

CONIMS - Consórcio Intermunicipal de Saúde

Nº de Processo

099/2018

Setor:

Licitação

Modalidade:

pregão Eletrônico n.º 033/2018

Objeto:

Formação de registro de preços para aquisição
paralela de medicamentos - Farmácia Básica e
bioterápicos

Emissão em

___/___/___

Conclusão em

___/___/___

Observações:

37 VOLUME XXXVII

PROTOCOLO Nº _____

DIA _____

HORA _____

ASSINATURA _____

Natulab
Laboratório Farmacêutico

Natulab
Laboratório Farmacêutico

Afolic

ácido fólico

FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos Revestidos

APRESENTAÇÕES

Linha hospitalar: Caixa com blisters de alumínio plástico incolor contendo 500 comprimidos revestidos cada.

USO ORAL

USO ADULTO

CONCENTRAÇÕES

2 mg/com e 5 mg/com

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

ácido fólico 2 mg
excipiente q.s.p. 1 comprimido
(lactose, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, crospovidona, hipromelose, copovidona, polidextrose, polietilenoglicol, triglicerídeos cáprico e caprílico, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, preto e amarelo e água purificada).

Afolic

ácido fólico

Comprimidos Revestidos

2mg/comp – 5mg/comp

Componente ativo do medicamento AFOLIC	Dose fornecida por 1 com/dia	% IDR (RDC n.º 269/05)	
		Adulto	Gestante
ácido fólico	2 mg	833,33%	563,38%

% IDR = Porcentagem em relação à Ingestão Diária Recomendada

Rua H, Nº 02, GALPÃO III - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574.150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

Rua H, Nº 02, GALPÃO III - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574.150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

010701
B

Natulab
Laboratório Farmacêutico

deficiência de ácido fólico. Nestes casos, o tratamento deve ser feito com a reposição total dos estoques de ácido fólico.

BUTTERWORTH, C.E.; TAMURA, T. Folic acid safety and toxicity: a brief review. *Am J Clin Nutr.* v. 50, p. 353-358. 1989.

Prevenção da malformação do tubo neural

Em um estudo, as participantes foram divididas em grupos: o grupo que recebeu placebo; aquele que não recebeu nada; o grupo que recebeu ácido fólico junto com outras vitaminas e o grupo que recebeu apenas ácido fólico. Foram administrados 4 mg de ácido fólico às gestantes participantes deste último grupo, desde o período de randomização até a 12ª semana de gravidez. Como resultado, foi observada a prevenção de 72% dos casos de NTD (defeito do tubo neural) em participantes do grupo que recebeu ácido fólico.

MEDICAL RESEARCH COUNCIL VITAMIN RESEARCH GROUP. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *The Lancet.* v. 338, p. 131-137. 1991.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O ácido fólico é a vitamina B₉ do complexo B e atua como carreador de grupos formil e hidroximetil, estando envolvido na síntese de purinas e da tiamina, necessária para a formação do DNA. Quando ingerida, esta vitamina torna-se altamente biodisponível e, pelo fato de o ácido fólico ser hidrossolúvel, doses muito elevadas têm seu excesso eliminado na urina.

A administração de ácido fólico reduz o risco, tanto da ocorrência quanto da recorrência, de malformações fetais. O ácido fólico auxilia no fechamento do tubo neural, essencial para a formação da calota craniana e da coluna vertebral.

Em casos onde há deficiência de ácido fólico, algumas reações metabólicas ficam comprometidas em vários níveis, conforme varia a afinidade do ácido fólico com as enzimas de tais reações. Clinicamente, a deficiência severa de ácido fólico resulta no desenvolvimento de anemia megaloblástica.

Rua H, Nº 02, GALPÃO III - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574.150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

010702
89

Natulab
Laboratório Farmacêutico

Cada comprimido revestido contém:

ácido fólico 5 mg
excipiente q.s.p. 1 comprimido
(lactose, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, crospovidona, hipromelose, copovidona, polidextrose, polietilenoglicol, triglicerídeos cáprico e caprílico, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, preto e amarelo e água purificada).

Componente ativo do medicamento AFOLIC	Dose fornecida por 1 com/dia	% IDR (RDC n.º 269/05)	
		Adulto	Gestante
ácido fólico	5 mg	2.083,33%	1.408,45%

% IDR = Porcentagem em relação à Ingestão Diária Recomendada

INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O medicamento AFOLIC é indicado para pessoas que apresentam deficiência de ácido fólico no organismo e pessoas que se encontram sob risco de desenvolver tal carência. AFOLIC é indicado para mulheres que estão em idade de engravidar, atuando na prevenção do nascimento de crianças com defeitos na formação do tubo neural.

AFOLIC é indicado para a reposição de ácido fólico em pacientes que desenvolveram anemia megaloblástica, devido à falta desta vitamina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tratamento da anemia megaloblástica causada pela deficiência de ácido fólico

A deficiência severa de ácido fólico resulta em um tipo de anemia, a anemia megaloblástica. Nesta complicação, a dosagem de ácido fólico é baixa e a dosagem de vitamina B12 é normal ou aumentada. Sabe-se que 20% a 40% dos pacientes internados por complicações decorrentes do alcoolismo apresentavam anemia megaloblástica por

Rua H, Nº 02, GALPÃO III - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574.150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

(Handwritten signatures and initials)

Natulab
Laboratório Farmacêutico

Uso na gravidez: Não foram realizados estudos em animais nem em mulheres grávidas sobre o uso deste medicamento. A prescrição deste medicamento depende da avaliação do risco/benefício para o paciente.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação do risco/benefício. Quando utilizado, pode ser necessária monitorização clínica e/ou laboratorial do lactente.

Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso de medicamentos como metformina, sulfasalazina, triamtereno, metotrexato e antineoplásicos interfere com a utilização do ácido fólico, já que estes medicamentos reduzem os níveis séricos de folato.

Quando administrado concomitantemente aos antidepressivos a base de lítio e fluoxetina, o ácido fólico aumenta a resposta do paciente a estas substâncias.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30 °C). Proteger da luz e umidade. Nestas condições, o medicamento se manterá próprio para consumo, respeitando o prazo de validade de 24 meses, indicado na embalagem.

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.

AFOLIC é apresentado na forma de comprimido revestido circular, liso e de coloração amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

AFOLIC Comprimido Revestido 2 mg: administrar 1 comprimido, 1 vez ao dia - 1 comprimido a cada 24 horas (2 mg/dia).

AFOLIC Comprimido Revestido 5 mg: administrar 1 comprimido, 1 vez ao dia - 1 comprimido a cada 24 horas (5 mg/dia).

010703
B

Rua H, Nº 02, GALPÃO III - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574.150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

Natulab
Laboratório Farmacêutico

4. CONTRAINDICAÇÕES

AFOLIC é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao ácido fólico ou aos demais componentes da formulação.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com anemia perniciosa.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

Atenção: Este medicamento contém açúcar (93 mg de lactose/comprimido revestido), portanto, deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em casos de hipersensibilidade ao produto, recomenda-se interromper o uso e procurar orientação médica.

Deve ser administrado com cuidado em pacientes idosos. Problemas de neuropatia estão associados à deficiência de vitamina B12, esta deficiência é prevalente em grupos de idosos. O ácido fólico reverte os sinais hematológicos da deficiência de vitamina B12, porém os efeitos neurológicos permanecem.

O ácido fólico deve ser administrado com cautela em pacientes cujas funções renais estejam comprometidas, bem como em pacientes que possam estar com tumores folato dependentes.

Não são reportados riscos na administração de ácido fólico por crianças nas doses recomendadas.

Doses de ácido fólico acima de 100 µg/dia podem mascarar casos de anemia perniciosa (as características hematológicas normalizam, contudo, os danos neurológicos persistem).

Deve haver cautela na administração de ácido fólico em pacientes com deficiência de vitamina B12 ou naqueles que já desenvolveram anemia perniciosa. Em ambos os casos, há a possibilidade da ocorrência de lesões neurológicas.

Pacientes que fazem uso dos medicamentos citados no subitem INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS devem ter cautela na administração de medicamentos à base de ácido fólico.

AFOLIC é classificado como um medicamento de Categoria C, de acordo com a tabela que trata das categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas.

Rua H, Nº 02, GALPÃO III - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574.150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

Natulab
Laboratório Farmacêutico

Natulab
Laboratório Farmacêutico

Utilizar apenas a via oral. O uso deste medicamento por outra via pode causar a infertilidade do medicamento ou mesmo promover danos à saúde.

Para a prevenção da malformação do tubo neural, mulheres em idade fértil e que planejam engravidar devem fazer administração rotineira de AFOLIC. Recomenda-se que a administração inicie, no mínimo, um mês antes da gestação e continue por, pelo menos, 10 a 12 semanas após a mesma.

Ingerir no máximo 7 comprimidos de AFOLIC 2 mg ou 3 comprimidos de AFOLIC 5 mg.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas estão relacionadas à superdosagem, motivo pelo qual as mesmas são disponibilizadas no tópico SUPERDOSE, apresentado a seguir.

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.

10. SUPERDOSE

Estão relacionadas à ingestão de doses elevadas (acima de 15 mg/dia).

Embora haja inúmeras comprovações de toxicidade do ácido fólico, existem relatos na literatura de que doses superiores a 15 mg possam produzir alterações no SNC, decorrentes de aumento da síntese de aminas cerebrais, além de eventuais distúrbios gastrintestinais.

Doses elevadas (acima de 15 mg/dia) podem comprometer a absorção intestinal do zinco e levar a uma precipitação renal de cristais de ácido fólico.

A conduta que deve ser tomada em casos onde ocorre a ingestão de doses superiores a 15 mg/dia é a suspensão da administração de ácido fólico e procurar orientação médica.

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

Farm. Responsável: Tales Vasconcelos de Cortes - CRF/BA nº3745

NATULAB LABORATÓRIO SA

Rua H, nº2, Galpão 03 - Urbis II

Santo Antônio de Jesus - Bahia - CEP - 44.574-150

CNPJ 02.456.955/0001-83

INDÚSTRIA BRASILEIRA

SAC: (75) 3311 5555

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 01/02/2016.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



010704
eg

Rua H, Nº 02, GALPÃO III - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574.150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

DIZERES LEGAIS

MS. 1.3841.0050

Rua H, Nº 02, GALPÃO III - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574.150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.

