.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
A metildopa é um medicamento que pertence a um grupo de fármacos chamado agentes simpatolíticos de ação central.

Fls 4263
Proc. Nº 023/2023
Ass

A metildopa age diminuindo os impulsos do sistema nervoso central que aumentam a pressão arterial.
A redução máxima da pressão arterial ocorre de quatro a seis horas após tomar o medicamento.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Você não deve tomar metildopa se:
- For alérgico a qualquer um de seus ingredientes; (veja o item Ingredientes ativo e inativos);
- Tiver doença do fígado, tais como hepatite aguda ou cirrose ativa;
- Estiver tomando medicamentos inibidores da monoaminoxidase (MAO).

Este medicamento é contraindicado para o uso em crianças.
Procure seu médico se você não tem certeza se deve iniciar o tratamento com metildopa.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Advertências e precauções
Informe ao seu médico sobre quaisquer problemas de saúde ou alergias que esteja apresentando ou tenha apresentado.
Informe ao seu médico se:
- Tiver asma;
- Estiver sendo submetido à diálise;
- Já tiver apresentado problema no fígado;
- For alérgico a sulfitos (se necessário, pergunte ao seu médico o que são sulfitos);
- Estiver recebendo tratamento para pressão alta causada por feocromocitoma (um tipo de tumor localizado próximo aos rins). A metildopa não é recomendada para o tratamento dessa condição.

Antes de cirurgia e anestesia (mesmo no consultório odontológico), informe ao médico ou ao dentista que está tomando metildopa, pois pode ocorrer queda repentina da pressão arterial associada à anestesia.
A metildopa pode interferir na medição de alguns agentes químicos de ocorrência natural no sangue e urina; portanto, lembre seu médico de que está tomando metildopa quando forem solicitados exames de laboratório.

Este medicamento contém corantes que podem eventualmente causar reações alérgicas.

Gravidez e amamentação
Você deve informar ao seu médico se estiver grávida ou se pretende engravidar.
A metildopa é excretada no leite materno. Você deve informar ao seu médico se estiver amamentando ou se pretende amamentar.

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

Direção de veículos e operação de máquinas
Possíveis efeitos adversos como tontura e aturdimento podem afetar a capacidade de alguns pacientes de dirigir ou operar máquinas.

Uso pediátrico
A metildopa comprimido não deve ser administrada a crianças.

Interações com alimentos, bebidas e outros medicamentos
Em geral, metildopa pode ser tomada com outros medicamentos. Entretanto é importante informar ao seu médico os outros medicamentos que você estiver tomando, inclusive os que são vendidos sem receita, pois alguns medicamentos podem afetar a ação dos outros.
É muito importante que seu médico saiba se você está tomando outros medicamentos para reduzir a pressão arterial ou se você está tomando, ferro ou suplementos de ferro ou lítio (medicamento utilizado para o tratamento de um tipo de depressão). Você também deve informar seu médico se está tomando inibidores da monoaminoxidase (MAO) antes de iniciar o tratamento com metildopa.

Informe seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.
Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Fls 4264
Proc. Nº 023/2023
Ass

Aspecto do medicamento:
Comprimido revestido de 250 mg: cor marrom, circular, biconvexo e monossectado.
Comprimido revestido de 500 mg: cor marrom, circular, biconvexo e monossectado.
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?
Seu médico irá decidir a dose adequada, dependendo de sua condição e se está ou não tomando outros medicamentos.
Tome metildopa diariamente com um pouco de água, exatamente conforme a orientação de seu médico. É muito importante que você continue tomando metildopa pelo tempo prescrito pelo seu médico e que não tome mais comprimidos do que a dose prescrita.
A dose inicial usual de metildopa é de 250 mg duas ou três vezes ao dia nas primeiras 48 horas. A partir daí, a dose diária será definida pelo seu médico, dependendo da sua resposta ao tratamento.
Não dê os seus comprimidos de metildopa para outra pessoa. Eles foram prescritos por seu médico somente para você.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Deve-se tomar metildopa conforme a prescrição. Se você deixou de tomar uma dose, deverá tomar a dose seguinte como de costume; isto é, na hora regular e sem duplicar a dose.

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?
Como todos os medicamentos, metildopa pode causar algumas reações desagradáveis; no entanto, em geral é bem tolerado e os efeitos adversos decorrentes de sua utilização.
Podem ocorrer as reações indesejáveis descritas a seguir, de acordo com as frequências: muito comuns (> 1/10); comuns (1/100 e < 1/10); incomuns (> 1/1.000 e < 1/100); raras (> 1/10.000 e < 1/1.000); muito raras (< 1/10.000); desconhecidas (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados).

Foram relatadas as seguintes reações adversas:

Sistema Nervoso Central
Comuns: Sedação (geralmente transitória), cefaleia e tontura.
Incomuns: Astenia ou fraqueza, parestesias, distúrbios psíquicos, incluindo pesadelos, redução da acuidade mental e psicoses ou depressão leves e reversíveis;
Raros: Parkinsonismo, paralisia de Bell, movimentos coreoatetóticos involuntários e sintomas de insuficiência vascular cerebral (podem ser consequentes à redução da pressão arterial).
Desconhecido: Aturdimento.

Cardiovasculares
Comuns: Hipotensão ortostática (reduzir posologia diária), edema (e aumento de peso) geralmente aliviado pelo uso de um diurético, (Suspenda o uso da metildopa se o edema progredir ou se aparecerem sinais de insuficiência cardíaca).
Raros: Bradicardia, hipersensibilidade prolongada do seio carotídeo, agravamento da angina.

Distúrbios gastrintestinais
Comuns: Náuseas, vômito, diarreia, leve secura da boca.
Raros: Distensão, prisão de ventre, flatulência, colite, língua dolorida ou "preta", pancreatite, sialoadenite.

Distúrbios hepáticos
Raros: Hepatite, icterícia e testes de função hepática anormais.

Distúrbios hematológicos
Comuns: Teste de Coombs positivo.
Raros: Anemia hemolítica, depressão da medula óssea, leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, eosinofilia, testes positivos para anticorpo antinuclear, células LE e fator reumatóide.
Desconhecidas: Eosinofilia.

Fls 4265
Proc. Nº 023/2023
Ass

Alérgicos
Comuns: Febre de origem medicamentosa, angioedema e urticária.
Raros: Síndrome semelhante ao lupo, miocardite e pericardite.

Dermatológicos
Raros: Erupções cutâneas, como eczema ou erupção liquenóide, e necrólise epidérmica tóxica.

Outros
Comuns: Congestão nasal, impotência, diminuição da libido.
Raros: Elevação do nitrogênio ureico no sangue, aumento de volume da mama, ginecomastia, lactação, amenorreia, artralgia leve com ou sem edema articular e mialgia.
Muito raro: Hiperprolactinemia
Seu médico poderá solicitar exames de sangue durante os primeiros meses de tratamento com metildopa.

A metildopa também pode interferir na interpretação de alguns exames de sangue e urina.

Raramente também podem ocorrer outros efeitos adversos, alguns deles podendo ser graves. Solicite ao seu médico mais informações sobre os efeitos adversos, pois ele possui uma lista mais completa.

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?
Os sintomas mais prováveis de superdosagem são tontura ou aturdimento (devido à queda da pressão arterial), sedação excessiva, fraqueza, diminuição da frequência cardíaca, prisão de ventre, distensão abdominal, gases, diarreia, náuseas e vômitos.

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

III - DIZERES LEGAIS
MS-1.0235.0564
Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina
CRF-SP nº 22.234

Registrado, fabricado e embalado por: **EMS S/A**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP – CEP: 13186-901
CNPJ: 57.507.378/0003-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Ou

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC 0800-019 19 14
www.ems.com.br

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

bula-pac-015845-EMS-v0

Fls 4266
Proc. Nº 023/2023
Ass

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
18/07/2014	0575452/14-6	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial De Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação do texto da bula à RDC 47/2009 e a bula padrão do medicamento de referência disponibilizada no bulário eletrônico em 23/06/2014	VP / VPS	Comprimidos de 250mg e 500mg: embalagens contendo 30 comprimidos revestidos, ou embalagens fracionáveis contendo 60 e 90 comprimidos revestidos.
21/08/2018	0822361/18-1	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/12/2015	1121306/15-0 Para concentração 250mg	10150 - GENÉRICO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	23/07/2018	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III. DIZERES LEGAIS	VP	Comprimidos de 250mg e 500mg: embalagens contendo 30 comprimidos revestidos, ou embalagens fracionáveis contendo 60 e 90 comprimidos revestidos.
			22/07/2016	2113598/16-3 Para concentração 500mg					
14/04/2021	1427351/21-9	(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 250mg e 500mg: embalagens contendo 30 comprimidos revestidos, ou embalagens fracionáveis contendo 60 e 90 comprimidos revestidos.
12/04/2022	2297236/22-1	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido revestido de 250 mg ou 500 mg. Embalagem contendo 30, 60* ou 90* unidades. *Embalagem fracionável

Fls 42617
Proc. Nº 023/2023
Ass

	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS VP	Comprimido revestido de 250 mg ou 500 mg. Embalagem contendo 30, 60* ou 90* unidades. *Embalagem fracionável

Fls 4268
Proc. Nº 023/2023
Ass

União Química
farmacêutica nacional S/A

carbamazepina

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Suspensão oral

20 mg/mL

Fls 4269
Proc. Nº 023/2023
Ass.

carbamazepina

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

União Química farmacêutica nacional S/A

Suspensão oral

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Suspensão oral 20 mg/mL: embalagem contendo 1 frasco de 100 mL, acompanhado de copo medidor.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:
carbamazepina.....20 mg
Veículo: hietelose, sacarina sódica, propilenoglicol, estearato de macrogol 2000, celulose microcristalina, ácido sórbico, aroma de caramelo, sorbitol, metilparabeno, propilparabeno, simeticona e água purificada.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

A carbamazepina é usada no tratamento de determinados tipos de crises convulsivas (epilepsias). É também usada no tratamento de algumas doenças neurológicas (como por exemplo, uma condição dolorosa da face chamada neuralgia do trigêmeo), tão bem quanto em determinadas condições psiquiátricas (tais como as conhecidas como episódios de mania de distúrbios do humor bipolar e um certo tipo de depressão). Não deve ser usada em dores comuns.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A carbamazepina pertence ao grupo de medicamentos antiepilépticos (medicamentos para crises convulsivas).
A epilepsia é um distúrbio caracterizado por duas ou mais crises convulsivas (ataques epiléticos). Estas crises ocorrem quando mensagens que partem do cérebro para os músculos não são propriamente transmitidas pelo sistema nervoso do organismo. A carbamazepina auxilia no controle destas transmissões de mensagens, regula as funções do sistema nervoso e também controla as outras doenças mencionadas no próximo item.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contraindicações

Não tome carbamazepina:

- Se você é alérgico (hipersensível) à carbamazepina ou a qualquer outro componente listado no início desta bula.
- Se você tem alguma doença grave do coração.
- Se você já teve alguma doença séria do sangue no passado.
- Se você tem um distúrbio na produção de porfirina, um pigmento importante para o funcionamento do fígado e formação do sangue (também chamada de porfiria hepática).
- Se você estiver também tomando medicamentos pertencentes a um grupo especial de antidepressivos denominados inibidores da monoamino-oxidase (IMAOs).

Se algum destes itens acima se aplicar a você, informe o seu médico antes de começar a tomar carbamazepina. Se você não tem certeza se é alérgico ou não, certifique-se com o seu médico.

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

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências

Você só pode tomar a carbamazepina após um exame médico completo.
O risco de reações cutâneas graves em pacientes chineses han ou de origem tailandesa associado com carbamazepina ou compostos quimicamente relacionados pode ser previsto pelo teste de uma amostra de sangue desses pacientes. O seu médico deve ser capaz de informar se um exame de sangue é necessário antes de tomar a carbamazepina. Tenha cuidado especial com a carbamazepina (advertências e precauções).