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 bulas	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/11/2015	1027459156	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	25/11/2015	1027459156	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	25/11/2015	1ª submissão no formulário eletrônico	Bulas para o Paciente (VPS)	Atólic Comprimido revestido
01/02/2016	.	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/02/2016	.	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/02/2016	Psicologia e modo de usar.	Bulas para o Paciente (VPS)	Atólic Comprimido revestido

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

010705
29

41

Osteofar®

Laboratório Farmacêutico Elofar Ltda.

Comprimido

70 mg de alendronato de sódio

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

OSTEOFAR®
(alendronato de sódio)

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

OSTEOFAR® (alendronato de sódio), 70 mg é apresentado em caixas com 2, 4, 8 comprimidos e embalagem hospitalar com 300 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Ingrediente ativo: Cada comprimido de OSTEOFAR® 70 mg contém 91,36 mg de alendronato de sódio que equivale a 70 mg de ácido alendrônico.

Ingredientes inativos: celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmellose sódica e estearato de magnésio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

OSTEOFAR® é indicado para o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa com osteoporose para prevenir fraturas, inclusive do quadril e da coluna (fraturas vertebrais por compressão). OSTEOFAR® é indicado para o tratamento da osteoporose de homens para prevenir fraturas.

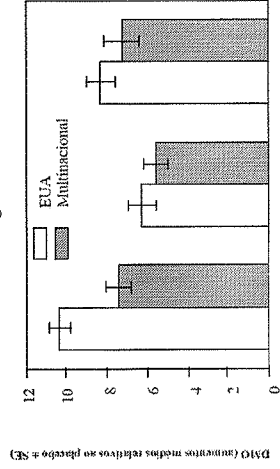
2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tratamento da osteoporose
Mulheres pós-menopáusicas

Efeito sobre densidade mineral óssea

Demonstrou-se a eficácia do alendronato de sódio 10 mg em dose única diária em mulheres na pós-menopausa com osteoporose em quatro estudos clínicos, duplo-cegos, controlados por placebo, com dois ou três anos de duração. Esses estudos incluíram dois estudos multicêntricos de grande porte de três anos de duração, de desenhos praticamente idênticos, sendo um deles realizado nos Estados Unidos (EUA) e o outro em 15 países diferentes (estudo multinacional), que envolveu 478 e 516 pacientes, respectivamente. O gráfico a seguir mostra os aumentos médios da densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar, do colo femoral e em região do trocânter em pacientes que receberam alendronato de sódio 10 mg/dia em relação aos pacientes que receberam placebo por três anos para cada um dos estudos.

Estudos de Tratamento da Osteoporose em Mulheres Pós-Menopáusicas
Aumento da DMO
alendronato de sódio 10 mg/dia durante Três Anos



Coluna Lombar Colo femoral Região Trocântérica

010708
89

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

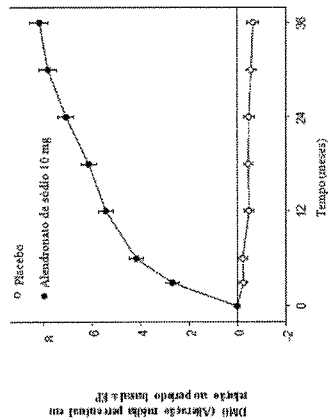
[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

Analisados de forma combinada, os estudos demonstraram que após três anos, a DMO da coluna lombar, do colo femoral e da região de trocânter dos pacientes que receberam placebo diminuiu de forma significativa, entre 0,65% e 1,16%. Nos pacientes que receberam alendronato de sódio 10 mg/dia foram observados aumentos altamente significativos, tanto em relação ao período basal, como em relação ao placebo, em cada região mensurada, em cada um dos estudos. A DMO de corpo total também aumentou de forma significativa em ambos os estudos, indicando que os aumentos de massa óssea da coluna lombar e do quadril não ocorreram à custa de perdas em outros locais do esqueleto. Os aumentos de DMO ficaram evidentes logo aos três meses e continuaram por todo o período de três anos de acompanhamento de tratamento (veja os resultados para a coluna lombar na figura a seguir). No período de extensão de dois anos desses estudos, o tratamento com alendronato de sódio 10 mg/dia resultou em aumentos contínuos da DMO da coluna lombar e da região de trocânter (aumentos adicionais absolutos entre os anos três e cinco: em coluna lombar, 0,94%, em região de trocânter, 0,88%). A DMO do colo femoral, antebraço e do corpo como um todo foi mantida. Portanto, alendronato de sódio reverte a progressão da osteoporose. O alendronato de sódio foi da mesma forma eficaz independentemente da idade, raça, taxa de reabsorção óssea no período basal, função renal ou co-administração de ampla variedade de medicamentos comumente utilizados.

Estudos de Tratamento da Osteoporose em Mulheres Pós-Menopáusicas
Evolução do Efeito de alendronato de sódio 10 mg/dia Versus Placebo: Alteração Percentual da DMO da Espinha Lombar em Relação ao Período Basal



A equivalência terapêutica de alendronato de sódio 70 mg uma vez por semana (n = 519) e alendronato de sódio 10 mg/dia (n = 370) foi demonstrada em um estudo multicêntrico, duplo-cego, com um ano de duração que envolveu mulheres na pós-menopausa com osteoporose. Os aumentos médios da DMO da coluna lombar em um ano foram 5,1% (4,8%, 5,4%, 95% IC) no grupo com 70 mg uma vez por semana e 5,4% (5,0%, 5,8%, 95% IC) no grupo 10 mg/dia.

Os dois grupos de tratamento também foram similares quanto a aumentos da DMO em outros sítios do esqueleto. Estes dados suportam a expectativa de que alendronato de sódio 70 mg uma vez por semana reduzirá a incidência de fraturas da mesma maneira que o tratamento diário (veja abaixo).

Efeito na incidência de fratura

Para avaliar os efeitos de alendronato de sódio na incidência de fratura vertebral, estudos nos EUA e multinacionais foram combinados numa análise que compara o placebo a um grupo-pacientes em tratamento com alendronato de sódio (5 e 10 mg ao dia durante três anos ou 20 mg ao dia durante dois anos, seguido de 5 mg ao dia durante um ano). Houve uma redução média significativa, tanto do ponto de vista clínico como estatístico, de 48% na proporção de pacientes com uma ou mais fratura vertebral quando receberam alendronato de sódio em relação àqueles que receberam placebo (3,2% versus 6,2%). Também foi observada uma redução ainda maior no número total de fraturas vertebrais (4,2 versus 11,3 por 100 pacientes). Além disso, dos pacientes que sofreram alguma fratura vertebral, aqueles que receberam alendronato de sódio tiveram menor diminuição da altura (5,9 mm vs. 23,3 mm), devido à redução tanto na ocorrência como na gravidade das fraturas.

O Estudo de Intervenção de Fratura 1 (FIT - Fracture Intervention Trial) consistiu em dois estudos com mulheres na pós-menopausa:

Um estudo, com duração de três anos, cujas pacientes tinham pelo menos uma fratura vertebral por compressão no início do estudo (período basal) e outro estudo, com quatro anos de duração, com pacientes com massa óssea reduzida, mas sem fratura vertebral no período basal.

• FIT (Estudo de Intervenção de Fratura) Estudo de Três Anos

Este estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e que envolveu 2.027 pacientes (alendronato de sódio, n = 1.022; placebo, n = 1.005), demonstrou que o tratamento com alendronato de sódio resultou em reduções significativas, tanto do ponto de vista clínico como estatístico, na incidência de fratura em três anos de acompanhamento, como mostrado na tabela a seguir:

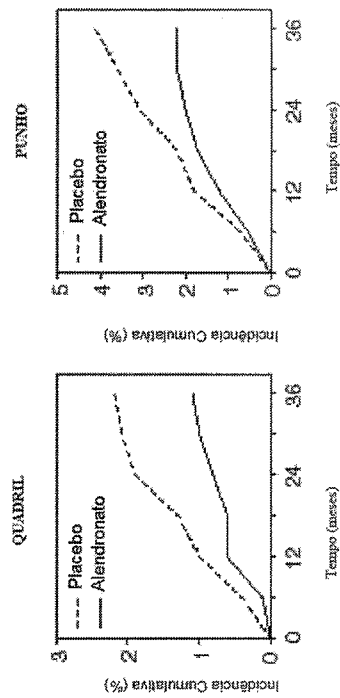
Pacientes com: Fraturas Vertebrais (diagnósticas por radiografia) ≥ 1 nova fratura vertebral ≥ 2 novas fraturas vertebrais Fratura Sintomáticas (clínicas) ≥ 1 fratura vertebral sintomática Qualquer fratura sintomática Fratura do quadril Fratura do punho (antebraço)	Efeito do alendronato de sódio sobre a Incidência de Fratura no Estudo de Três Anos do FIT (pacientes com fratura vertebral no período basal)		Redução (%) de Incidência de Fratura
	% pacientes alendronato de sódio (n=1022)	Placebo (n=1005)	
	7,9	15,0	47 ^{***}
	0,5	4,6 ⁹	90 ^{***}
	2,3	5,0	54 ^{**}
	13,8	18,1	26 ⁺⁺
	1,1	2,2	51 ⁺
	2,2	4,1	48 ⁺

* Número avaliável para fraturas vertebrais: alendronato de sódio, n=984; n=966
⁺p<0,05, ⁺⁺p<0,01, ⁺⁺⁺p<0,001

Além disso, nessa população de pacientes com fratura vertebral no período basal, o tratamento com alendronato de sódio reduziu significativamente a incidência de hospitalizações decorrentes de qualquer causa (25,0% versus 30,7%, uma redução de 20%). Essa diferença parece estar relacionada, pelo menos em parte, com a redução da incidência de fraturas.

Os dois quadros a seguir demonstram a incidência cumulativa de fraturas de quadril e punho no Estudo de Três Anos do FIT. Nos dois quadros, a incidência cumulativa desses tipos de fratura é menor com alendronato de sódio em comparação com o placebo em todos os momentos. Alendronato de sódio reduziu a incidência de fratura de quadril em 51% e de punho em 48%.