Fls 4270
Proc. Nº 023/2023
Ass

Se algum destes itens se aplicar a você, converse com seu médico ou farmacêutico antes de tomar carbamazepina:
- Se você tem distúrbios do sangue (incluindo aqueles causados por outros medicamentos).
- Se você já teve alguma vez alergia (sensibilidade) incomum (erupções cutâneas ou qualquer outro sinal de alergia) à oxcarbazepina ou qualquer outro medicamento. É importante notar que se você é alérgico à carbamazepina, as chances de você ter reação alérgica com a oxcarbazepina são aproximadamente de 1 em 4 (25%).
- Se você tem ou já teve doença do coração, fígado ou rim no passado.
- Se você tem pressão aumentada no olho (glaucoma) ou se você não pode reter sua urina.
- Se você foi diagnosticado pelo seu médico como portador de distúrbio mental chamado psicose, que pode ser acompanhada de confusão ou agitação.
- Se você é mulher em idade fértil, você deve usar um método eficaz de contracepção ao longo de seu tratamento e por 2 semanas após sua última dose. Se você estiver tomando hormônio contraceptivo (medicamento que evita gravidez). A carbamazepina pode tornar o contraceptivo ineficaz. Portanto, você deve usar um método diferente ou adicional de contracepção não hormonal, enquanto estiver tomando carbamazepina, para ajudar a prevenir-se contra uma gravidez indesejada.

Informe o seu médico, se ocorrer sangramento vaginal irregular enquanto você estiver tomando carbamazepina.
Se você tiver dúvidas, pergunte ao seu médico.
Informe o seu médico se está grávida ou planeja engravidar. O seu médico irá discutir com você o risco potencial de tomar carbamazepina durante a gravidez, uma vez que pode causar danos ou anomalias ao feto.

Informe o médico imediatamente nos seguintes casos:
- Se ocorrerem algumas reações alérgicas, tais como febre com inchaço do nódulo linfático, erupção cutânea ou com bolhas na pele, procure um médico imediatamente ou vá para o pronto-socorro mais próximo (ver item "8. Quais os males que este medicamento pode me causar?").
- Se ocorrerem reações de pele graves, tais como erupção cutânea, vermelhidão da pele, bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele acompanhada por febre, informe imediatamente o seu médico ou vá para o pronto-socorro mais próximo (ver item "8. Quais os males que este medicamento pode me causar?"). Estas reações podem ser mais frequentes em pacientes originários de alguns países asiáticos (por ex.: Taiwan, Malásia e Filipinas) e em pacientes com descendência chinesa.
- Se você sofrer um aumento na frequência de convulsões, informe imediatamente ao seu médico.
- Se você notar sintomas sugestivos de hepatite, tal como icterícia (amarelamento da pele e olhos), informe o seu médico imediatamente.
- Se, a qualquer momento, você tem pensamentos de se machucar ou de se matar. Um pequeno número de pessoas em tratamento com antiepilépticos têm tido esses pensamentos ou comportamentos.
- Se você tem problemas renais associados com o baixo nível de sódio no sangue ou se você tem problemas renais e estiver tomando medicamentos que diminuem o nível de sódio no sangue (diuréticos, como hidroclorotiazida, furosemida).
- Se você apresentar tonturas, sonolência, diminuição da pressão arterial, confusão, devido ao tratamento com carbamazepina, que podem levar a quedas.

Não interrompa o tratamento com carbamazepina sem antes verificar com o seu médico. Para prevenir pioras repentinas de suas crises convulsivas, não descontinue sua medicação abruptamente.

Administração de carbamazepina com alimento ou bebida: não tome bebidas alcoólicas enquanto estiver em tratamento com carbamazepina.
Não beba suco de toranja (*grapefruit*) e nem coma esta fruta, uma vez que ela pode aumentar o efeito da carbamazepina.
Outros sucos, como os de laranja e maçã, não têm esse efeito.

Crianças e pacientes idosos: podem usar de modo seguro a carbamazepina e devem receber informações específicas do médico, como, por exemplo, cuidados na dosagem. Estes pacientes devem ficar sob observação rigorosa do médico, principalmente no início do tratamento (ver itens "6. Como devo usar este medicamento?" e "8. Quais os males que este medicamento pode me causar?").

Gravidez
Informe seu médico se você estiver grávida ou está planejando engravidar.
O controle das crises epilépticas durante a gravidez é importante. Porém, existe um possível risco para o seu bebê, se você toma a medicação antiepiléptica (medicamento para crises convulsivas) durante a gravidez. O seu médico irá avaliar o risco potencial de você tomar a carbamazepina durante a gravidez.
Não pare o tratamento com a carbamazepina sem antes conversar com o seu médico.

Fls 4271
Proc. Nº 023/2023
Ass

Amamentação
Informe seu médico se você estiver amamentando. A carbamazepina passa para o leite materno. O médico irá avaliar o seu caso e decidir se você deve ou não tomar a carbamazepina. Se o médico decidir que sim, ele irá acompanhar os possíveis efeitos adversos no seu (sua) filho (a). No entanto, se você notar o aparecimento de efeitos adversos nele (a), como por exemplo, muita sonolência, interrompa a amamentação e informe o médico.

Mulheres em idade fértil
Você deve usar um método eficaz de contracepção ao longo de seu tratamento com carbamazepina e por 2 semanas após a última dose. Irregularidade no período de menstruação pode ocorrer em mulheres que estejam tomando hormônios contraceptivos (anticoncepcionais) e carbamazepina. O contraceptivo hormonal pode se tornar menos efetivo e você deve considerar o uso de diferentes ou adicionais métodos contraceptivos não hormonais.

Precauções
Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas: a carbamazepina pode fazer você sentir sonolência ou vertigem ou pode causar a sensação de "visão borrada", visão dupla ou você pode sentir falta de coordenação muscular, especialmente no início do tratamento ou quando houver ajuste de dose. Portanto, você deve ter cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas ou ao fazer outras atividades que requeiram muita atenção.

Informações importantes sobre alguns componentes de carbamazepina suspensão oral: cada mL de suspensão oral contém 140 mg de sorbitol. Quando administrado conforme as recomendações de dosagem, a dose máxima diária contém 14,0 g de sorbitol. O sorbitol pode causar distúrbio estomacal e diarreia.

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar esse medicamento.

A carbamazepina suspensão oral contém parahidroxibenzoatos que podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

Interações medicamentosas (incluindo vacinas ou produtos biológicos)
Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que você esteja usando, antes do início ou durante o tratamento, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica, pois eles podem interagir com a carbamazepina.
Isto é particularmente importante para a carbamazepina, uma vez que muitos outros medicamentos interagem com ela.
Você pode precisar de uma alteração na dose ou, em alguns casos, interromper um dos medicamentos.
O contraceptivo hormonal (medicamentos anticoncepcionais) pode tornar-se menos efetivo durante tratamento com carbamazepina e você deve considerar o uso de outros métodos contraceptivos (não hormonais). Você não deve ingerir álcool durante o período de tratamento com carbamazepina (ver "Administração de carbamazepina com alimento ou bebida" neste item).

Não há contraindicações relativas a faixas etárias.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.
Não use esse medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da luz.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

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

Aspecto físico: suspensão branca ou quase branca.

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.

Fls 4272
Proc. Nº 023/2023
Ass

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Sempre tome este medicamento exatamente como seu médico orientou, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Verifique com seu médico ou farmacêutico se não tiver certeza. Nunca exceda a dose recomendada. Todas essas recomendações o ajudarão a obter melhores resultados no tratamento e reduzir a chance de efeitos adversos sérios. Não tome doses extras de carbamazepina por sua conta, nem com mais frequência e nem por mais tempo que o recomendado pelo seu médico.
A duração do tratamento é conforme orientação médica.
Não pare de tomar carbamazepina repentinamente sem antes consultar seu médico. Ele irá dizer se você pode e quando deve parar de tomar este medicamento (ver item "4. O que devo saber antes de usar este medicamento?").

Quanto tomar
O tratamento da epilepsia geralmente começa com 100 a 200 mg, 1 a 2 vezes ao dia, em adultos. A dose é, então, aumentada gradualmente, para 800 a 1.200 mg ao dia (em alguns pacientes, 1.600 mg ou até 2.000 mg ao dia, pode ser necessária), dividida em 2 ou 3 tomadas.
O tratamento em crianças é geralmente iniciado com 100 a 200 mg ao dia (baseado em 10 a 20 mg/kg de peso corpóreo por dia) e manter em 400 a 600 mg ao dia. Adolescentes podem receber entre 600 a 1.000 mg por dia.
Para neuralgia trigeminal a dose inicial de 200 a 400 mg ao dia é aumentada gradualmente até que não haja mais dor (geralmente 200 mg, 3 a 4 vezes ao dia). A dose máxima é de 1.200 mg ao dia. Para pacientes idosos, uma dose inicial mais baixa (100 mg, 2 vezes ao dia) é recomendada.
Para mania aguda e manutenção do tratamento dos distúrbios afetivos bipolares, a dose em geral é de 400 a 600 mg ao dia (faixa de dosagem: cerca de 400 a 1.600 mg ao dia).
Seu médico irá indicar exatamente as doses de carbamazepina que você precisa tomar.

Quando e como tomar carbamazepina
Quando e como tomar: a carbamazepina é sempre (exceto no primeiro dia, possivelmente) administrada em doses diárias divididas, ou seja, 2 a 4 vezes ao dia, dependendo da sua condição médica.
A dose prescrita pelo seu médico pode ser diferente da dose descrita nesta bula. Se este for o caso, siga as orientações do seu médico.
Tome carbamazepina durante ou após as refeições. A suspensão deve ser agitada antes do uso.

O que mais você deve saber enquanto estiver tomando carbamazepina?
É muito importante que o seu médico acompanhe o seu progresso através de consultas regulares. Ele pode solicitar testes periódicos de sangue, especialmente quando você estiver iniciando o tratamento com carbamazepina.
Antes de passar por qualquer tipo de cirurgia, incluindo a de tratamento dentário ou de emergência, informe ao médico ou dentista que fará a cirurgia, que você está tomando carbamazepina.
A retirada do produto deve ser gradual e de acordo com a orientação médica.
Depois de aberto, manter o medicamento fechado e em local seguro.

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

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Caso você se esqueça de tomar a carbamazepina: se você se esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que lembrar. No entanto, caso esteja muito perto da hora de tomar a próxima dose, não tome a dose esquecida; apenas, continue o esquema de dose habitual. Não tome o dobro da dose para sobrepor a dose esquecida.

Redução da dose ou retirada
A interrupção abrupta do tratamento com carbamazepina pode provocar crises. Se o tratamento de um paciente epiléptico tiver que ser interrompido abruptamente, a substituição por uma nova substância antiepiléptica deverá ser feita sob ação de um medicamento adequado (por ex.: diazepam e.v. ou retal ou fenitoína e.v.).

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?

Fls 4273
Proc. Nº 023/2023
Ass

Como acontece com todos os medicamentos, pacientes tratados com carbamazepina podem apresentar reações indesejáveis embora nem todos os apresentem. A maioria dos efeitos indesejáveis são leves e moderados e geralmente desaparecem após alguns dias de tratamento.

Alguns efeitos podem ser sérios
(Estes efeitos adversos podem afetar até 1 em cada 1.000 pacientes)
Informe ao seu médico imediatamente, se algum dos seguintes efeitos adversos ocorrer. Estes efeitos podem ser sinais precoces de reações graves ao seu sangue, fígado, rins ou outros órgãos e pode ser necessário tratamento médico com urgência.