Incidência Cumulativa de Fraturas de Quadril e Punho no estudo de Três Anos do FIT (pacientes com fratura vertebral no período basal)



010707
29

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.

O alendronato de sódio é um bifosfonato que atua como um potente inibidor específico da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. Os bifosfonatos são análogos sintéticos do protosfato, que se liga à hidroxilapatita encontrada no osso.

Mecanismo de ação: no nível celular, o alendronato mostra localização preferencial nos locais de reabsorção óssea, especificamente sob os osteoclastos. Os osteoclastos aderem normalmente à superfície óssea, porém, não apresentam a borda em escova, indicativa de reabsorção ativa. O alendronato não interfere com o recrutamento ou fixação dos osteoclastos, mas inibe a atividade dos osteoclastos.

Farmacocinética

Absorção: comparativamente a uma dose de referência administrada por via intravenosa, a biodisponibilidade do alendronato, em mulheres, foi de 0,64% com doses entre 5 e 70 mg administradas por via oral após uma noite de jejum e duas horas antes de um jejum padrão. A biodisponibilidade em homens (0,6%) foi semelhante. A biodisponibilidade diminuiu de modo equivalente (aproximadamente 40%) quando o alendronato foi administrado uma hora ou uma hora e meia antes de um jejum. Nos estudos de osteoporose, alendronato de sódio foi eficaz quando administrado pelo menos 30 minutos antes da primeira alimentação ou da ingestão do primeiro líquido do dia.

A biodisponibilidade foi insignificante quando o alendronato foi administrado até duas horas depois de um jejum padrão. A administração concomitante do alendronato com café ou suco de laranja reduz a biodisponibilidade em aproximadamente 60%.

Em indivíduos saudáveis, a prednisona (20 mg, três vezes ao dia, por 5 dias) não produziu mudanças clínicas significativas na biodisponibilidade oral do alendronato (um aumento médio variando de 20% até 44%).

Distribuição: estudos em ratos mostraram que o alendronato distribui-se transitoriamente nos tecidos moles após a administração intravenosa de 1 mg/kg, mas é rapidamente redistribuído nos ossos ou excretado na urina. O volume médio de distribuição no estado de equilíbrio, exclusivo do osso, é de, no mínimo, 28 L em humanos. As concentrações plasmáticas do composto após doses terapêuticas por via oral são muito baixas para detecção analítica (menores que 5 ng/mL). A taxa de ligação às proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 78%.

Metabolismo: não há evidência de que o alendronato seja metabolizado por animais ou por seres humanos.

Eliminação: após a administração de uma única dose intravenosa de alendronato marcado com ¹⁴C, aproximadamente 50% da radioatividade foi excretada na urina em 72 horas e pouca ou nenhuma radioatividade foi recuperada nas fezes. Após a administração de uma única dose intravenosa de 10 mg, a depuração renal de alendronato foi de 71 mL/min e a depuração sistêmica não excedeu 200 mL/min. As concentrações plasmáticas caíram mais de 95% 6 horas após administração intravenosa. Estima-se que a meia-vida terminal em humanos exceda 10 anos, refletindo a liberação de alendronato do esqueleto.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Anormalidades do esfôago que retardam o esvaziamento esofágico, tais como estenose ou acalasia;
- Incapacidade de permanecer em pé ou na posição sentada durante, no mínimo, 30 minutos;
- Hipersensibilidade a qualquer componente do produto;
- Hipocalcemia (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

OSTEOFAR[®], assim como outros bifosfonatos orais, pode causar irritação local da mucosa do trato gastrointestinal superior.

Reações adversas no esfôago – tais como esofagite, úlceras e erosões esofágicas raramente seguidas de estenose esofágica ou perfuração – foram relatadas em pacientes que receberam alendronato de sódio. Em alguns casos, essas ocorrências foram graves e requereram hospitalização. Os médicos devem estar atentos a quaisquer sinais ou sintomas que indiquem uma possível reação esofágica, e os pacientes devem ser instruídos a descontinuar o uso de OSTEOFAR[®] e a procurar ajuda médica se apresentarem distúrbio, odinofagia, dor retrosternal, pirose ou agravamento de pirose preexistente.

O risco de reações adversas graves no esfôago parece ser maior em pacientes que se deitam após ingerir OSTEOFAR[®] e/ou em pacientes que não tomam o comprimido com um copo cheio de água, e/ou em pacientes que continuam tomando OSTEOFAR[®] após desenvolver sintomas sugestivos de irritação esofágica. Desse modo, é muito importante que o paciente receba e compreenda bem todas as instruções relativas à administração de OSTEOFAR[®] (veja POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Embora não tenha sido observado risco aumentado em extensivos estudos clínicos, houve raros relatos (após a comercialização) de úlceras gástricas e duodenais, algumas graves e com complicações. Em razão dos possíveis efeitos irritativos de OSTEOFAR[®] na mucosa gastrointestinal superior, e seu potencial de agravar uma patologia subjacente, deve-se ter cautela quando OSTEOFAR[®] for administrado

- Estudo de Intervenção de Fratura (FIT): Estudo de Quatro Anos (com pacientes com massa óssea reduzida, porém sem fratura vertebral no período basal)

Este estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, que envolveu 4.432 pacientes (alendronato de sódio, n = 2.214; placebo, n = 2.218) demonstrou a redução da incidência de fraturas com o uso de alendronato de sódio. O objetivo do estudo foi recrutar mulheres com osteoporose, isto é, com DMO do colo femoral pelo menos dois desvios padrão abaixo da média para mulheres adultas jovens no período basal. Entretanto, devido a revisões subsequentes dos valores normativos para DMO do colo femoral, verificou-se que 31% das pacientes não se enquadravam nesse critério de escolha, portanto, esse estudo incluiu tanto mulheres com osteoporose como sem osteoporose. Os resultados são apresentados na tabela a seguir para pacientes com osteoporose.

Pacientes com: ≥ 1 fratura sintomática ≥ 1 fratura vertebral†† ≥ 1 fratura vertebral assintomática Fratura do quadril Fratura do pulso (antebraço)	Efeito de alendronato de sódio sobre a Incidência de Fraturas em Pacientes com Osteoporose* no Estudo de Quatro Anos do FIT (pacientes sem fratura vertebral no período basal)	
	% de Pacientes alendronato de sódio (n=1.545)	Placebo (n=1.521)
	12,9	16,2
	2,5	4,8
	1,0	1,6
	1,0	1,4
	3,9	3,8

*DMO basal do colo femoral pelo menos 2 DP abaixo da média para mulheres adultas jovens
 †Número avaliável para fratura vertebral: alendronato de sódio, n=1.426; placebo, n=1.428
 ††Não significativas
 ** p<0,01, *** p<0,001

Em todas as pacientes (incluindo as sem osteoporose), as reduções de incidência de fraturas foram: para ≥ 1 fratura sintomática, 14% (p = 0,072); para ≥ 1 fratura vertebral, 44% (p = 0,001); ≥ 1 fratura vertebral sintomática, 34% (p = 0,178) e fratura de quadril, 21% (p = 0,44). As incidências de fraturas de punho em todas as pacientes foram de 3,7% no grupo em uso de alendronato de sódio e 3,2% para o grupo placebo (não significativo).

Homens

A eficácia de alendronato de sódio em homens com osteoporose foi demonstrada em dois estudos clínicos.

Um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, de dois anos de duração, com alendronato de sódio 10 mg uma vez ao dia envolveu 241 homens entre 31 e 87 anos (média, 63 anos). Em dois anos, os aumentos médios da DMO, em comparação com o placebo, em homens tratados com alendronato de sódio 10 mg/dia foram: em coluna lombar, 5,3%, em colo femoral, 2,6%, em região de trocânter, 3,1% e em corpo total, 1,0% (todos com p ≤ 0,001). Compatível com os estudos em mulheres pós-menopausadas que incluíram um número expressivamente maior de pacientes, nesses homens, alendronato de sódio 10 mg/dia reduziu a incidência de novas fraturas vertebrais (determinadas por radiografia quantitativa) em comparação ao uso de placebo (0,8% versus 7,1%, respectivamente; p = 0,017) e, da mesma forma, também reduziu a perda de estatura (-0,6 versus -2,4 mm, respectivamente; p = 0,022).

Um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, com um ano de duração, com alendronato de sódio 70 mg uma vez por semana, envolveu 167 homens entre 38 e 91 anos (média, 66 anos). Em um ano, os aumentos médios da DMO, em comparação com o placebo, foram significativos nas seguintes regiões: coluna lombar, 2,8% (p ≤ 0,001); colo femoral, 1,9% (p = 0,007); região de trocânter, 2,0% (p ≤ 0,001); e corpo total, 1,2% (p = 0,018). Esses aumentos da DMO foram semelhantes aos observados em um ano com o estudo de alendronato de sódio 10 mg uma vez ao dia.

Em ambos os estudos, alendronato de sódio foi eficaz, independentemente da idade, função gonadal ou IMC no basal (colo femoral e coluna lombar)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS FARMACOLOGIA CLÍNICA

Devido aos efeitos positivos de OSTEOFAR® na mineralização óssea, pequenas reduções assintomáticas nos níveis séricos de cálcio e fósforo podem ocorrer, especialmente em pacientes recebendo glicocorticóides, cujas taxas de absorção de cálcio podem estar reduzidas. Assegurar ingestão adequada de cálcio e vitamina D é particularmente importante em pacientes recebendo glicocorticóides.

Gravidez e Lactação: Categoria de risco B. OSTEOFAR® não deve ser administrado a mulheres grávidas por não ter sido estudado nesse grupo. OSTEOFAR® não deve ser administrado a nutrizes por não ter sido estudado nesse grupo.

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

Indicação: OSTEOFAR® não é indicado para o uso em crianças.

Idosos: Em estudos clínicos, não houve diferença nos perfis de eficácia e segurança de OSTEOFAR® relacionada à idade.

Dirigir e Operar Máquinas: Não foram realizados estudos sobre os efeitos sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas. No entanto, algumas reações adversas que foram relatadas com OSTEOFAR® podem afetar a capacidade de alguns pacientes para dirigir ou operar máquinas. Respostas individuais ao OSTEOFAR® podem variar (veja REAÇÕES ADVERSAS).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Se forem administrados concomitantemente, é provável que os suplementos de cálcio e ou minerais (incluindo ferro e magnésio), antiácidos e outros medicamentos administrados por via oral interfiram na absorção de OSTEOFAR®. Portanto, os pacientes devem esperar pelo menos meia hora após ter ingerido OSTEOFAR® para tomar qualquer outra medicação por via oral.

Não está prevista nenhuma outra interação medicamentosas com significado clínico. O uso concomitante de TRH (estrogênio ± progesterona) e OSTEOFAR® foi avaliado em dois estudos clínicos, de um ou dois anos de duração, que envolveram mulheres na pós-menopausa com osteoporose. O uso combinado de TRH e OSTEOFAR® resultou em aumentos maiores da massa óssea e reduções maiores da reabsorção óssea do que o observado com cada terapia isoladamente. Nesses estudos, o perfil de tolerabilidade e segurança da associação foi compatível com aquele dos componentes administrados individualmente (veja REAÇÕES ADVERSAS, Estudos clínicos). Uso concomitante com estrogênio/terapia de reposição hormonal).

Não foram realizados estudos específicos de interação. OSTEOFAR® foi utilizado em estudos de osteoporose em homens, mulheres na pós-menopausa e em usuários de glicocorticóides, estes pacientes utilizavam concomitantemente uma grande faixa de medicamentos, sem evidência de interações clínicas adversas. Nos estudos clínicos, a incidência de reações adversas no trato gastrointestinal superior foi mais alta em pacientes recebendo terapia diária com doses de OSTEOFAR® maiores que 10 mg e com produtos que contêm ácido acetilsalicílico. No entanto, isto não foi observado nos estudos com OSTEOFAR® em dose única semanal de 35 mg ou 70 mg.

Como o uso de anti-inflamatórios não hormonais está associado à irritação gastrointestinal, deve-se ter cuidado durante o uso concomitante com alendronato.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de validade: 36 meses após a 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.

Aparência: OSTEOFAR® 70 mg é um comprimido branco, liso e circular biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

OSTEOFAR® deve ser ingerido pelo menos meia hora antes do primeiro alimento, bebida ou medicação do dia, somente com água. Outras bebidas (inclusive água mineral), alimentos e alguns medicamentos parecem reduzir a absorção de OSTEOFAR® (veja INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Para facilitar a chegada ao estômago e reduzir o potencial de irritação esofágica, OSTEOFAR® deve ser tomado apenas pela manhã, ao despertar, com um copo cheio de água, e o paciente não deve se deitar por 30 minutos, no mínimo, após a ingestão, e até que faça a primeira refeição do dia. OSTEOFAR® não deve ser ingerido à noite, ao deitar, ou antes de se levantar. O não cumprimento dessas instruções pode aumentar o risco de ocorrência de reações adversas esofágicas (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

à pacientes com distúrbios ativos do trato gastrointestinal superior, tais como disfagia, doenças esofágicas (incluindo esôfago de Barrett diagnosticado), gastrite, duodenite ou úlceras.

Para facilitar a chegada ao estômago e, desse modo, reduzir o potencial de irritação esofágica, os pacientes devem ser instruídos a ingerir OSTEOFAR® com um copo cheio de água e a não se deitar por 30 minutos no mínimo, após a ingestão, e até que façam a primeira refeição do dia. Os pacientes não devem mastigar ou clupar o comprimido por causa do potencial de ulceração orofaríngea. Os pacientes devem ser especialmente instruídos a não tomar OSTEOFAR® à noite, ao deitar ou antes de se levantar. Os pacientes devem ser informados de que, se não seguirem essas instruções, podem apresentar aumento do risco de problemas esofágicos. Os pacientes devem ser instruídos a interromper o uso de OSTEOFAR® e a procurar um médico se desenvolverem sintomas de doenças esofágicas (tais como dificuldade ou dor ao engolir, dor retrosternal, pirose ou agravamento de pirose preexistente).

A osteonecrose maxilar localizada (ONM), geralmente associada à extração dentária e/ou a infecção local (incluindo osteomielite) com demora na cura, tem sido relatada com o uso de bisfosfonatos orais (veja REAÇÕES ADVERSAS, após a comercialização). Muitos casos que relacionam os bisfosfonatos com a ONM foram relatados por pacientes em tratamento de câncer com bisfosfonatos intravenosos. Sabe-se que fatores de risco para ONM incluem câncer diagnosticado, terapias concomitantes (por exemplo, quimioterapia, radioterapia, corticosteróides, inibidores da angiotensina), má higiene oral, algumas comorbidades (por exemplo, doença periodontal e/ou outra doença dentária preexistente, anemia, coagulopatia, infecção) e tabagismo. Pacientes que desenvolvem ONM devem receber cuidados apropriados de um cirurgião dentista e a descontinuação da terapia com bisfosfonato deve ser considerada, com base na avaliação individual da relação risco/benefício. A cirurgia dentária pode exacerbar a condição.

Para pacientes com necessidade de cirurgia dentária invasiva (por exemplo, extração dentária, implantes dentários), a conduta deverá ser estabelecida com base na avaliação clínica do médico e/ou do cirurgião-dentista, incluindo o tratamento com bisfosfonato de acordo com a avaliação individual da relação risco/benefício.

Foram relatadas dores em ossos, juntas e/ou músculos em pacientes que estavam tomando bisfosfonatos. Na experiência pós-comercialização, esses sintomas raramente foram graves e/ou incapacitantes (veja REAÇÕES ADVERSAS, após a comercialização). O tempo de início dos sintomas varia de um dia até vários meses após o início do tratamento. A maioria dos pacientes teve alívio dos sintomas após pararem o tratamento. Um subgrupo teve sintomas recorrentes quando retomou o tratamento com o mesmo medicamento ou com outro bisfosfonato.

Fraturas de baixo impacto em diáfise femoral subtrocanterica e proximal foram relatadas em um pequeno número de pacientes fazendo uso prolongado de bisfosfonato (geralmente mais de três anos). Alguns foram fraturas por estresse (algumas das quais foram relatadas como fraturas por insuficiência), ocorrendo na ausência de trauma aparente.

Alguns pacientes apresentaram dor prodrômica na área afetada, frequentemente associada às características de imagem de fratura por estresse, semanas a meses antes de uma fratura completa ter ocorrido. Aproximadamente um terço destas fraturas era bilateral, portanto o fêmur contralateral deve ser examinado em pacientes que tenham sofrido uma fratura de estresse da diáfise femoral. Fraturas por estresse com características clínicas similares também ocorreram em pacientes não tratados com bisfosfonatos. Pacientes com suspeita de fraturas por estresse devem ser avaliados, incluindo avaliação de causas desconhecidas e fatores de risco (p.ex., deficiência de vitamina D, má absorção, uso de glicocorticóide, fratura por estresse anterior, artrite ou fratura das extremidades inferiores, aumento de exercícios ou exercícios extremos, diabetes mellitus, abuso crônico de álcool), e receber tratamento ortopédico apropriado. A interrupção da terapia com bisfosfonato em pacientes com fraturas por estresse deve ser considerada, dependendo da avaliação do paciente, com base na avaliação individual de benefício/risco.

Caso o paciente se esqueça de tomar a dose semanal de OSTEOFAR®, deverá ser instruído a tomá-la na manhã do dia seguinte em que se lembrou. Os pacientes não devem tomar dois comprimidos no mesmo dia, mas devem voltar a tomar um comprimido por semana, no mesmo dia que havia sido escolhido inicialmente.

OSTEOFAR® não é recomendado para pacientes com depuração da creatinina plasmática <35 ml/min (veja POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Devem ser consideradas outras causas para a osteoporose, além da deficiência de estrogênio. A hipocalcemia deve ser corrigida antes do início da terapia com OSTEOFAR® (veja CONTRAINDICAÇÕES). Outros distúrbios do metabolismo mineral (tal como deficiência de vitamina D) também devem ser tratados. Em pacientes nessas condições, devem ser monitorados os níveis séricos de cálcio e os sintomas de hipocalcemia durante a terapia com OSTEOFAR®.

Caso a ingestão diária seja inadequada, os pacientes devem receber doses suplementares de cálcio e vitamina D (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos ou para pacientes com insuficiência renal leve a moderada (depuração da creatinina plasmática de 35 a 60 mL/min). OSTEOFAR® não é recomendado para pacientes com insuficiência renal mais grave (depuração da creatinina plasmática < 35 mL/min) em razão da falta de experiência com o medicamento em tal condição.

TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA E EM HOMENS

A posologia recomendada é de um comprimido de 70 mg semanalmente.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos

Em estudos clínicos, o alendronato de sódio foi geralmente bem tolerado. Em estudos com mais de cinco anos de duração, as reações adversas foram geralmente leves e não requereram a suspensão da terapia.

Tratamento da osteoporose

Mulheres na pós-menopausa
Em dois estudos com duração de três anos, controlados com placebo, duplo-cegos, multicêntricos (EUA e multinacional), com protocolos virtualmente idênticos, os perfis globais de segurança de alendronato de sódio 10 mg/dia e de placebo foram similares. As seguintes reações adversas do trato gastrointestinal superior foram relatadas pelos pesquisadores como possível, provável ou definitivamente relacionadas à medicação em $\geq 1\%$ dos pacientes que receberam alendronato de sódio 10 mg uma vez ao dia, e com incidência maior do que a observada em pacientes que receberam placebo: dor abdominal (alendronato de sódio 6,6% versus placebo, 4,8%), dispepsia (3,6%, 3,5%), úlcera esofágica (1,5%, 0,0%), distúrbio (1,0%, 0,0%) e distensão abdominal (1,0%, 0,8%).

Raramente ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$) ocorreram erupções cutâneas e eritema.