- Se você tiver febre, garganta inflamada, erupção cutânea, úlcera na boca, glândulas inchadas ou maior fragilidade às infecções (sinais de baixa imunidade, ou seja, falta de células brancas no sangue).
- Se você sentir cansaço, dor de cabeça, respiração curta ao se exercitar, tontura; aparência pálida, infecções frequentes com febre, resfriado, garganta inflamada ou úlcera na boca; se tiver sangramentos ou lesões mais facilmente que o normal, e sangramento nasal (falta de todas as células sanguíneas).
- Se surgirem manchas vermelhas na sua pele, principalmente na face, que podem vir acompanhadas de fadiga, febre, náusea, perda de apetite (sinais de lúpus eritematoso sistêmico).
- Se sua pele ou olhos ficarem amarelados (sinais de hepatite).
- Se sua urina estiver escurecida (sinais de porfiria ou hepatite).
- Se tiver diminuição grave da frequência de micção causada por distúrbio no rim, ou sangue na urina.
- Se você sentir dor grave no abdômen superior, náusea, perda de apetite (sinais de pancreatite).
- Se você tiver erupção cutânea, vermelhidão da pele, bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, acompanhada de febre, resfriado, dor de cabeça, tosse, dor no corpo (sinais de reações sérias da pele).
- Se você tiver inchaços na face, olhos ou língua, dificuldade de engolir, chiado, urticárias e coceiras generalizadas, erupção cutânea, febre, cólicas abdominais, desconforto ou aperto no peito, dificuldade de respirar, inconsciência (sinais de angioedema e reações alérgicas graves).
- Se você tiver letargia, confusão, contração muscular ou agravamento das convulsões (sintomas que podem estar ligados a baixos níveis de sódio no sangue).
- Se você tiver febre, náusea, vômito, dor de cabeça, torcicolo no pescoço e extrema sensibilidade à luz (sinais de meningite).
- Se você tiver rigidez muscular, febre alta, consciência alterada, pressão sanguínea alta, salivação excessiva (sinais de síndrome neuroléptica maligna).
- Se você tiver batimentos cardíacos irregulares, dor no peito.
- Se você estiver inconsciente ou desmaiar.
- Se você tiver diarreia, dor abdominal e febre (sinais de uma inflamação do cólon). A frequência desse efeito adverso não é conhecida.
- Se você tiver quedas devido a tontura, sonolência, diminuição da pressão arterial e confusão.

Outras reações adversas
Se algum dos seguintes efeitos adversos ocorrer, procure o seu médico o mais rápido possível, pois você pode precisar de assistência médica.
Muito comum (estes efeitos podem afetar mais que 1 em 10 pacientes): perda de coordenação motora, inflamação da pele com erupção cutânea e vermelhidão, erupção cutânea.
Menos comum (estes efeitos adversos podem afetar até 1 em cada 10 pacientes): inchaço do tornozelo, nos pés ou na perna (edema), mudanças de comportamento, confusão, fraqueza, aumento da frequência de convulsões (ataques epilépticos devido à quantidade insuficiente de sódio no seu corpo).
Incomum (estes efeitos adversos podem afetar até 1 em cada 100 pacientes): tremores, movimentos incontroláveis do corpo, espasmos musculares.
Raros (estes efeitos adversos podem afetar até 1 em cada 1.000 pacientes): coceira, glândulas inchadas, agitação e hostilidade (especialmente idosos), desmaio, dificuldade em falar ou fala desarticulada, depressão com cansaço, nervosismo ou outras alterações de humor ou mentais, alucinações, visão borrada, visão dupla, coceira nos olhos com vermelhidão e inchaço (conjuntivite), sensação de pressão/dor nos olhos (sinais de aumento na pressão dos olhos), movimentos incontrolados dos olhos, zumbidos ou outros sons inexplicáveis nos ouvidos, audição diminuída, respiração com dificuldade, dor no peito, batimentos cardíacos acelerados ou anormalmente mais lentos, dormência, formigamento nas mãos ou nos pés, fraqueza, aumento da frequência de micção, redução repentina na quantidade de urina, alterações no paladar, secreção anormal de leite das mamas, aumento do peito em homens, inchaço ou vermelhidão das veias que ficam extremamente sensíveis quando tocadas em muitas vezes dolorosas (tromboflebite), aumento da sensibilidade da pele à luz, amolecimento ou diminuição ou enfraquecimento dos ossos levando a um maior risco de lesão no osso (falta de vitamina D, osteoporose).

Fls 4274
Proc. Nº 023/2023
Ass

Alguns efeitos adversos são de frequência desconhecida: a reativação da infecção por vírus de herpes (que podem ser graves quando o sistema imune está deprimido), a perda completa das unhas, fraturas ósseas, diminuição na medida da densidade do osso.

Geralmente, as seguintes reações adversas não precisam de atendimento médico. No entanto, se elas persistirem por mais de alguns dias ou causarem muito incômodo, procure o seu médico.
Muito comum (estes efeitos adversos podem afetar mais que 1 em cada 10 pacientes): vômito, náusea, tontura, sonolência, instabilidade, ganho de peso.
Comum (estes efeitos podem afetar até 1 em cada 10 pacientes): dor de cabeça, boca seca.
Raros (estes efeitos adversos podem afetar até 1 em cada 1.000 pacientes): constipação, diarreia, dor abdominal, dor nas juntas ou músculos, aumento do suor, perda do apetite, perda do cabelo, pelos excessivos no corpo e na face, distúrbios sexuais, infertilidade masculina, língua inflamada e muito vermelha, feridas na boca, alterações na pigmentação da pele, acne.

Alguns efeitos adversos são de frequência desconhecida: sonolência, perda de memória, inchaço de cor roxa ou vermelha arroxeada que pode coçar.
Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.
Se você notar alguma outra reação adversa não descrita nesta bula, informe ao seu médico.

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?

Você deve imediatamente procurar um pronto-socorro, para que as providências emergenciais sejam tomadas.
Se você sentir dificuldade em respirar, batimentos cardíacos acelerados e irregulares, perda da consciência, desmaio, tremedeira, mal-estar e/ou náusea, a dose pode estar muito alta. Pare de tomar o medicamento e informe ao seu médico imediatamente.

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

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

Registro MS – 1.0497.1344

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

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

Fabricado na unidade fabril:
Trecho 1, Conj. 11, Lote 6/12
Polo de Desenvolvimento JK
Brasília – DF – CEP:72549-555
CNPJ 60.665.981/0007-03
Indústria Brasileira

SAC 0800 011 1559

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 12/02/2021.

Fls 4275
Proc. Nº 023/2023
Ass

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
05/2021	Gerado no momento do preticionamento	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VPS	Suspensão oral 20 mg/mL
03/03/2021	0834434/21-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP VPS	Suspensão oral 20 mg/mL
18/04/2018	0303909/18-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/04/2018	0303909/18-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/04/2018	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Suspensão oral 20 mg/mL
05/04/2018	0265430/18-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de	05/04/2018	0265430/18-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de	05/04/2018	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE	VP VPS	Suspensão oral 20 mg/mL

Fls 4276
Proc. Nº 025/2023
Ass

		Bula – RDC 60/12			Bula – RDC 60/12		MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES		
12/09/2017	1944708/17-6	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/2017	1944708/17-6	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/2017	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? 3.CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Suspensão oral 20 mg/mL
22/04/2015	0345110/15-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2015	0345110/15-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2015	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP VPS	Suspensão oral 20 mg/mL
13/09/2013	0775599/13-6	10459 – GENÉRICO – Inclusão inicial de texo de bula – RDC 60/12	13/09/2013	0775599/13-6	10459 – GENÉRICO – Inclusão inicial de texo de bula – RDC 60/12	13/09/2013	Versão inicial	VP VPS	Suspensão oral 20 mg/mL

				5. Advertências e precauções 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? / 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas		
0192702/18-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	13/03/2018	13/03/2018	3. Quando não devo usar este medicamento? / 4. Contraindicações 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? / 5. Advertências e precauções	VP / VPS	Comprimidos de 1000mg
1518662/17-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/07/2017	21/07/2018	Dizeres legais	VP / VPS	Comprimidos de 1000mg
2603527/16-8	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	15/12/2016	15/12/2016	Notificação da versão inicial de texto de bula contemplando os itens mencionados na RDC 47/2009, de acordo com a bula padrão submetida em 25/06/2014	VP / VPS	Comprimidos de 1000mg

Fls 4277
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 4278
Proc. Nº 023/2023
Ass

Globo pharma

ITEM 1

Bula do paciente - Embalado por Globo Pharma

Globo pharma

Fls 4279
Proc. Nº 023/2023
Ass

nimesulida

Laboratório Globo S.A.

comprimidos

100 mg

Fls 4280
Proc. Nº 023/2023
Ass

nimesulida

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO

Comprimidos 100 mg. Embalagem com 12 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

nimesulida..... 100 mg

Excipientes (lactose monoidratada, celulose microcristalina, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, óleo vegetal hidrogenado, hiprolose, docusato de sódio) q.s.p..... 1 comprimido

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é destinado ao tratamento de uma variedade de condições que requeiram atividade anti-inflamatória (contra a inflamação), analgésica (contra a dor) e antipirética (contra a febre).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A **nimesulida** é um medicamento que apresenta propriedades que combatem a inflamação, a dor e a febre, e sua atividade anti-inflamatória envolve vários mecanismos. A nimesulida inibe uma enzima chamada cicloxigenase, a qual está relacionada a produção de uma substância chamada prostaglandina, tal inibição faz com que a dor e a inflamação diminuam.

O tempo médio estimado para início da ação depois que você tomar **Nimesulida** é de 15 minutos para alívio da dor. A resposta inicial para a febre acontece cerca de 1 a 2 horas após o uso do medicamento e dura aproximadamente 6 horas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes que tenham alergia à nimesulida ou a qualquer outro componente do medicamento; histórico de reações de hipersensibilidade (exemplo: broncoespasmo – estreitamento dos brônquios que causa dificuldade para respirar, rinite – inflamação da mucosa do nariz, urticária – alergia na pele e angioedema – inchaço por baixo da pele) ao ácido acetilsalicílico ou a outros anti-inflamatórios não-esteroidais (informe seu médico caso você tenha alergia a algum produto); histórico de reações hepáticas (do fígado) ao produto; pacientes com úlcera péptica (úlceras no estômago ou intestino) em fase ativa, ulcerações recorrentes (úlceras que vão e voltam) ou tenham hemorragia no trato gastrintestinal (sangramento no estômago e/ou intestinos); pacientes com distúrbios de coagulação

Fls 4281
Proc. Nº 023/2023
Ass

graves; pacientes com insuficiência cardíaca grave (mau funcionamento grave do coração); pacientes com mau funcionamento dos rins grave e pacientes com mau funcionamento do fígado.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

As drogas anti-inflamatórias não-esteroidais podem mascarar a febre relacionada a uma infecção bacteriana.

O uso de outros anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) durante o tratamento com nimesulida não é recomendado. O uso associado aos analgésicos deve ser sob a orientação de um profissional de saúde.

O uso da nimesulida por pessoas que tenham problemas com uso abusivo de álcool ou em conjunto com medicamentos ou outras substâncias conhecidas, as quais tenham potencial para causar danos ao fígado é desaconselhado, pois há risco aumentado de ocorrência de reações hepáticas.

Populações especiais

Uso em pacientes com problemas hepáticos (que tenham problemas no fígado)

Raramente **nimesulida** tem sido associado com reações hepáticas sérias, incluindo casos fatais muito raros. Se você teve sintomas compatíveis com problemas do fígado durante o tratamento com nimesulida (por exemplo, anorexia – falta de apetite, náusea - enjoo, vômitos, dor abdominal – dor na barriga, fadiga - cansaço, urina escura ou icterícia – coloração amarelada na pele e olhos) deve ser cuidadosamente monitorado pelo seu médico.

Se você apresentar exames de função hepática (do fígado) anormais, deve descontinuar o tratamento. E, neste caso, você não deve reiniciar o tratamento com a nimesulida. Reações adversas hepáticas (do fígado) relacionadas à droga foram relatadas após períodos de tratamento menores de um mês. Dano ao fígado, reversível na maioria dos casos, foi verificado após curta exposição ao medicamento.

Uso em pacientes com distúrbios de coagulação

Como os anti-inflamatórios não-esteroidais como **nimesulida** podem interferir na agregação plaquetária (junção das plaquetas para parar um sangramento), estes devem ser utilizados com cuidado caso você tenha diátese hemorrágica (tendência ao sangramento sem causa aparente), hemorragia intracraniana (sangramento no cérebro) e alterações da coagulação, como por exemplo, hemofilia (doença da coagulação) e predisposição a sangramento.

Uso em pacientes com distúrbios gastrintestinais (problemas no estômago e/ou intestinos)

Em raras situações, nas quais ulcerações (feridas) ou sangramentos gastrintestinais (do estômago e/ou intestinos) ocorrem em pacientes tratados com nimesulida, o medicamento deve ser suspenso. Assim como com outros anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), sangramento gastrintestinal (do estômago e/ou intestinos) ou ulceração/perfuração podem ocorrer a qualquer tempo durante o tratamento, com ou sem sintomas de aviso ou história anterior de eventos gastrintestinais (do estômago e/ou intestinos). Caso ocorra sangramento gastrintestinal ou ulceração, o tratamento deverá ser interrompido.

Fls 4282
Proc. Nº 023/2023
Ass

Se você tem distúrbios gastrintestinais (do estômago e/ou intestinos), incluindo histórico de úlcera péptica (lesão no estômago e/ou intestinos), de hemorragia gastrintestinal (sangramento do estômago e/ou intestinos), colite ulcerativa ou doença de Crohn (doenças inflamatórias do intestino) a nimesulida deverá ser utilizada com cuidado.

Uso em pacientes com insuficiência renal ou cardíaca (mau funcionamento dos rins ou do coração)

Se você tem insuficiência renal ou cardíaca (mau funcionamento dos rins ou do coração), cuidado é requerido, pois, o uso de anti-inflamatórios não-esteroidais como **nimesulida** pode resultar em piora da função dos rins. A avaliação da função renal deve ser feita pelo seu médico antes do início do tratamento e depois regularmente. No caso de piora, o tratamento deve ser interrompido.

Como os outros anti-inflamatórios não-esteroidais, a nimesulida deve ser usada com cuidado caso você tenha insuficiência cardíaca congestiva (mau funcionamento do coração), hipertensão (pressão alta), prejuízo da função renal, pois, desta forma, pode acontecer uma redução no fluxo de sangue nos rins.

Como o medicamento é eliminado principalmente pelos rins, este deve ser administrado com cuidado caso você tenha prejuízo da função hepática ou renal (do fígado ou rins). Em caso de problema grave na função dos rins o medicamento é contraindicado.

Uso em idosos

Pacientes idosos são particularmente sensíveis às reações adversas dos anti-inflamatórios não-esteroidais como o **nimesulida,** incluindo hemorragia (sangramento) e perfuração gastrintestinal (perfuração do estômago e/ou intestinos), alteração das funções dos rins, do coração e do fígado. Não existem estudos que avaliem comparativamente como a nimesulida age no organismo de idosos e jovens.

O uso prolongado de nimesulida em idosos não é recomendado. Se o tratamento prolongado for necessário você deve ser regularmente monitorado pelo seu médico. Só febre, isoladamente, não é indicação para uso de **nimesulida.**

Uso em crianças e adolescentes

A nimesulida não deve ser utilizada por crianças menores de 12 anos.

Com relação ao uso da nimesulida em crianças, foram relatadas algumas reações graves, incluindo raros casos compatíveis com Síndrome de Reye (doença grave que acomete o cérebro e o fígado).

Adolescentes não devem ser tratados com medicamentos que contenham nimesulida caso estejam presentes sintomas de infecção viral (por vírus), pois a nimesulida pode estar associada com a Síndrome de Reye em alguns pacientes.

Uso em pacientes com distúrbios oculares (dos olhos)

Se você tem histórico de perturbações oculares (dos olhos) devido ao uso de outros anti-inflamatórios não-esteroides, o tratamento deve ser suspenso e realizado exames oftalmológicos (dos olhos) caso ocorram distúrbios visuais durante o uso da nimesulida.

Uso em pacientes com asma

Fls 4283
Proc. Nº 023/2023
Ass

Pacientes com asma toleram bem a nimesulida, mas a possibilidade de broncoespasmo (estreitamento dos brônquios que causa dificuldade para respirar) não pode ser inteiramente excluída.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:

A **nimesulida** tem pouco ou nenhum efeito sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Gravidez e lactação:

Não há nenhum dado adequado de uso do medicamento em mulheres grávidas. Dessa forma, o risco potencial de seu uso em mulheres gestantes é desconhecido e, portanto, para a prescrição de **nimesulida** devem ser avaliados os benefícios previstos para a gestante contra os possíveis riscos tanto para o embrião ou feto.

O uso de **nimesulida** não é recomendado em mulheres tentando engravidar ou grávidas. Em mulheres que têm dificuldades para engravidar ou que estão sob investigação de infertilidade, a retirada do medicamento deve ser considerada.

Não está estabelecido se a nimesulida é excretada no leite humano. A **nimesulida** é contraindicada durante a fase de amamentação.

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

Interações medicamentosas:

A **nimesulida** não deve ser usada em conjunto com drogas que potencialmente causem danos ao fígado. Deve-se ter cuidado com pacientes que apresentem anormalidades hepáticas, particularmente se houver intenção de administrar nimesulida em combinação com outras drogas que possam causar alteração do fígado.

Durante o tratamento com **nimesulida,** os pacientes devem evitar usar outros anti-inflamatórios não esteroidais, pois há risco de somação de efeitos, incluindo efeitos adversos.

Interação Medicamento-Medicamento:

Gravidade: Maior

É necessário cautela se **nimesulida** for utilizado antes ou após 24 horas de tratamento com metotrexato, pois o nível sérico do metotrexato pode aumentar, elevando sua toxicidade, risco de leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidade, ulceração de mucosa.

O uso associado ao medicamento pemetrexede leva ao risco de toxicidade pelo mesmo, potencializando problemas de mielossupressão (mau funcionamento da medula óssea), nefrotoxicidade e toxicidade gastrointestinal.

A associação de nimesulida com medicamentos como: apixabana, ardeparina, acebutalol, certoparina, citalopram, clopidogrel, clovoxamina, dalteparina, danaparoide, desirudina, duloxetina, enoxaparina, eptifabatida, escitalopram, femoxetina, flesinoxan,fluoxetina, ginkgo biloba , heparina, levomilnacipram, milnacipram, nadroprarina, nefazodona, parnaparina, paroxetina, pentosano polissulfato de sódio, pentoxifilina, prasugrel, proteína C, reviparina, rivaroxabana, ticlopidina, tinzaparina, venlafaxina, vilazodona, vortioxetina e zimeldina potencializa o risco de sangramento.

Fls 4284
Proc. Nº 023/2023
Ass

Aumento do risco de sangramento gastrointestinal pode ocorrer no caso da associação da nimesulida com medicamentos como abciximab, argatrobana, bivalirrudina, cilostazol, dipiridamol, fondaparinux, lepirudina, tirofiban.

A associação com ciclosporina pode levar ao aumento do risco de nefrotoxicidade.

Já a associação com as betaglucanas pode levar a lesões gastrointestinais severas.

No caso do medicamento gossipol, a possível associação com a nimesulida pode levar ao aumento do risco de ocorrência de eventos gastrointestinais (ex: hemorragia intestinal, anorexia, náuseas, diarreia).

Efeitos como a potencialização da ação dos anti-inflamatórios (ex: aumento do risco de sangramento, alterações renais e alterações gástricas) pode ocorrer com associação com o extrato de Feverfew.

O uso associado de nimesulida com o medicamento pralatrexato pode causar o aumento da exposição do pralatrexato.

Há risco de falência renal aguda na associação com tacrolimo.

Gravidade: Moderada

Devido aos efeitos nas prostaglandinas renais, os inibidores da prostaglandina sintetase, como **nimesulida,** podem aumentar a nefrotoxicidade das ciclosporinas.

A nimesulida pode diminuir os efeitos diuréticos (efeito que aumenta a eliminação de urina) e anti-hipertensivos de medicamentos como a furosemida, azosemida, bemetizida, bendroflumetiazida, benzotiazida, bumetanida, butiazida, clorotiazida, clortalidona, clopamida, ciclopentiazida, ácido etacrínico, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, meticlotiazida, metolazona, piretanida, politiazida, torsemida, triclormetiazida, xipamida.

A associação da nimesulida com medicamentos como: acebutalol, alacepril, alprenolol, anlodipina, arotinolol, atenolol, azilsartana, bufenolol, benazepril,, bepridil, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bupranolol , candersartana cilexetil, captopril, carteolol, carvedilol, celiprolol, cilazapril, delapril, dilevalol, enalaprilate, enalapril, esmolol, fosinopril, imidapril, labetalol, landiolol, levobunolol, lisinopril, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moexipril, nadolol, nebivolol, nipradilol , oxprenolol, penbutolol, pentopril , perindopril, pindolol, propranolol, quinapril, ramipril, sotalol, espirapril, talinolol, temocapril, tertatolol, timolol , trandolapril, zofenopril , pode levar a diminuição do efeito anti-hipertensivo (que controla a pressão arterial) dos mesmos.

O aumento do risco de baixos níveis de açúcar no sangue (hipoglicemia) pode ocorrer na associação da nimesulida com medicamentos como: acetoexamida, clorpropamida, glicazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, gliburida, nateglinida, tolazamida, tolbutamida.

A associação da nimesulida com amilorida, canrenoato, espironolactona, triamtereno pode causar diminuição do efeito diurético (efeito que aumenta a eliminação de urina), risco de hipercalemia (aumento dos níveis de potássio no sangue) ou possível nefrotoxicidade.

Efeitos como diminuição do efeito anti-hipertensivo e aumento de risco de lesão renal podem ocorrer no uso associado da nimesulida com irbesartana, losartana, olmesartana medoxomil, tasosartana, telmisartana ou valsartana.

O aumento do risco de sangramento pode ocorrer na associação com acenocumarol, anisindiona, desvenlafaxina, dicumarol, fenindiona, fenprocumona e varfarina.

Fls 4285
Proc. Nº 023/2023
Ass.

A nimesulida em associação com diltiazem, felodipino, flunarizina, galopamil, isradipino, lacidipino, lidoflazina, manidipino, nicardipino, nifedipino, nilvadipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino, pranidipina ou verapamil pode levar a aumento do risco de sangramento gastrointestinal e diminuição de efeito anti-hipertensivo.

Há aumento no risco de convulsão no uso associado de nimesulida e levofloxacino, norfloxacino ou ofloxacino.

A associação com lítio pode aumentar a toxicidade do mesmo com riscos potenciais para sintomas como fraqueza, tremor, sede excessiva, confusão.

A nimesulida pode levar à diminuição do efeito do L-metilfolato.

Interação Medicamento-Alimento:

A ingestão de alimentos não interfere na absorção e biodisponibilidade da droga. O efeito dos alimentos na absorção da nimesulida é mínimo.

Recomenda-se tomar **nimesulida** após as refeições. Não se aconselha a ingestão de alimentos que provoquem irritação gástrica (tais como abacaxi, laranja, limão, café, etc.) durante o tratamento com **nimesulida.**

Interação Medicamento-Substância Química:

Não se aconselha a ingestão de bebidas alcoólicas durante o tratamento.

Interações Medicamento-Exame Laboratorial:

Gravidade: Menor

Teste de sangue oculto nas fezes.

Efeito da interação: resultado falso positivo.

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?

A **nimesulida** deve ser mantida em temperatura ambiente (15 e 30°C), proteger da luz e da umidade.

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

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

Os comprimidos de **nimesulida** são circulares, biconvexos, sulcados e amarelo claro.

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?