Além disso, as seguintes reações adversas foram relatadas pelos pesquisadores como possível, provável ou definitivamente relacionadas à medicação em $\geq 1\%$ das pacientes que receberam alendronato de sódio 10 mg/dia e a uma incidência maior do que a observada em pacientes que receberam placebo: dores musculoesqueléticas (ossos, músculos ou articulações) [4,1% com alendronato de sódio, versus 2,5% com placebo]; constipação (3,1%, 1,8%), diarreia (3,1%, 1,8%), flatulência (2,6%, 0,5%) e cefaleia (2,6%, 1,5%).

Na extensão desses estudos, com dois anos de duração (4º e 5º anos), os perfis globais de segurança de alendronato de sódio 10 mg uma vez ao dia foram similares aos observados durante o período de três anos controlado com placebo. Além disso, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento com alendronato de sódio 10 mg uma vez ao dia, em razão de reações clínicas adversas, foi similar àquela dos três primeiros anos do estudo.

Em um estudo com duração de um ano, duplo-cego, multicêntrico, os perfis globais de segurança e tolerabilidade de alendronato de sódio 70 mg uma vez por semana (n=519) e alendronato de sódio 10 mg uma vez ao dia (n= 370) foram similares. As seguintes reações adversas foram relatadas pelos pesquisadores como possível, provável ou definitivamente relacionadas à medicação em $\geq 1\%$ das pacientes em cada grupo de tratamento: dor abdominal (alendronato de sódio 70 mg uma vez por semana, 3,7%; alendronato de sódio 10 mg uma vez ao dia, 3,0%), dores musculoesqueléticas (ossos, músculos ou articulações) (2,9%, 3,2%), dispepsia (2,7%, 2,2%), regurgitação ácida (1,9%, 2,4%), náuseas (1,9%, 2,4%), distensão abdominal (1,0%, 1,4%), constipação (0,8%, 1,6%), flatulência (0,4%, 1,6%), câbras musculares (0,2%, 1,1%), gastrite (0,2%, 1,1%) e úlcera gástrica (0,0%, 1,1%).

Homens

Em um estudo com duração de dois anos, controlado com placebo, duplo-cego e multicêntrico, o perfil de segurança de alendronato de sódio 10 mg uma vez ao dia, observado em 146 homens, foi geralmente similar ao observado no estudo em mulheres na pós-menopausa.

Outros estudos em homens e mulheres

Em um estudo endoscópico, com dez semanas de duração, que envolveu homens e mulheres (n= 277; média de idade de 55 anos) não foi observada diferença entre alendronato de sódio 70 mg uma vez por semana e o placebo quanto às lesões do trato gastrointestinal.

Em outro estudo, com um ano de duração, que envolveu homens e mulheres (n= 335; média de idade de 50 anos) os perfis globais de segurança e tolerabilidade de alendronato de sódio 70 mg uma vez por semana foram similares aos do placebo e não foi observada diferença entre homens e mulheres.

Prevenção da osteoporose em mulheres na pós-menopausa

A segurança de alendronato de sódio em mulheres pós-menopáusicas de 40-50 anos de idade foi avaliada em três estudos duplo-cegos, controlados com placebo envolvendo mais de 1400 pacientes randomizadas para receber alendronato de sódio por dois ou três anos. Nestes estudos, o perfil de segurança e tolerabilidade de alendronato de sódio 5 mg/dia (n = 642) foi similar ao do placebo (n = 648). A única reação adversa relacionada pelos investigadores como possível, provável ou definitivamente relacionada ao medicamento, em $\geq 1\%$ das pacientes tratadas com alendronato de sódio 5 mg/dia e em maior incidência do que o placebo, foi dispepsia (alendronato de sódio, 1,9% vs placebo 1,7%).

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego de 1 ano de duração, os perfis globais de segurança e tolerabilidade de alendronato de sódio 35 mg uma vez por semana (n = 362) e de alendronato de sódio 5 mg diariamente (n = 361) foram similares. As seguintes reações adversas foram relatadas como possível, provável ou definitivamente relacionadas ao medicamento em $\geq 1\%$ das pacientes de qualquer grupo de tratamento: regurgitação ácida (alendronato de sódio 35 mg uma vez por semana, 4,7%; alendronato de sódio 5 mg diariamente, 4,2%), dor abdominal (2,2%, 4,2%), dores musculoesqueléticas (ossos, músculos ou articulações) [2,2%, 1,9%], dispepsia (1,7%, 2,2%), náuseas (1,4%, 2,5%), distensão abdominal (1,1%, 1,4%), diarreia (0,6%, 1,1%), e constipação (0,3%, 1,7%).

Uso concomitante com terapia de reposição hormonal.

Em dois estudos (de um ano e dois anos de duração) que envolveram mulheres pós-menopáusicas com osteoporose (total: n= 853), o perfil de segurança e tolerabilidade do tratamento combinado de alendronato de sódio 10 mg uma vez ao dia com estrógeno \pm progesterona (n= 354) foi compatível com aquele dos componentes administrados individualmente.

Tratamento e prevenção da osteoporose induzida por glicocorticóides

Em dois estudos multicêntricos, duplo-cegos, controlados com placebo com um ano de duração em pacientes recebendo tratamento glicocorticóide, os perfis globais de segurança e tolerabilidade de alendronato de sódio 5 e 10 mg/dia foram geralmente similares aos de placebo. As seguintes reações adversas gastrointestinais foram relatadas como possível, provável ou definitivamente relacionadas ao medicamento, em $\geq 1\%$ das pacientes tratadas com alendronato de sódio 5mg ou 10 mg/dia e com incidências maiores que as do placebo: dor abdominal (alendronato de sódio 10 mg, 3,2%; alendronato de sódio 5 mg, 1,9%; placebo, 0,0%), regurgitação ácida (2,5%, 1,9%, 1,3%), constipação (1,3%, 0,6%, 0,0%), melena (1,3%, 0,0%, 0,0%) e náuseas (0,6%, 1,2%, 0,6%). O perfil global de segurança e tolerabilidade na população com osteoporose induzida por glicocorticóides, que continuaram a terapia pelo segundo ano, foi consistente ao observado no primeiro ano.

Reações após a comercialização

As seguintes reações adversas foram relatadas após a comercialização de alendronato de sódio: **Corpo como um todo:** reações de hipersensibilidade, incluindo urticária e, raramente ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), angioedema. Assim como outros bisfosfonatos, sintomas transitórios, como resposta na fase aguda (malária, mal-estar geral, astenia e, raramente ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), febre), têm sido relacionados com alendronato de sódio, tipicamente relacionados com o início do tratamento. Raramente ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), ocorreu hipocalcemia sintomática, geralmente associada com condições preexistentes. Raramente, edema periférico.

Gastrintestinais: náuseas, vômitos, esofagite, erosões e úlceras esofágicas, raramente ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), estenose esofágica ou perfuração e úlceras orofaríngeas e raramente ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), úlceras gástricas e duodenais, algumas graves e com complicações, embora a relação causal não tenha sido estabelecida (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e POSOLOGIA E MODO DE USAR).

A osteonecrose maxilar localizada, geralmente associada com extração dentária e/ou infecção local (incluindo osteomielite) com dor na cura, foi raramente ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$) relatada (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Musculoesquelético: dor nos ossos, articulações, músculos, raramente ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$) graves e/ou incapacitantes (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), luxação articular, fratura de bacia impactado em difise femoral (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Sistema nervoso: tontura e vertigem, disgeusia.

010710
89

Pele: erupções cutâneas (ocasionalmente com fotossensibilidade), prurido, alopecia, raramente ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$) reações graves na pele, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson, e necrólise epidérmica tóxica.

Sintidos especiais: raramente ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$) uveíte, raramente ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$) esclerite ou episclerites. Colestatooma do canal auditivo externo (osteonecrose focal) tem sido raramente relatado.

Achados laboratoriais
Em um estudo duplo-cego, multicêntrico e controlado, reduções assintomáticas, leves e transitórias do cálcio e fosfato sérico foram observadas em, aproximadamente, 18 e 10%, respectivamente, dos pacientes que estavam recebendo alendronato de sódio *vs* *vs* placebo, aproximadamente, 12 e 3% daqueles que estavam recebendo placebo. Entretanto, a incidência das reduções do cálcio sérico a $< 8,0$ mg/dL (2,0 mM) e do fosfato sérico a $\leq 2,0$ mg PdL (0,65 mM) foram similares em ambos os grupos de tratamento.

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

10. SUPERDOSE

Não há informações específicas relativas à superdosagem com OSTEOFAR®. Podem ocorrer hipocalcemia, hipofosfatemia e reações adversas do trato gastrointestinal superior, tais como mal-estar gástrico, pirose, esofágite, gastrite ou úlcera. Deve ser administrado leite ou antiácido, que se ligam ao alendronato. Por causa do risco de irritação esofágiana, não se deve induzir o vômito e o paciente deve ser mantido em posição ereta.

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

DIZERES LEGAIS

MS - 1.0385.0111
Farm. Resp.: Alexandre Madeira de Oliveira – CRF/SC nº 3684
LABORATÓRIO FARMACÊUTICO ELOFAR LTDA.
Rua Tereza Cristina, 67 - Florianópolis - Santa Catarina - CEP 88070-790
CNPJ: 83.874.628/0001-43 - INDÚSTRIA BRASILEIRA
S.A.C. 0800-600-1344 - sac@elofar.com.br - www.elofar.com.br
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 12/02/2016.

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 de aprovação	Item de bula	Verbetes (VP/VS)	Aprovações relacionadas
12/05/2016	-	10-50 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	- Possaça e modo de usar.	VPS93	70 MG COM CT ENV AL F POLIET X-2 70 MG COM CT ENV AL F POLIET X-4 70 MG COM CT ENV AL F POLIET X-8
30/03/2016	14311770/16-2	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambiabilidade	-	- Adição da frase de intercomparação, segundo RDC nº 382/2014. - Resultados de eficácia. - Advertências e Precauções. - Reações adversas	VPS02	70 MG COM CT ENV AL F POLIET X-4 70 MG COM CT ENV AL F POLIET X-8 70 MG COM CX ENV AL F POLIET X-300 (EMB HOSE) 70 MG COM CT ENV AL F POLIET X-2



010711

89

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.