Fls 4286
Proc. Nº 023/2023
Ass

Você pode tomar **nimesulida** comprimidos após as refeições. Recomenda-se que **nimesulida**, assim como todos os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), seja utilizado com a menor dose segura e pelo menor tempo possível de duração do tratamento.

Você deve usar **nimesulida** apenas sob orientação do médico. Caso os sintomas não melhorem em 5 dias, entre em contato com o seu médico.

Uso em adultos e crianças acima de 12 anos:

A dose mais recomendada corresponde de 50 a 100 mg, ou seja, meio a um comprimido, que deve ser ingerido via oral junto a meio copo de água duas vezes ao dia. Nos casos excepcionais indicados pelo médico pode-se alcançar até 200 mg, duas vezes ao dia, que devem ser tomados pelo tempo mais breve possível.

Populações especiais

Uso em pacientes com insuficiência renal (mau funcionamento dos rins)

Não há necessidade de ajuste de dose para pacientes com mau funcionamento dos rins. Em casos de insuficiência renal grave (mau funcionamento grave dos rins) o medicamento é contraindicado.

Uso em pacientes com insuficiência hepática (mau funcionamento do fígado)

O uso de nimesulida é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática.

A segurança e eficácia de **nimesulida** somente são garantidas na administração por via oral. Os riscos de uso por via de administração não recomendada são: a não obtenção do efeito desejado e ocorrência de reações desagradáveis.

Dosagem máxima diária limitada a 4 comprimidos.

O uso deste medicamento é exclusivamente oral.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

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

Se você se esquecer de tomar a nimesulida no horário estabelecido pelo seu médico, tome assim que lembrar e siga o esquema previamente proposto. Mas se já estiver próximo ao horário da próxima dose, "pule" a dose esquecida e tome a próxima, seguindo o esquema previamente proposto. Não tome a medicação duas vezes para compensar a dose esquecida.

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

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

Fls 4287
Proc. Nº 023/2023
Ass

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): diarreia, náusea (enjoo) e vômito.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): prurido (coceira), *rash* (vermelhidão na pele) e sudorese (suor) aumentada; constipação (intestino preso), flatulência (gases) e gastrite (inflamação do estômago); tonturas e vertigens (tontura com sensação de que as coisas estão rodando); hipertensão (pressão alta); edema (inchaço).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): eritema (cor avermelhada da pele) e dermatite (inflamação ou inchaço da pele); ansiedade, nervosismo e pesadelo; visão borrada; hemorragia (sangramento), flutuação da pressão sanguínea e fogachos (calores); disúria (dor para urinar), hematúria (sangramento na urina) e retenção urinária (dificuldade de urinar completamente); anemia e eosinofilia (aumento no sangue de uma célula de defesa do corpo, chamada de eosinófilo); hipersensibilidade (reação de defesa exagerada do organismo, alergia); hipercalemia (aumento de potássio no sangue); mal-estar e astenia (fraqueza generalizada).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): urticária (alergia da pele), edema angioneurótico (inchaço abaixo da pele), edema facial (inchaço no rosto), eritema multiforme (distúrbio da pele causado por uma reação alérgica) e casos isolados de síndrome de Stevens-Johnson (forma grave de alergia na pele com bolhas e descamação) e necrólise epidérmica tóxica (morte de grandes áreas da pele); dor abdominal (na barriga), dispepsia (indigestão), estomatite (inflamação da boca ou gengiva), melena (fezes com sangue), úlceras pépticas (feridas no estômago ou intestino) e perfuração ou hemorragia gastrintestinal que podem ser graves (perfuração ou sangramento no estômago ou intestinos); cefaléia (dor de cabeça), sonolência e casos isolados de encefalopatia (síndrome de Reye – doença grave que acomete o cérebro e o fígado); outros distúrbios visuais (da visão) e vertigem (tontura com sensação de que as coisas estão rodando); falência renal (parada de funcionamento dos rins), oligúria (baixo volume de urina) e nefrite intersticial (intensa inflamação nos rins); casos isolados de púrpura (presença de sangue na pele causando manchas roxas), pancitopenia (diminuição de vários elementos do sangue, como plaquetas, glóbulos brancos e vermelhos) e trombocitopenia (diminuição das plaquetas no sangue); anafilaxia (reação alérgica grave); casos isolados de hipotermia (diminuição da temperatura do corpo).

A literatura cita ainda as seguintes reações adversas, sem frequências conhecidas: Fígado: alterações dos exames hepáticos (do fígado), geralmente passageiras e reversíveis; casos isolados de hepatite aguda (inflamação aguda do fígado), falência hepática fulminante (parada no funcionamento do fígado - algumas fatalidades foram relatadas), icterícia (coloração amarelada na pele e olhos) e colestase (diminuição do fluxo de bile);

Respiratório: casos isolados de reações anafiláticas (alérgicas) como dispnéia (dificuldade para respirar), asma e broncoespasmo (estreitamento dos brônquios que causa dificuldade para respirar), principalmente em pacientes com histórico de alergia ao ácido acetilsalicílico e a outros (AINES) anti-inflamatórios não-esteroides.

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.

Fls 4288
Proc. Nº 023/2023
Ass

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Em geral os sintomas de uso de quantidade maior do que a indicada de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) são: letargia (sono profundo), sonolência, dor de estômago, enjoo, vômito, que são geralmente reversíveis com tratamento de suporte. Pode ocorrer sangramento gastrintestinal (no estômago e no intestino). Raramente pode ocorrer pressão alta, mau funcionamento dos rins, diminuição da respiração e coma. Em caso de uso em excesso e/ou ingestão acidental, você deve tomar cuidado e procurar o seu médico ou procurar um pronto-socorro e informar a quantidade e o horário que você tomou o medicamento.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.

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

DIZERES LEGAIS:

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.0535.0203

Farmacêutico Responsável:
Dr. Cláudio H. D. Cabral
CRF-MG Nº 42.121

LABORATÓRIO GLOBO S.A.
Rodovia MG 424, Km 8,8
São José da Lapa – MG
Cep: 33.350-000
www.globopharma.com.br
CNPJ: 17.115.437/0001-73
Indústria Brasileira

SIG – 0800 031 21 25
Serviço de Informações Globo
sig@globopharma.com.br

Histórico de alteração da bula									
Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/09/2018	0914660/18-1	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão Inicial de Texto de Bula devido à publicação de Registro do medicamento.	VP/VPS	Comprimido de 100 mg
27/11/2019	3272496/19-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário eletrônico da ANVISA em 30/08/2019.	VPS	Comprimido de 100 mg
29/02/2020	0616154/20-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização dos Dizeres Legais.	VP/VPS	Comprimido de 100 mg
12/03/2021	0968551/21-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação à RDC nº 406/2020.	VPS	Comprimido 100 mg
25/04/2022	2527687/22-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização dos Dizeres Legais.	VP/VPS	Comprimido 100 mg

Fls 4289
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 4290
Proc. Nº 023/2023
Ass

Globo pharma

Bula do paciente - Embalado por Gallia

Fls 4291
Proc. Nº 023/2023
Ass

nimesulida

Laboratório Globo S.A.

comprimidos

100 mg

Fls 4292
Proc. Nº 023/2023
Ass

nimesulida

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO

Comprimidos 100 mg. Embalagem com 12 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

nimesulida..... 100 mg

Excipientes (lactose monoidratada, celulose microcristalina, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, óleo vegetal hidrogenado, hiprolose, docusato de sódio) q.s.p..... 1 comprimido

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é destinado ao tratamento de uma variedade de condições que requeiram atividade anti-inflamatória (contra a inflamação), analgésica (contra a dor) e antipirética (contra a febre).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A **nimesulida** é um medicamento que apresenta propriedades que combatem a inflamação, a dor e a febre, e sua atividade anti-inflamatória envolve vários mecanismos. A nimesulida inibe uma enzima chamada cicloxigenase, a qual está relacionada a produção de uma substância chamada prostaglandina, tal inibição faz com que a dor e a inflamação diminuam.

O tempo médio estimado para início da ação depois que você tomar **Nimesulida** é de 15 minutos para alívio da dor. A resposta inicial para a febre acontece cerca de 1 a 2 horas após o uso do medicamento e dura aproximadamente 6 horas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes que tenham alergia à nimesulida ou a qualquer outro componente do medicamento; histórico de reações de hipersensibilidade (exemplo: broncoespasmo – estreitamento dos brônquios que causa dificuldade para respirar, rinite – inflamação da mucosa do nariz, urticária – alergia na pele e angioedema – inchaço por baixo da pele) ao ácido acetilsalicílico ou a outros anti-inflamatórios não-esteroidais (informe seu médico caso você tenha alergia a algum produto); histórico de reações hepáticas (do fígado) ao produto; pacientes com úlcera péptica (úlceras no estômago ou intestino) em fase ativa, ulcerações recorrentes (úlceras que vão e voltam) ou tenham hemorragia no trato gastrintestinal (sangramento no estômago e/ou intestinos); pacientes com distúrbios de coagulação

Fls 4293
Proc. Nº 023/2023
Ass

graves; pacientes com insuficiência cardíaca grave (mau funcionamento grave do coração); pacientes com mau funcionamento dos rins grave e pacientes com mau funcionamento do fígado.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

As drogas anti-inflamatórias não-esteroidais podem mascarar a febre relacionada a uma infecção bacteriana.

O uso de outros anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) durante o tratamento com nimesulida não é recomendado. O uso associado aos analgésicos deve ser sob a orientação de um profissional de saúde.

O uso da nimesulida por pessoas que tenham problemas com uso abusivo de álcool ou em conjunto com medicamentos ou outras substâncias conhecidas, as quais tenham potencial para causar danos ao fígado é desaconselhado, pois há risco aumentado de ocorrência de reações hepáticas.

Populações especiais

Uso em pacientes com problemas hepáticos (que tenham problemas no fígado)

Raramente **nimesulida** tem sido associado com reações hepáticas sérias, incluindo casos fatais muito raros. Se você teve sintomas compatíveis com problemas do fígado durante o tratamento com nimesulida (por exemplo, anorexia – falta de apetite, náusea - enjoo, vômitos, dor abdominal – dor na barriga, fadiga - cansaço, urina escura ou icterícia – coloração amarelada na pele e olhos) deve ser cuidadosamente monitorado pelo seu médico.

Se você apresentar exames de função hepática (do fígado) anormais, deve descontinuar o tratamento. E, neste caso, você não deve reiniciar o tratamento com a nimesulida. Reações adversas hepáticas (do fígado) relacionadas à droga foram relatadas após períodos de tratamento menores de um mês. Dano ao fígado, reversível na maioria dos casos, foi verificado após curta exposição ao medicamento.

Uso em pacientes com distúrbios de coagulação

Como os anti-inflamatórios não-esteroidais como **nimesulida** podem interferir na agregação plaquetária (junção das plaquetas para parar um sangramento), estes devem ser utilizados com cuidado caso você tenha diátese hemorrágica (tendência ao sangramento sem causa aparente), hemorragia intracraniana (sangramento no cérebro) e alterações da coagulação, como por exemplo, hemofilia (doença da coagulação) e predisposição a sangramento.

Uso em pacientes com distúrbios gastrintestinais (problemas no estômago e/ou intestinos)

Em raras situações, nas quais ulcerações (feridas) ou sangramentos gastrintestinais (do estômago e/ou intestinos) ocorrem em pacientes tratados com nimesulida, o medicamento deve ser suspenso. Assim como com outros anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), sangramento gastrintestinal (do estômago e/ou intestinos) ou ulceração/perfuração podem ocorrer a qualquer tempo durante o tratamento, com ou sem sintomas de aviso ou história anterior de eventos gastrintestinais (do estômago e/ou intestinos). Caso ocorra sangramento gastrintestinal ou ulceração, o tratamento deverá ser interrompido.