09072015	0605770/15-5	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bull - RDC 0012	-	-	-	-	-	-	-	Verão Inicial em adaptação de Bull Pedão.	VFS01	70 MG COM CT ENVAL E POLIET X 2 70 MG COM CT ENVAL E POLIET X 4 70 MG COM CT ENVAL E POLIET X 8 70 MG COM CX ENVAL E POLIET X 300 (EMB HOSP)
----------	--------------	--	---	---	---	---	---	---	---	---	-------	---

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.

Natulab
Laboratório Farmacêutico

BRONQTRAT

BRONQTRAT INFANTIL

cloridrato de ambroxol

Natulab Laboratório SA.

Xarope adulto de 30mg/5mL

Xarope pediátrico de 15mg/5mL

BRONQTRAT PROFISSIONAL DE SAÚDE

BRONQTRAT

cloridrato de ambroxol

APRESENTAÇÕES

BRONQTRAT:

Xarope adulto de 30mg/5mL:

Linha Hospitalar: Caixa contendo 50 frascos plásticos âmbar com 80,100,120 e 150 mL.

USO ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 12 ANOS

BRONQTRAT INFANTIL:

Xarope pediátrico de 15mg/5mL:

Linha Hospitalar: Caixa contendo 50 e 100 frascos plásticos âmbar com 80,100,120 e 150 mL, acompanhados de copo-medida graduado.

USO ORAL

USO PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

BRONQTRAT:

Xarope adulto: cada 5mL contém 30 mg de cloridrato de ambroxol, correspondentes a 27,4 mg de ambroxol. Cada mL contém 6 mg de cloridrato de ambroxol.

Excipientes: glicerina, metilparabeno, propilparabeno, ácido cítrico, essência de limão, aroma de menta, álcool etílico, sacarose e água deionizada.

BRONQTRAT INFANTIL:

Xarope pediátrico: cada 5mL contém 15 mg de cloridrato de ambroxol, correspondentes a 13,7 mg de ambroxol. Cada mL contém 3 mg de cloridrato de ambroxol.

Excipientes: carmelose sódica, sorbitol, glicerol, benzoato de sódio, aroma de framboesa, propilenoglicol, ácido tartárico e água purificada.

010713
89

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.

1. INDICAÇÕES

BRONQTRAT e BRONQTRAT INFANTIL são indicados para a terapia secretolítica e expectorante nas afecções bronco pulmonares agudas e crônicas associadas à secreção mucosa anormal e transtornos do transporte mucoso.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em avaliação da prevenção de recorrência de bronquite ao longo de 12 meses, ambroxol (118 pacientes) manteve a prevenção em 63%, dos pacientes mais graves, em comparação com 38% dos pacientes que receberam placebo (123 pacientes). Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,038$). Os eventos adversos possivelmente relacionados ao tratamento foram relatados por 8,5% dos pacientes com ambroxol e 9,8% dos pacientes com placebo.

Um estudo a longo prazo, duplo-cego e controlado por placebo em 173 pacientes com bronquite crônica tratados com cápsulas de ambroxol de liberação controlada foi realizado com doses diárias de 75 mg de ambroxol (uma vez ao dia) por 2 anos. Houve uma melhora estatisticamente significativa nos parâmetros de função pulmonar (capacidade vital - $p=0,001$, FEV1 - $p=0,05$, e taxa de fluxo de pico - $p=0,001$) e alívio evidente nos sintomas subjetivos (dispneia, tosse e dificuldade na expectoração).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Em estudos pré clínicos, o cloridrato de ambroxol, princípio ativo do BRONQTRAT e BRONQTRAT INFANTIL, demonstrou aumentar a secreção das vias respiratórias, o que potencializa a produção de surfactante pulmonar e estimula a atividade ciliar. Estas ações resultam na melhora do fluxo e do transporte de muco (deuração ou clearance mucociliar). A melhora da depuração muco ciliar foi demonstrada em estudos farmacológicos clínicos. O aumento da secreção fluida e da depuração mucociliar facilita a expectoração e alivia a tosse.

Em pacientes que sofrem de doença pulmonar obstrutiva crônica, o tratamento a longo prazo (6 meses) com BRONQTRAT e BRONQTRAT INFANTIL resultou em uma redução significativa das exacerbações que se tornou evidente após 2 meses de tratamento. Os pacientes do grupo tratado com BRONQTRAT e BRONQTRAT INFANTIL perderam significativamente menos dias por motivo de doença e precisaram

de menos dias quando necessitaram de tratamento com antibiótico. O tratamento com BRONQTRAT e BRONQTRAT INFANTIL também induziu a uma melhora estatisticamente significativa dos sintomas (dificuldade de expectoração, tosse, dispnéia, sinais auscultatórios) em comparação ao placebo.

Observou-se um efeito anestésico local do cloridrato de ambroxol em modelo de olho do coelho que pode ser explicado pelas propriedades bloqueadoras do canal de sódio. Demonstrou-se *in vitro* que o cloridrato de ambroxol bloqueia os canais neuronais clonados de sódio; a ligação foi reversível e dependente da concentração.

A liberação de citocina sanguínea, assim como das células mononucleares e polimorfonucleares ligadas ao tecido, foi significativamente reduzida *in vitro* pelo cloridrato de ambroxol.

Em estudos clínicos em pacientes com dor de garganta, foram reduzidos significativamente a dor e o rubor faríngeos.

Estas propriedades farmacológicas estão em conformidade com a observação em estudos clínicos anteriores de eficácia do cloridrato de ambroxol no tratamento de sintomas do trato respiratório superior, nos quais o cloridrato de ambroxol conduziu ao rápido alívio da dor e do desconforto relacionado à dor na região dos ouvidos-nariz-traqueia após inalação.

Todas estas propriedades farmacológicas combinadas facultam as formas de ação de BRONQTRAT e BRONQTRAT INFANTIL xarope.

Primeiro, aliviando a irritação e o desconforto da mucosa inflamada da garganta, graças aos efeitos hidratante e anestésico locais promovidos pela constituição do xarope. Em seguida, BRONQTRAT e BRONQTRAT INFANTIL xarope atua sobre os brônquios exercendo seu principal benefício - facilitando a expectoração do muco e aliviando a tosse produtiva, protegendo do acúmulo de muco e contribuindo para a recuperação do paciente.

010714
eg

sp

js

MD

js

js

Após administração de cloridrato de ambroxol as concentrações de antibióticos (amoxicilina, cefuroxima, eritromicina) nas secreções broncopulmonares e no catarro aumentaram.

O início de ação de BRONQTRAT e BRONQTRAT INFANTIL ocorre em até 2 horas após o uso.

Farmacocinética

Absorção

A absorção das formas orais de cloridrato de ambroxol de liberação imediata é rápida e completa, com linearidade de doses dentro dos limites terapêuticos. A concentração plasmática máxima é alcançada em 1 a 2,5 horas após a administração oral da formulação de liberação imediata e após uma mediana de 6,5 horas para formulação de liberação controlada.

Distribuição

A distribuição do cloridrato de ambroxol do sangue até o tecido é rápida e acentuada, sendo a maior concentração da substância ativa encontrada nos pulmões. O volume de distribuição após administração oral foi estimado em 552 litros. Dentro das faixas terapêuticas, a ligação às proteínas plasmáticas encontrada foi de aproximadamente 90%.

Metabolismo e Eliminação

Em torno de 30% de uma dose oral administrada é eliminada pelo metabolismo de primeira passagem hepática. O cloridrato de ambroxol é metabolizado fundamentalmente no fígado, por glicuronidação e clivagem para ácido dibromantranílico (cerca de 10% da dose), além de alguns metabólitos menos importantes.

Estudos em microsomas hepáticos humanos demonstram que a CYP3A4 é responsável pela metabolização do cloridrato de ambroxol para ácido dibromantranílico. Dentro de 3 dias após a administração oral, cerca de 6% da dose é encontrada na forma livre, enquanto cerca de 26% da dose é recuperada na forma conjugada na urina.

O cloridrato de ambroxol é eliminado com uma meia-vida terminal de eliminação de aproximadamente 10 horas. A depuração total está em torno de 660 mL/min, sendo a

depuração renal responsável por cerca de 8% da depuração total. Estima-se que a quantidade da dose excretada na urina após 5 dias representa cerca de 83% da dose total (radioatividade).

Farmacocinética em populações especiais

Em pacientes com disfunção hepática, a eliminação do cloridrato de ambroxol está diminuída, resultando em níveis plasmáticos aumentados em cerca de 1,3 a 2 vezes. Em razão da elevada faixa terapêutica do cloridrato de ambroxol, ajustes da dose não são necessários.

Outros

A idade e o sexo não afetaram a farmacocinética do cloridrato de ambroxol em extensão clinicamente relevante e, portanto não é necessário ajuste do regime posológico. Não se identificou que a alimentação influencie a biodisponibilidade do cloridrato de ambroxol.

4. CONTRAINDICAÇÕES

BRONQTRAT e BRONQTRAT INFANTIL não devem ser administrados a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao cloridrato de ambroxol e a outros componentes da fórmula.

BRONQTRAT e BRONQTRAT INFANTIL são contraindicados para o uso por pacientes com casos de condições hereditárias raras de intolerância a frutose.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Muitos poucos casos de lesões cutâneas graves como síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica (NET) têm sido relatados em associação temporal com a administração de expectorantes como o cloridrato de ambroxol. A maioria pode ser explicada pela gravidade das doenças subjacentes dos pacientes e/ou pela medicação concomitante. Além disso, durante a fase inicial da síndrome de Stevens-Johnson ou NET um paciente pode apresentar sintomas inespecíficos semelhantes ao de gripe como febre, dores no corpo, rinite, tosse e dor de garganta. Pode acontecer que, confundido por estes sintomas inespecíficos semelhantes ao de gripe, seja iniciado tratamento sintomático com uso de medicação para tosse e resfriado.

010715

89

Assim, se ocorrerem novas lesões cutâneas ou nas mucosas, deve-se orientar o paciente a procurar o médico imediatamente e o tratamento com cloridrato de ambroxol deve ser descontinuado por precaução.

Em indicações respiratórias agudas, o médico deve ser procurado se os sintomas não melhorarem, ou se piorarem, durante o tratamento.