Fls 4294
Proc. Nº 023/2023
Ass

Se você tem distúrbios gastrintestinais (do estômago e/ou intestinos), incluindo histórico de úlcera péptica (lesão no estômago e/ou intestinos), de hemorragia gastrintestinal (sangramento do estômago e/ou intestinos), colite ulcerativa ou doença de Crohn (doenças inflamatórias do intestino) a nimesulida deverá ser utilizada com cuidado.

Uso em pacientes com insuficiência renal ou cardíaca (mau funcionamento dos rins ou do coração)

Se você tem insuficiência renal ou cardíaca (mau funcionamento dos rins ou do coração), cuidado é requerido, pois, o uso de anti-inflamatórios não-esteroidais como **nimesulida** pode resultar em piora da função dos rins. A avaliação da função renal deve ser feita pelo seu médico antes do início do tratamento e depois regularmente. No caso de piora, o tratamento deve ser interrompido.

Como os outros anti-inflamatórios não-esteroidais, a nimesulida deve ser usada com cuidado caso você tenha insuficiência cardíaca congestiva (mau funcionamento do coração), hipertensão (pressão alta), prejuízo da função renal, pois, desta forma, pode acontecer uma redução no fluxo de sangue nos rins.

Como o medicamento é eliminado principalmente pelos rins, este deve ser administrado com cuidado caso você tenha prejuízo da função hepática ou renal (do fígado ou rins). Em caso de problema grave na função dos rins o medicamento é contraindicado.

Uso em idosos

Pacientes idosos são particularmente sensíveis às reações adversas dos anti-inflamatórios não-esteroidais como o **nimesulida,** incluindo hemorragia (sangramento) e perfuração gastrintestinal (perfuração do estômago e/ou intestinos), alteração das funções dos rins, do coração e do fígado. Não existem estudos que avaliem comparativamente como a nimesulida age no organismo de idosos e jovens.

O uso prolongado de nimesulida em idosos não é recomendado. Se o tratamento prolongado for necessário você deve ser regularmente monitorado pelo seu médico. Só febre, isoladamente, não é indicação para uso de **nimesulida.**

Uso em crianças e adolescentes

A nimesulida não deve ser utilizada por crianças menores de 12 anos.

Com relação ao uso da nimesulida em crianças, foram relatadas algumas reações graves, incluindo raros casos compatíveis com Síndrome de Reye (doença grave que acomete o cérebro e o fígado).

Adolescentes não devem ser tratados com medicamentos que contenham nimesulida caso estejam presentes sintomas de infecção viral (por vírus), pois a nimesulida pode estar associada com a Síndrome de Reye em alguns pacientes.

Uso em pacientes com distúrbios oculares (dos olhos)

Se você tem histórico de perturbações oculares (dos olhos) devido ao uso de outros anti-inflamatórios não-esteroides, o tratamento deve ser suspenso e realizado exames oftalmológicos (dos olhos) caso ocorram distúrbios visuais durante o uso da nimesulida.

Uso em pacientes com asma

Fls 4295
Proc. Nº 023/2023
Ass

Pacientes com asma toleram bem a nimesulida, mas a possibilidade de broncoespasmo (estreitamento dos brônquios que causa dificuldade para respirar) não pode ser inteiramente excluída.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:

A **nimesulida** tem pouco ou nenhum efeito sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Gravidez e lactação:

Não há nenhum dado adequado de uso do medicamento em mulheres grávidas. Dessa forma, o risco potencial de seu uso em mulheres gestantes é desconhecido e, portanto, para a prescrição de **nimesulida** devem ser avaliados os benefícios previstos para a gestante contra os possíveis riscos tanto para o embrião ou feto.

O uso de **nimesulida** não é recomendado em mulheres tentando engravidar ou grávidas. Em mulheres que têm dificuldades para engravidar ou que estão sob investigação de infertilidade, a retirada do medicamento deve ser considerada.

Não está estabelecido se a nimesulida é excretada no leite humano. A **nimesulida** é contraindicada durante a fase de amamentação.

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

Interações medicamentosas:

A **nimesulida** não deve ser usada em conjunto com drogas que potencialmente causem danos ao fígado. Deve-se ter cuidado com pacientes que apresentem anormalidades hepáticas, particularmente se houver intenção de administrar nimesulida em combinação com outras drogas que possam causar alteração do fígado.

Durante o tratamento com **nimesulida,** os pacientes devem evitar usar outros anti-inflamatórios não esteroidais, pois há risco de somação de efeitos, incluindo efeitos adversos.

Interação Medicamento-Medicamento:

Gravidade: Maior

É necessário cautela se **nimesulida** for utilizado antes ou após 24 horas de tratamento com metotrexato, pois o nível sérico do metotrexato pode aumentar, elevando sua toxicidade, risco de leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidade, ulceração de mucosa.

O uso associado ao medicamento pemetrexede leva ao risco de toxicidade pelo mesmo, potencializando problemas de mielossupressão (mau funcionamento da medula óssea), nefrotoxicidade e toxicidade gastrointestinal.

A associação de nimesulida com medicamentos como: apixabana, ardeparina, acebutalol, certoparina, citalopram, clopidogrel, clovoxamina, dalteparina, danaparoide, desirudina, duloxetina, enoxaparina, eptifabatida, escitalopram, femoxetina, flesinoxan,fluoxetina, ginkgo biloba , heparina, levomilnacipram, milnacipram, nadroprarina, nefazodona, parnaparina, paroxetina, pentosano polissulfato de sódio, pentoxifilina, prasugrel, proteína C, reviparina, rivaroxabana, ticlopidina, tinzaparina, venlafaxina, vilazodona, vortioxetina e zimeldina potencializa o risco de sangramento.

Fls 4296
Proc. Nº 023/2023
Ass

Aumento do risco de sangramento gastrointestinal pode ocorrer no caso da associação da nimesulida com medicamentos como abciximab, argatrobana, bivalirrudina, cilostazol, dipiridamol, fondaparinux, lepirudina, tirofiban.

A associação com ciclosporina pode levar ao aumento do risco de nefrotoxicidade.

Já a associação com as betaglucanas pode levar a lesões gastrointestinais severas.

No caso do medicamento gossipol, a possível associação com a nimesulida pode levar ao aumento do risco de ocorrência de eventos gastrointestinais (ex: hemorragia intestinal, anorexia, náuseas, diarreia).

Efeitos como a potencialização da ação dos anti-inflamatórios (ex: aumento do risco de sangramento, alterações renais e alterações gástricas) pode ocorrer com associação com o extrato de Feverfew.

O uso associado de nimesulida com o medicamento pralatrexato pode causar o aumento da exposição do pralatrexato.

Há risco de falência renal aguda na associação com tacrolimo.

Gravidade: Moderada

Devido aos efeitos nas prostaglandinas renais, os inibidores da prostaglandina sintetase, como **nimesulida,** podem aumentar a nefrotoxicidade das ciclosporinas.

A nimesulida pode diminuir os efeitos diuréticos (efeito que aumenta a eliminação de urina) e anti-hipertensivos de medicamentos como a furosemida, azosemida, bemetizida, bendroflumetiazida, benzotiazida, bumetanida, butiazida, clorotiazida, clortalidona, clopamida, ciclopentiazida, ácido etacrínico, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, meticlotiazida, metolazona, piretanida, politiazida, torsemida, triclormetiazida, xipamida.

A associação da nimesulida com medicamentos como: acebutalol, alacepril, alprenolol, anlodipina, arotinolol, atenolol, azilsartana, bufenolol, benazepril,, bepridil, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bupranolol , candersartana cilexetil, captopril, carteolol, carvedilol, celiprolol, cilazapril, delapril, dilevalol, enalaprilate, enalapril, esmolol, fosinopril, imidapril, labetalol, landiolol, levobunolol, lisinopril, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moexipril, nadolol, nebivolol, nipradilol , oxprenolol, penbutolol, pentopril , perindopril, pindolol, propranolol, quinapril, ramipril, sotalol, espirapril, talinolol, temocapril, tertatolol, timolol , trandolapril, zofenopril , pode levar a diminuição do efeito anti-hipertensivo (que controla a pressão arterial) dos mesmos.

O aumento do risco de baixos níveis de açúcar no sangue (hipoglicemia) pode ocorrer na associação da nimesulida com medicamentos como: acetoexamida, clorpropamida, glicazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, gliburida, nateglinida, tolazamida, tolbutamida.

A associação da nimesulida com amilorida, canrenoato, espironolactona, triamtereno pode causar diminuição do efeito diurético (efeito que aumenta a eliminação de urina), risco de hipercalemia (aumento dos níveis de potássio no sangue) ou possível nefrotoxicidade.

Efeitos como diminuição do efeito anti-hipertensivo e aumento de risco de lesão renal podem ocorrer no uso associado da nimesulida com irbesartana, losartana, olmesartana medoxomil, tasosartana, telmisartana ou valsartana.

O aumento do risco de sangramento pode ocorrer na associação com acenocumarol, anisindiona, desvenlafaxina, dicumarol, fenindiona, fenprocumona e varfarina.

Fls 4297
Proc. Nº 023/2023
Ass

A nimesulida em associação com diltiazem, felodipino, flunarizina, galopamil, isradipino, lacidipino, lidoflazina, manidipino, nicardipino, nifedipino, nilvadipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino, pranidipina ou verapamil pode levar a aumento do risco de sangramento gastrointestinal e diminuição de efeito anti-hipertensivo.

Há aumento no risco de convulsão no uso associado de nimesulida e levofloxacino, norfloxacino ou ofloxacino.

A associação com lítio pode aumentar a toxicidade do mesmo com riscos potenciais para sintomas como fraqueza, tremor, sede excessiva, confusão.

A nimesulida pode levar à diminuição do efeito do L-metilfolato.

Interação Medicamento-Alimento:

A ingestão de alimentos não interfere na absorção e biodisponibilidade da droga. O efeito dos alimentos na absorção da nimesulida é mínimo.

Recomenda-se tomar **nimesulida** após as refeições. Não se aconselha a ingestão de alimentos que provoquem irritação gástrica (tais como abacaxi, laranja, limão, café, etc.) durante o tratamento com **nimesulida.**

Interação Medicamento-Substância Química:

Não se aconselha a ingestão de bebidas alcoólicas durante o tratamento.

Interações Medicamento-Exame Laboratorial:

Gravidade: Menor

Teste de sangue oculto nas fezes.

Efeito da interação: resultado falso positivo.

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?

A **nimesulida** deve ser mantida em temperatura ambiente (15 e 30°C), proteger da luz e da umidade.

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

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

Os comprimidos de **nimesulida** são circulares, biconvexos, sulcados e amarelo claro.

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?

Fls 4298
Proc. Nº 023/2023
Ass

Você pode tomar **nimesulida** comprimidos após as refeições. Recomenda-se que **nimesulida**, assim como todos os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), seja utilizado com a menor dose segura e pelo menor tempo possível de duração do tratamento.
Você deve usar **nimesulida** apenas sob orientação do médico. Caso os sintomas não melhorem em 5 dias, entre em contato com o seu médico.

Uso em adultos e crianças acima de 12 anos:
A dose mais recomendada corresponde de 50 a 100 mg, ou seja, meio a um comprimido, que deve ser ingerido via oral junto a meio copo de água duas vezes ao dia. Nos casos excepcionais indicados pelo médico pode-se alcançar até 200 mg, duas vezes ao dia, que devem ser tomados pelo tempo mais breve possível.

Populações especiais

Uso em pacientes com insuficiência renal (mau funcionamento dos rins)
Não há necessidade de ajuste de dose para pacientes com mau funcionamento dos rins. Em casos de insuficiência renal grave (mau funcionamento grave dos rins) o medicamento é contraindicado.

Uso em pacientes com insuficiência hepática (mau funcionamento do fígado)
O uso de nimesulida é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática.
A segurança e eficácia de **nimesulida** somente são garantidas na administração por via oral. Os riscos de uso por via de administração não recomendada são: a não obtenção do efeito desejado e ocorrência de reações desagradáveis.
Dosagem máxima diária limitada a 4 comprimidos.
O uso deste medicamento é exclusivamente oral.

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

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Se você se esquecer de tomar a nimesulida no horário estabelecido pelo seu médico, tome assim que lembrar e siga o esquema previamente proposto. Mas se já estiver próximo ao horário da próxima dose, "pule" a dose esquecida e tome a próxima, seguindo o esquema previamente proposto. Não tome a medicação duas vezes para compensar a dose esquecida.

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

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

Fls 4299
Proc. Nº 023/2023
Ass

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): diarreia, náusea (enjoo) e vômito.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): prurido (coceira), *rash* (vermelhidão na pele) e sudorese (suor) aumentada; constipação (intestino preso), flatulência (gases) e gastrite (inflamação do estômago); tonturas e vertigens (tontura com sensação de que as coisas estão rodando); hipertensão (pressão alta); edema (inchaço).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): eritema (cor avermelhada da pele) e dermatite (inflamação ou inchaço da pele); ansiedade, nervosismo e pesadelo; visão borrada; hemorragia (sangramento), flutuação da pressão sanguínea e fogachos (calores); disúria (dor para urinar), hematúria (sangramento na urina) e retenção urinária (dificuldade de urinar completamente); anemia e eosinofilia (aumento no sangue de uma célula de defesa do corpo, chamada de eosinófilo); hipersensibilidade (reação de defesa exagerada do organismo, alergia); hipercalemia (aumento de potássio no sangue); mal-estar e astenia (fraqueza generalizada).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): urticária (alergia da pele), edema angioneurótico (inchaço abaixo da pele), edema facial (inchaço no rosto), eritema multiforme (distúrbio da pele causado por uma reação alérgica) e casos isolados de síndrome de Stevens-Johnson (forma grave de alergia na pele com bolhas e descamação) e necrólise epidérmica tóxica (morte de grandes áreas da pele); dor abdominal (na barriga), dispepsia (indigestão), estomatite (inflamação da boca ou gengiva), melena (fezes com sangue), úlceras pépticas (feridas no estômago ou intestino) e perfuração ou hemorragia gastrintestinal que podem ser graves (perfuração ou sangramento no estômago ou intestinos); cefaléia (dor de cabeça), sonolência e casos isolados de encefalopatia (síndrome de Reye – doença grave que acomete o cérebro e o fígado); outros distúrbios visuais (da visão) e vertigem (tontura com sensação de que as coisas estão rodando); falência renal (parada de funcionamento dos rins), oligúria (baixo volume de urina) e nefrite intersticial (intensa inflamação nos rins); casos isolados de púrpura (presença de sangue na pele causando manchas roxas), pancitopenia (diminuição de vários elementos do sangue, como plaquetas, glóbulos brancos e vermelhos) e trombocitopenia (diminuição das plaquetas no sangue); anafilaxia (reação alérgica grave); casos isolados de hipotermia (diminuição da temperatura do corpo).

A literatura cita ainda as seguintes reações adversas, sem frequências conhecidas: Fígado: alterações dos exames hepáticos (do fígado), geralmente passageiras e reversíveis; casos isolados de hepatite aguda (inflamação aguda do fígado), falência hepática fulminante (parada no funcionamento do fígado - algumas fatalidades foram relatadas), icterícia (coloração amarelada na pele e olhos) e colestase (diminuição do fluxo de bile);

Respiratório: casos isolados de reações anafiláticas (alérgicas) como dispnéia (dificuldade para respirar), asma e broncoespasmo (estreitamento dos brônquios que causa dificuldade para respirar), principalmente em pacientes com histórico de alergia ao ácido acetilsalicílico e a outros (AINES) anti-inflamatórios não-esteroides.

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.

Fls 4300
Proc. Nº 023/2023
Ass

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Em geral os sintomas de uso de quantidade maior do que a indicada de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) são: letargia (sono profundo), sonolência, dor de estômago, enjoo, vômito, que são geralmente reversíveis com tratamento de suporte. Pode ocorrer sangramento gastrintestinal (no estômago e no intestino). Raramente pode ocorrer pressão alta, mau funcionamento dos rins, diminuição da respiração e coma. Em caso de uso em excesso e/ou ingestão acidental, você deve tomar cuidado e procurar o seu médico ou procurar um pronto-socorro e informar a quantidade e o horário que você tomou o medicamento.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.

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

DIZERES LEGAIS:

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.0535.0203

Farmacêutico Responsável:
Dr. Cláudio H. D. Cabral
CRF-MG Nº 42.121

Embalado por:
Gallia Indústria Farmacêutica Ltda
Rua Montese, 840, Santa Branca
CEP: 31.565-150
Belo Horizonte/MG
CNPJ: 12.022.755/0001-76
Indústria Brasileira

Registrado e Comercializado por:
LABORATÓRIO GLOBO S.A.
Rodovia MG 424, km 8,8
São José da Lapa – MG
Cep: 33.350-000
www.globopharma.com.br
CNPJ: 17.115.437/0001-73
Indústria Brasileira

Fls 4301
Proc. Nº 023/2023
Ass

SIG – 0800 031 21 25
Serviço de Informações Globo
sig@globopharma.com.br

Histórico de alteração da bula									
Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
NA	NA	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	16/03/2022	1139111/22-1	110506 - GENÉRICO - Modificação Pós-registro - CLONE - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento	NA	Atualização dos Dizeres Legais.	VP/VPS	Comprimido 100 mg

Fls 4302
Proc. Nº 023/2023
Ass

Modelo de texto de bula
Paciente

CIMED
Fls 4303
Proc. Nº 023/2023
Ass

AMOXICILINA
CIMED INDÚSTRIA S.A.
SUSPENSÃO ORAL
250 MG/5 ML

Modelo de texto de bula
Paciente

CIMED

Fls 4304
Proc. Nº 023/2023
Ass

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

amoxicilina
Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

Apresentações:
Pó para suspensão oral:
250 mg/5 mL - Embalagem contendo 1 frasco de 60 mL ou 150 mL acompanhados de copo dosador.
250 mg/5 mL - Embalagem contendo 50 frascos de 60 mL ou 150 mL acompanhados de copo dosador.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
Cada 5 mL de amoxicilina 250mg/5mL após reconstituição, contêm:
amoxicilina tri-hidratada.....287 mg.
(equivalentes a 250 mg de amoxicilina)
Veículo* q.s.p.....5 mL
* sacarose, aroma de baunilha, aroma de cereja, benzoato de sódio, corante vermelho eritrosina, sacarina sódica, ciclamato de sódio, citrato de sódio, dióxido de silício e goma xantana.

II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Amoxicilina, antibiótico eficaz contra grande variedade de bactérias, é indicado para tratamento de infecções bacterianas causadas por germes sensíveis à ação da amoxicilina. Entretanto, seu médico pode receitar este medicamento para outro uso. Se desejar mais informações, pergunte ao seu médico.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
Amoxicilina suspensão oral contém uma penicilina chamada amoxicilina como ingrediente ativo. A amoxicilina pertence ao grupo dos antibióticos penicilânicos. A amoxicilina é usada no tratamento de uma gama de infecções causadas por bactérias, que podem manifestar-se nos pulmões (pneumonia e bronquite), nas amígdalas (amigdalite), nos seios da face (sinusite), no trato urinário e genital, na pele e nas mucosas. A amoxicilina atua destruindo as bactérias que causam essas infecções.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Este medicamento não pode ser usado por pessoas alérgicas à amoxicilina, a outros antibióticos penicilínicos ou antibióticos similares, chamados cefalosporinas. Se você já teve uma reação alérgica (como erupções da pele) ao tomar um antibiótico, deve conversar com seu médico antes de usar amoxicilina.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Antes de iniciar o tratamento com amoxicilina, informe seu médico:
- se você já apresentou reação alérgica a algum antibiótico. Isso pode incluir reações na pele ou inchaço na face ou pescoço, ou dores no peito.
- se você apresenta febre glandular;
- se você toma medicamentos usados para prevenir coágulos sanguíneos (anticoagulantes), tais como varfarina, o seu médico fará um monitoramento e, se necessário, poderá sugerir ajustes na dose dos anticoagulantes;
- se você apresenta problema nos rins;
- se você não estiver urinando regularmente;
- se você já teve diarreia durante ou após o uso de antibióticos.
O uso prolongado também pode resultar, ocasionalmente, em supercrescimento de microrganismos resistentes à amoxicilina.

Este medicamento pode piorar algumas condições existentes ou causar efeitos colaterais graves, como reações alérgicas severas, reações cutâneas severas, dor no peito, vômitos repetitivos dentro de 1 a 4 horas após a administração deste medicamento ou diarreia grave (colite pseudomembranosa). Você deve estar atento a determinados sintomas enquanto estiver recebendo este medicamento para ajudar a reduzir o risco de quaisquer problemas.

Modelo de texto de bula
Paciente

CIMED
Fls 4305
Proc. Nº 023/2023
Ass

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas
Não se observaram efeitos adversos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas.
Gravidez e amamentação
Amoxicilina pode ser usado na gravidez desde que os benefícios potenciais sejam maiores que os riscos potenciais associados ao tratamento. Informe seu médico se você estiver grávida ou suspeitar que está grávida. Você não deve tomar este medicamento se estiver grávida, exceto se seu médico recomendar.
Você pode amamentar seu bebê enquanto estiver tomando amoxicilina, mas há excreção de quantidades mínimas de amoxicilina no leite materno. Se você estiver amamentando, informe ao seu médico antes de iniciar o tratamento com amoxicilina.
Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco
As recomendações especiais se referem às dosagens (ver Posologia, em Como Devo Usar Este Medicamento?). Não há contraindicação relativa a faixas etárias.

Interações medicamentosas
Alguns medicamentos podem causar efeitos indesejáveis se você os ingerir durante o tratamento com amoxicilina. Não deixe de avisar seu médico caso você esteja tomando:
- medicamentos usados no tratamento de gota (probenecida ou alopurinol);
- outros antibióticos;
- pílulas anticoncepcionais (como acontece com outros antibióticos, talvez sejam necessárias precauções adicionais para evitar a gravidez);
- anticoagulantes;
- metotrexato (usado para tratar doenças como câncer e psoríase grave).

A alimentação não interfere na ação de amoxicilina, que pode ser ingerido nas refeições.

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

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
Cuidados de armazenamento
Manter fora do alcance das crianças
Conservar o produto em pó na embalagem original, protegido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz e umidade.
O produto tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem.
Após preparo da suspensão, conservar em temperatura ambiente, sendo o produto válido por 14 dias após a reconstituição.

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/características organolépticas
Antes da reconstituição: Pó de coloração branca a levemente rosa, com odor característico de cereja e baunilha, homogêneo na cor e isento de material estranho.
Após reconstituição: Suspensão rosa homogênea.
Após 14 dias de reconstituição: Suspensão rosa homogênea.

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?
Modo de usar
Siga as orientações de seu médico sobre a maneira e a hora correta de tomar o medicamento. Ele vai decidir a quantidade diária que você precisa e o tempo durante o qual você deve usar o medicamento.
Leia esta bula com cautela. Se você tiver alguma dúvida, fale com seu médico.

Modelo de texto de bula
Paciente

CIMED 0306
Proc. Nº 023/2023
Ass

Recomenda-se ingerir o medicamento nas refeições, embora ele continue eficaz mesmo que você o tome em outros horários.

Continue tomando este medicamento até o fim do tratamento prescrito pelo médico. Não pare somente porque se sente melhor.

Preparo da suspensão
1. Verifique se o lacre da tampa está intacto antes do uso do produto.
2. Para soltar o pó que fica no fundo do frasco, agite-o antes de abri-lo. Isso facilitará a reconstituição.
3. Ponha água filtrada no frasco até a marca indicada e agite-o bem para misturar totalmente o pó com a água.
4. Se a mistura não atingir a marca indicada, espere a espuma baixar e complete (lentamente) com água filtrada. Agite de novo o frasco e espere a espuma baixar até que a solução atinja exatamente a marca indicada.