No caso de insuficiência renal, BRONQTRAT e BRONQTRAT INFANTIL só podem ser usados após consultar um médico.

Estudos sobre os efeitos sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas não foram realizados. Não há evidências a partir de dados da pós-comercialização sobre efeito na capacidade de dirigir e utilizar máquinas.

BRONQTRAT INFANTIL contém 0,3 mL de sorbitol por dose diária máxima recomendada (15 mL). Pacientes com a condição hereditária rara de intolerância à frutose não devem usar este medicamento. Pode causar também um leve efeito laxativo.

BRONQTRAT INFANTIL somente deve ser administrados a pacientes pediátricos menores de 2 anos de idade sob prescrição médica.

Atenção diabético: o BRONQTRAT contém SACAROSE.

BRONQTRAT INFANTIL NÃO CONTÉM AÇÚCAR, PODENDO SER UTILIZADO POR PACIENTES DIABÉTICOS.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

Gravidez

O cloridrato de ambroxol atravessa a barreira placentária. Estudos não clínicos não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.

A ampla experiência clínica como emprego após a 28ª semana de gravidez não evidenciaram efeitos prejudiciais ao feto.

Mesmo assim devem ser observadas as precauções habituais a respeito do uso de medicamento durante a gravidez. O uso de cloridrato de ambroxol não é recomendado, sobretudo durante o primeiro trimestre.

Lactação

O cloridrato de ambroxol é excretado no leite materno. Embora não sejam esperados efeitos desfavoráveis nas crianças amamentadas, não se recomenda o uso de BRONQTRAT e BRONQTRAT INFANTIL em lactantes.

Fertilidade

Estudos não clínicos não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos sobre a fertilidade. **BRONQTRAT e BRONQTRAT INFANTIL estão classificados na categoria B de risco na gravidez.**

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Desconhecem-se interações prejudiciais de importância clínica com outras medicações.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

BRONQTRAT:

Mantenha em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C), protegido da luz.

BRONQTRAT é um líquido límpido, incolor e pouco viscoso. Possui odor de limão mentolado.

BRONQTRAT INFANTIL:

Mantenha em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C), protegido da luz e da umidade.

BRONQTRAT INFANTIL é um líquido límpido, pouco viscoso e incolor. Possui cheiro (odor) de framboesa.

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

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

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

010716
89

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Utilize a marcação do copo-medida para medir as doses de BRONQTRAT e BRONQTRAT INFANTIL xarope.

BRONQTRAT e BRONQTRAT INFANTIL podem ser administrados com ou sem alimentos.

BRONQTRAT INFANTIL somente deve ser administrados a pacientes pediátricos menores de 2 anos de idade sob prescrição médica.

BRONQTRAT:

Adultos e adolescentes maiores de 12 anos: 5mL por via oral, 3 vezes ao dia.

Este regime é adequado para o tratamento de doenças agudas do trato respiratório e para o tratamento inicial de condições crônicas até 14 dias.

BRONQTRAT INFANTIL:

Crianças abaixo de 2 anos: 2,5 mL - 2 vezes ao dia

Crianças de 2 a 5 anos: 2,5 mL - 3 vezes ao dia

Crianças de 6 a 12 anos: 5mL - 3 vezes ao dia

A dose de BRONQTRAT INFANTIL pode ser calculada à razão de 0,5 mg de ambroxol por quilograma de peso corpóreo, 3 vezes ao dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

BRONQTRAT e BRONQTRAT INFANTIL:

Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): disgeusia (distúrbios do paladar); hipoestesia da faringe; náusea; hipoestesia oral.

Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): vômitos; diarreia; dispepsia; dor abdominal; boca seca.

Reações raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): garganta seca; erupção cutânea, urticária.

Reações com frequência desconhecida (não foi possível calcular a frequência a partir dos dados disponíveis): reação/choque anafilático; hipersensibilidade; edema angioneurótico; prurido.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária-NOTVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notvisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Até o momento desconhecem-se sintomas específicos de superdose em humanos. Com base em superdose accidental e/ou relatos de erros na medicação os sintomas observados consistem dos efeitos adversos conhecidos de BRONQTRAT e BRONQTRAT INFANTIL, nas doses recomendadas e pode ser necessário tratamento sintomático.

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

DIZERES LEGAIS

MS nº 1.3841.0023

Nº do lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

Farm. Responsável: Tales de Vascelos Cortes – CRF-BA 3745

NATULAB LABORATÓRIO S.A

Rua H, Nº 02, Galpão 03 – URBIS II.

CNPJ 02.456.955/0001-83

INDÚSTRIA BRASILEIRA

SAC: (75) 3311-5555

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



010717
g

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.

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	
12/05/2015	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	12/05/2015	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	12/05/2015	
					<p>Itens de bulas</p> <p>Nova Submissão de Bula em acompanhamento a modificação da bula Fama, a qual acrescentou-se Novas apresentações Comerciais, publicada e defendida pelo Advien.</p>	<p>Versões (VP/VPS)</p> <p>Bulas para o paciente (VPS)</p>	<p>Apresentações relacionadas</p> <p>Bronqtral Clonidino de Ambroxol Xarope</p>

[Handwritten signatures and initials]

52

010719

B

2

1

Aminofilina

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Comprimido

100mg

aminofilina

Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999

NOME GENÉRICO:

aminofilina

FORMA FARMACÊUTICA:

Comprimido

APRESENTAÇÃO:

100mg – Caixa contendo 500 comprimidos

USO ADULTO - USO ORAL

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido contém:

aminofilina.....100mg

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

(celulose microcristalina 102, amidoglicolato de sódio, corante cálcio em pó, dióxido de silício, estearato de magnésio).

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Doenças caracterizadas por broncoespasmo, particularmente a asma brônquica ou o broncoespasmo associado com bronquite crônica e enfisema.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Diversos estudos bem controlados demonstraram a eficácia da teofilina/aminofilina na supressão dos sintomas de asma brônquica e de broncoespasmos em adultos e crianças. Uma dose de teofilina seria apropriada só se, terapia preliminar para os pacientes em quem o uso de medicação inalável é difícil, terapia preliminar para os pacientes mais graves e se em pacientes com um regime oral de medicação, e terapia adjuvante para os pacientes cuja asma não é controlada satisfatoriamente com corticosteróides inalados.

A aminofilina é considerada adequada no controle da asma aguda quando associada a agonistas beta2 e corticosteróides entosvasos.

Em pacientes com asma esteroide dependente, a adição de doses terapêuticas de teofilina diminuiu os sintomas, melhorou a tolerância a exercícios físicos, diminuiu a necessidade de inalação de agentes simpatomiméticos e de corticosteróides diários durante a exacerbação em comparação ao placebo, quando ambos foram adicionados ao regime de tratamento crônico com esteróides.

A teofilina foi utilizada para melhorar a função respiratória em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. Os resultados variam por experimentação. A maioria dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica beneficiam-se de manutenção diária de teofilina em combinação com agonistas beta2 e anticolinérgicos.

Uma dose de teofilina é suficiente para manter a concentração sérica de 8 a 12mg/mL (ou menor em alguns pacientes), oferecendo maior broncodilatação e algum alívio da fadiga do diafragma. Outros estudos, no entanto, sugerem que a melhora da capacidade cardiorespiratória só ocorre em concentrações plasmáticas em torno de 17mg/mL.

A teofilina oral (10 miligramas/quilograma/dia) foi benéfica no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica severa durante estudo controlado envolvendo 60 pacientes.

Os resultados demonstram que a teofilina foi eficaz na melhora da função pulmonar relativa à performance muscular.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A aminofilina causa dilatação dos brônquios e dos vasos pulmonares, através do relaxamento da musculatura lisa. Dilata também as artérias coronárias e aumenta o débito cardíaco e a diurese. A aminofilina exerce efeito estimulante sobre o SNC e a musculatura esquelética. Pode ser administrada durante períodos prolongados, por via oral e por inalação.

A aminofilina, um complexo da teofilina com oitodecanamina, libera prontamente a teofilina no organismo. A farmacocinética da teofilina é discutida em broncodilatadores e em drogas antiasma. Alguns estudos sugeriram que a etilendiamina não afeta a farmacocinética da teofilina após administração oral.

A teofilina é absorvida rápida e completamente das preparações líquidas e dos comprimidos, mas sua absorção pode ser diminuída quando ingerida com alimento e este pode também afetar o afastamento da teofilina. As concentrações séricas de pico da teofilina ocorrem 1 a 2 horas após a ingestão de preparações líquidas ou de comprimidos e, geralmente, aproximadamente 4 horas após, quando ingerido com alimento.

A teofilina metabolizada no fígado resulta nos metabólitos: ácido 1,3-dimetilurico e ácido 1-metilurico, através do 1-metilxantina intermediária e 3-metilxantina. A demetilação resulta na 3-metilxantina e possivelmente a 1-metilxantina, catalisada pela isoenzima CYP1A2 do citocromo P450; a hidroxilação no ácido 1-metilurico é catalisado por CYP2E1 e por CYP3A3. Os metabólitos são excretados na urina. Nos adultos, aproximadamente 10% de uma dose de teofilina é excretada inalterada na urina, mas nos neonatos em torno de 50% é excretada inalterada e uma proporção grande excretada como caféina. As diferenças individuais devem ser consideradas no teste do metabolismo hepático da teofilina resultam em variações grandes nas concentrações séricas e na meta-



vida. O metabolismo hepático é afetado mais por fatores tais como: a idade, fumante, doença, dieta e interações da droga. A meia-vida sérica da teofilina em um adulto normal é de cerca de 8 a 12 horas, nos fumantes é de 6 a 12 horas, nos crianças é de 4 a 5 horas e nos neonatos e em prematuros é de 10 a 45 horas. A meia-vida sérica da teofilina pode ser aumentada nos pacientes idosos e nos pacientes cardíacos ou com doenças hepáticas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Constituir ativa, ulcera péptica, hipersensibilidade conhecida à aminofilina ou teofilina ou a qualquer outro componente da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gravidez e lactação: a teofilina atravessa a placenta e passa para o leite materno, portanto não é recomendado seu uso durante a gravidez e a lactação.

Se deve ser administrada a gestantes ou lactantes se o médico julgar que os benefícios potenciais ultrapassem os possíveis riscos.