Utilize o copo dosador para tomar o medicamento.
A suspensão oral, após reconstituição, ficará estável por 14 dias à temperatura ambiente.
Agite a suspensão oral antes de usá-la.

Posologia
Dose para adultos e crianças acima de 40 kg
Dose padrão: 250 mg três vezes ao dia (de 8 em 8 horas), podendo ser aumentada para 500 mg três vezes ao dia (de 8 em 8 horas) nas infecções mais graves.

Tratamento com dosagem alta (máximo recomendável de 6 g ao dia em doses divididas)
Recomenda-se uma dose de 3g duas vezes ao dia (de 12 em 12 horas) nos casos que requerem tratamento de infecção respiratória purulenta (com a presença de pus) grave ou recorrente.

Tratamento de curta duração
Gonorreia: dose única de 3 g.

Erradicação de *Helicobacter pylori* em úlcera péptica (no duodeno ou no estômago)
Para combater o *Helicobacter* (bactéria que ataca o estômago e o duodeno), recomenda-se o uso de amoxicilina no esquema de 750 mg a 1 g duas vezes ao dia, em associação com um inibidor da bomba de prótons (exemplo: omeprazol, lanzoprazol) e outro agente antimicrobiano (por exemplo claritromicina, metronidazol), por 7 dias.

Dose para crianças abaixo de 40 kg
Dose padrão para crianças: 20 a 50 mg/kg/dia em doses divididas (de 8 em 8 horas), até um máximo de 150 mg/kg/dia em doses divididas.

Pacientes com insuficiência renal (dos rins)
Na insuficiência renal, a eliminação do antibiótico é mais lenta. Conforme o grau dessa condição, seu médico pode indicar a redução da dose diária total de acordo com o esquema descrito a seguir.

Adultos e crianças acima de 40 kg
- insuficiência leve: nenhuma alteração de dose;
- insuficiência moderada: máximo de 500 mg duas vezes ao dia (de 12 em 12 horas);
- insuficiência grave: máximo de 500 mg uma vez ao dia;

Crianças abaixo de 40 kg
- insuficiência leve: nenhuma alteração de dose;
- insuficiência moderada: 15 mg/ kg duas vezes ao dia (de 12/12 horas); (no máximo de 500 mg duas vezes ao dia);
- insuficiência grave: 15 mg/ kg uma vez ao dia (no máximo de 500 mg).

Pacientes que recebem diálise peritoneal
Usa-se a mesma posologia indicada para pacientes com insuficiência renal grave. A diálise peritoneal (processo de limpeza das substâncias tóxicas do organismo através do peritônio, membrana que envolve o abdômen) não remove a amoxicilina do corpo.

Pacientes que recebem hemodiálise
Usa-se a mesma posologia indicada para pacientes com insuficiência renal grave.

Fls 4307
CIMED
Proc. 023/2023
Ass

Modelo de texto de bula
Paciente

A amoxicilina é removida do sangue por hemodiálise (processo que substitui os rins na filtragem sanguínea). Portanto, uma dose adicional (500 mg para adultos e crianças acima de 40 kg ou 15 mg/ kg para crianças abaixo de 40 kg) pode ser administrada durante e no final de cada diálise.
Seu médico poderá indicar tratamento por via parenteral (feito com aplicação de injeções intravenosas, intramusculares ou subcutâneas) nos casos em que a via oral for considerada inadequada (particularmente nos tratamentos urgentes de infecções graves).
Conforme o grau de insuficiência renal, talvez seu médico ache necessário reduzir a dose diária total.

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

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Se você esquecer uma dose, tome-a assim que se lembrar, mas continue com o horário normal das demais. Só não tome duas doses com intervalo igual ou menor que 1 hora.
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?
Avise seu médico o mais cedo possível se você não se sentir bem durante o tratamento com amoxicilina.
Assim como todo medicamento, amoxicilina pode provocar reações adversas, porém isso não ocorre com todas as pessoas. Os efeitos colaterais deste medicamento geralmente são leves.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):
- Diarreia (várias evacuações amolecidas por dia) e enjoo; quando isso acontece, os sintomas normalmente são leves e com frequência podem ser evitados tomando-se o medicamento no início das refeições. Se continuarem ou se tornarem graves, consulte o médico.
- Erupções da pele.

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):
- Vômito, urticária e coceira.

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):
- Diminuição de glóbulos brancos (leucopenia reversível), que pode resultar em infecções frequentes, como febre, calafrios, inflamação da garganta ou úlceras na boca;
- Baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia reversível), que pode resultar em sangramento ou hematomas (manchas roxas que surgem com mais facilidade que o normal);
- Destruição de glóbulos vermelhos e consequentemente anemia (anemia hemolítica), que pode resultar em cansaço, dores de cabeça e falta de ar causada pela prática de exercícios físicos, vertigem, palidez e amarelamento da pele e/ou dos olhos;
- Sinais repentinos de alergia, tais como erupções da pele, prurido (coceira) ou urticária, inchaço da face, dos lábios, da língua ou de outras partes do corpo, falta de ar, respiração ofegante ou problemas para respirar; se esses sintomas ocorrerem, pare de usar o medicamento e procure socorro médico o mais rápido possível;
- Dor no peito, que pode ser um sinal de uma reação alérgica potencialmente grave chamada síndrome de Kounis;
- Vômitos repetitivos (1 a 4 horas após a administração de amoxicilina), dores no estômago, sonolência anormal, diarreia e pressão baixa, que podem ser um sinal de uma reação alérgica grave denominada síndrome de enterocolite induzida por medicamentos;
- Convulsões podem ocorrer em pacientes com função renal prejudicada ou que estejam recebendo doses altas do medicamento;
- Hipercinesia (presença de movimentos exacerbados e incontroláveis), tontura;
- Candidíase mucocutânea, infecção micótica (causada por fungos) que normalmente afeta as partes íntimas ou a boca; na área genital, pode provocar coceira e queimação (com a presença de uma fina camada de secreção branca), e na boca ou na língua podem surgir pintas brancas dolorosas;
- Colite associada a antibióticos (inflamação no cólon (intestino grosso), causando diarreia grave, que também pode conter sangue e ser acompanhada de cólicas abdominais;
- Sua língua pode mudar de cor, ficando amarela, marrom ou preta, e dar a impressão de ter pelos (língua pilosa negra);
- Houve relatos de descoloração superficial dos dentes em crianças. Uma boa higiene oral ajuda a prevenir esse efeito porque o produto pode, em geral, ser removido com a escovação. (apenas amoxicilina em suspensão oral);
- Inflamação da membrana que reveste o cérebro (meningite asséptica);
- Erupção cutânea com bolhas dispostas em círculo com crosta central ou como um colar de pérolas (doença IgA linear);

Modelo de texto de bula
Paciente

CIMED 4308
Proc. Nº 023/2023
Ass

- Efeitos relacionados ao fígado; esses sintomas podem manifestar-se como enjoo, vômito, perda de apetite, sensação geral de mal-estar, febre, coceira, amarelamento da pele e dos olhos e escurecimento da urina e aumento de algumas substâncias (enzimas) produzidas pelo fígado;
- Reações cutâneas graves: erupção cutânea (eritema multiforme), que pode formar bolhas (com pequenas manchas escuras centrais rodeadas por uma área pálida, com um anel escuro ao redor da borda); erupção cutânea generalizada com bolhas e descamação da pele na maior parte da superfície corporal (necrólise epidérmica tóxica); erupções na pele com bolhas e descamação, especialmente ao redor da boca, nariz, olhos e genitais (síndrome de Stevens-Johnson); erupções na pele com bolhas contendo pus (dermatite esfoliativa bolhosa); erupções escamosas na pele, com bolhas e inchaços sob a pele (exantema pustuloso);
- Doença renal (problemas para urinar, possivelmente com dor e presença de sangue ou cristais na urina);
- Sintomas semelhantes aos da gripe com erupção cutânea, febre, glândulas inchadas e resultados anormais de exames de sangue (incluindo o aumento dos glóbulos brancos (eosinofilia) e enzimas hepáticas) (Reações do medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)).

Se qualquer desconforto incomum se manifestar enquanto você estiver tomando o medicamento, informe seu médico o mais breve possível.
Informe 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 QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?
É pouco provável que ocorram problemas graves em caso de superdosagem de amoxicilina. As reações mais comuns são enjoo, vômito e diarreia. Procure seu médico para que os sintomas sejam tratados.
Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III- DIZERES LEGAIS
Reg. MS: 1.4381.0111
Farm. Resp.: Charles Ricardo Mafra
CRF-MG 10.883

Fabricado por:
CIMED INDÚSTRIA S.A.
Pouso Alegre/MG

Registrado por:
CIMED INDÚSTRIA S.A.
Avenida Angélica, 2.248, 6º andar, conjunto 61, Consolação - São Paulo - SP
CEP: 01228-200 - CNPJ: 02.814.497/0001-07
Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor)
0800 704 46 47 www.cimedremedios.com.br

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

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER DISPENSADO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

CIMED

Modelo de texto de bula
Paciente

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do Expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
02/12/2013	1017645/13-4	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	02/12/2013	1017645/13-4	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	02/12/2013	Inclusão inicial de texto de bula	VP/VPS	50 MG/ML PO SUS OR CT FR PLAS OPC X 150 ML + CP MED 100 MG/ML PO P/ SUS OR CT FR VD AMB X 60 ML + CP MED 100 MG/ML PO P/ SUS OR CT FR VD AMB X 150 ML + CP MED
05/11/2015	0967041/15-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/11/2015	0967041/15-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/11/2015	I- Identificação do medicamento / 3. Quando não devo usar este medicamento? / 6. Como devo usar este medicamento?	VP/VPS	50 MG/ML PO SUS OR CT FR PLAS OPC X 150 ML + CP 50 MG/ML PO SUS OR CT FR PLAS OPC X 60 ML + CP MED
09/05/2017	0835138/17-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/05/2017	0835138/17-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	. Para quê este medicamento é indicado? / .Como este medicamento funciona? .Quando não devo usar este medicamento? / .O que devo saber antes de usar este medicamento? / . Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? / . Como devo usar este medicamento? / . O que devo	VP/VPS	50 MG/ML PO SUS OR CT FR PLAS OPC X 150 ML + CP 50 MG/ML PO SUS OR CT FR PLAS OPC X 60 ML + CP MED

Fls. 4309
Proc. Nº 023/2023
Ass

CIMED

Modelo de texto de bula
Paciente

							fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? . Quais os males que este medicamento pode me causar? / . O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? . Indicações / . Resultados de eficácia / . Características farmacológicas / . Contra-indicações / . Advertências e precauções / . Interações medicamentosas / . Cuidados de armazenamento do medicamento / . Posologia e modo de usar / . Reações adversas / . Superdose		
18/10/2017	2121045/17-4	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/10/2017	2121045/17-4	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/10/2017	5. Advertências e precauções 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. Reações adversas	VP/VPS	50 MG/ML PO SUS OR CT FR PLAS OPC X 60 ML + CP 50 MG/ML PO SUS OR CT FR PLAS OPC X 150 ML + CP MED
25/10/2018	1027948182	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/10/2018	1027948182	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/10/2018	Identificação do Medicamento Indicações Características Farmacológicas Posologia e Modo de Usar Como devo usar este medicamento?	VP/VPS	50 MG/ML PO SUS OR CT FR PLAS OPC X 60 ML + CP 50 MG/ML PO SUS OR CT FR PLAS OPC X 150 ML + CP MED
10/09/2019	2138807/19-5	10452 - GENÉRICO - Notificação	10/09/2019	-	10452 - GENÉRICO - Notificação	10/09/2019	8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	50 MG/ML PO SUS OR CT FR PLAS OPC X 60 ML + CP

Fls 4310
PROC Nº 023/2023
ASS