Aminofilina enquadra-se na categoria C de risco na gravidez.

O uso deste medicamento em fumantes pode requerer ajustes na dose.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Adrenocorticoídes, glicocorticoídes e mineralocorticoídes: o uso simultâneo com a aminofilina e injeção de cloreto de sódio pode resultar em hipernatremia.

Fenitoína, primidona ou rifampicinas: o uso simultâneo pode estimular o metabolismo hepático, aumentando a depuração da teofilina. O uso simultâneo da fenitoína com as xantinas pode inibir a absorção da teofilina, resultando em concentrações séricas menores de teofilina; as concentrações séricas dessas substâncias devem ser determinadas durante a terapia, podendo ser necessários ajustes na posologia, tanto da fenitoína como da teofilina.

Beclabutoletores: o uso simultâneo pode resultar em inibição mútua dos efeitos terapêuticos; além disso, pode haver diminuição da depuração da teofilina, especialmente em fumantes.

Cimetidina, cimetromidina, ranitidina ou trocandamincina: o uso simultâneo com as xantinas pode diminuir a depuração hepática da teofilina, resultando em concentrações séricas aumentadas de teofilina e/ou toxicidade.

Fumo: a cessação do hábito de fumar pode aumentar os efeitos terapêuticos das xantinas, diminuindo o metabolismo e consequentemente, aumentar a concentração sérica; a normalização da farmacocinética da teofilina pode demorar de 3 meses a 2 anos para ocorrer, podendo ser necessários ajustes da posologia. O uso das xantinas em fumantes resulta em depuração aumentada da teofilina e concentrações séricas diminuídas de teofilina, sendo que os fumantes podem requerer uma posologia 50 a 100% maior.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A aminofilina comprimido deve ser conservada em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz e umidade.

Aspectos físicos: blister de alumínio plástico incolor contendo 20 comprimidos.

Características organolépticas: comprimido marrom com manchas uniformemente distribuídas, circular e liso.

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

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos de aminofilina devem ser administrados oralmente.

A posologia é determinada de acordo com a severidade da doença, a idade, a existência de outras afecções e a resposta do paciente.

Uso adulto

Para o tratamento prolongado da asma brônquica e do broncoespasmo, associado com bronquite crônica e enfisema: 1 a 2 comprimidos de 100mg ou 1 comprimido de 200mg, 2 a 3 vezes ao dia, após as refeições.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A aminofilina comprimido pode, eventualmente, provocar algumas reações desagradáveis, dentre as quais as mais comuns são os distúrbios gastrointestinalis como náuseas e vômitos.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Para controlar os sintomas tóxicos em caso de excesso posológico por via oral, interrompa o medicamento. Não há antídoto específico. Lavagem gástrica ou medicação emélica podem ser úteis. Evite administrar drogas simpatomiméticas. Utilize fluidos intravenosos, oxigênio e outras medidas de apoio para prevenir a hipotensão e controlar a desidratação. O estímulo do SNC pode responder a bulbiticos de curta ação. Deve-se controlar os níveis séricos até que fiquem inferiores a 20mg/mL.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 723 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS: 1.1343.0165

Farm. Resp.: Dr. Renato Silva

CRF MG: 10.042

HIPOLABOR FARMACÉUTICA Ltda

Rod BR 302 - Km 12,3 Borges/Sobauá - MG

CEP: 34.735-010

SAC 0800 031 1133

CNPJ: 19.570.720/0001-10

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Rev.02

010720
89

[Handwritten signatures and marks]



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 (V/VFS)	Apresentações relacionadas
NA	NA - objeto de pleito desta notificação eletrônica	Inclusão inicial de Texto de Bula RDC 60/12					Atualização do texto de bula conforme alterações dispostas na Resolução RDC Nº 47, de 14 de Setembro de 2009.	VFS	100mg - Caixa contendo 300 comprimidos.

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

amoxicilina + clavulanato de potássio

Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

amoxicilina 500 mg + clavulanato de potássio 125 mg. Embalagem contendo 12, 14, 18 ou 21 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 12 ANOS)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 500 mg + 125 mg contém:

amoxicilina (na forma de amoxicilina tri-hidratada)..... 500 mg
ácido clavulânico (na forma de clavulanato de potássio)..... 125 mg
excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido

(dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, amido glicolato de sódio, celulose microcristalina, citrato de trietil, hipromelose, talco, etilcelulose, dióxido de titânio).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O amoxicilina + clavulanato de potássio, deve ser utilizado de acordo com as diretrizes locais para prescrição de antibióticos e dados de sensibilidade.

O amoxicilina + clavulanato de potássio é indicado para tratamento das infecções bacterianas causadas por germes sensíveis aos componentes da fórmula.

O amoxicilina + clavulanato de potássio, bactericida que atua contra ampla gama de microrganismos, é efetivo nas seguintes condições:

- infecções do trato respiratório superior (inclusive ouvido, nariz e garganta), como amigdalite, sinusite e otite média;
- infecções do trato respiratório inferior, como bronquite aguda e crônica, pneumonia lobar e broncopneumonia;
- infecções do trato geniturinário, como cistite, uretrite e pielonefrites;
- infecções da pele e tecidos moles, como furúnculos, abscessos, celulite e ferimentos infectados;
- infecções de ossos e articulações, como osteomielite;
- outras infecções, como aborto séptico, sepsis puerperal e sepsis intra-abdominal.

A sensibilidade ao amoxicilina + clavulanato de potássio irá variar com a região e com o tempo. Sempre que disponíveis, dados de sensibilidade locais devem ser consultados. Sempre que necessário, amostragem microbiológica e testes de sensibilidade devem ser realizados.

Embora amoxicilina + clavulanato de potássio seja indicado apenas para os processos infecciosos referidos anteriormente, as infecções causadas por germes sensíveis a amoxicilina (ampicilina) também podem ser tratadas com amoxicilina + clavulanato de potássio, devido a presença da amoxicilina em sua fórmula.

Assim, as infecções mistas causadas por microrganismos sensíveis a amoxicilina e por microrganismos produtores de betalactamase sensíveis a amoxicilina + clavulanato de potássio não devem exigir a adição de outro antibiótico.

amoxicilina 500 mg + clavulanato de potássio 125 mg - VPS04

amoxicilina + clavulanato de potássio

Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.

**Comprimidos revestidos
500 + 125 mg**

010722
89









2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dados recentes indicam que as taxas de sucesso clínico para a amoxicilina/clavulanato de potássio no tratamento da infecção do trato respiratório e otite média aguda (OMA) são mantidas ~ 90%. A amoxicilina / clavulanato de potássio é, portanto, um tratamento de grande valia para as infecções do trato respiratório, em especial porque o médico muitas vezes não é capaz de determinar o patógeno causador subjacente, e nestes casos faz-se necessária a terapia empírica. (White AR, Kaye C, et al. Augmentin® (amoxicillin/clavulanate) in the treatment of community-acquired respiratory tract infection: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2004; 53, Suppl. S1, i3-i20).

Em um estudo duplo-cego envolvendo 324 pacientes com evidência clínica de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) ou uma exacerbação aguda da bronquite crônica, que foram randomizados para receberem tratamento de 10 dias com amoxicilina / clavulanato de potássio 875/125 mg duas vezes ao dia ou amoxicilina / ácido clavulânico 500/125 mg três vezes ao dia. No final da terapia, as taxas de sucesso clínico foram de 92,4% para o regime de duas vezes por dia e 94,2% para o de três vezes ao dia. (Belgus AA, Rodriguez-Gomez G, et al. Efficacy of twice-daily amoxycillin/clavulanate in lower respiratory tract infections. *Int J Clin Pract*. 1999; 53(5):325-30.)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Código ATC *J01CR02*

Mecanismo de ação

Amoxicilina + clavulanato de potássio é um antibiótico de amplo espectro que possui a propriedade de atuar contra microorganismos gram-positivos e gram-negativos, produtores ou não de betalactamases.

A amoxicilina é uma penicilina semissintética com amplo espectro de ação e deriva do núcleo básico da penicilina, o ácido 6-aminopenicilânico. O ácido clavulânico é uma substância produzida pela fermentação do *Streptomyces clavuligerus*, que possui a propriedade especial de inativar de modo irreversível as enzimas betalactamases, permitindo, dessa forma, que os microorganismos se tornem sensíveis à rápida ação bactericida da amoxicilina. Ambos os sais possuem propriedades farmacocinéticas muito equivalentes: os níveis máximos ocorrem 1 hora após a administração oral, têm baixa ligação proteica e podem ser administrados com as refeições porque permanecem estáveis na presença do ácido clorídrico do suco gástrico.

Este medicamento contém como princípios ativos a amoxicilina, quimicamente D(-)-alfa-amino-p-hidroxibenzilpenicilina, e o clavulanato de potássio, sal potássico do ácido clavulânico.

O ácido clavulânico é um betalactâmico estruturalmente relacionado às penicilinas que possui a capacidade de inativar uma gama de enzimas betalactamases comumente encontradas em microorganismos resistentes às penicilinas e às cefalosporinas. Tem, em particular, boa atividade contra o plasmídeo mediador das betalactamase, clinicamente importante para a transferência de resistência à droga.

A formulação da amoxicilina com o ácido clavulânico protege a amoxicilina da degradação das enzimas betalactamases e estende de forma efetiva o espectro antibiótico desse fármaco por abranger muitas bactérias normalmente resistentes a esse e a outros antibióticos betalactâmicos. Assim, amoxicilina + clavulanato de potássio possui a propriedade única de antibiótico de amplo espectro e de inibidor de betalactamases

A amoxicilina é um antibiótico com largo espectro de atividade bactericida contra muitos microorganismos gram-positivos e gram-negativos

amoxicilina 500 mg + clavulanato de potássio 125 mg - VPS04

É, todavia, suscetível à degradação por betalactamases; portanto, seu espectro de atividade não inclui os organismos que produzem essas enzimas

Efeitos farmacodinâmicos:

Na lista abaixo, os microorganismos foram categorizados de acordo com a sensibilidade *in vitro* a amoxicilina/clavulanato.

Espécies comumente sensíveis

Bactérias gram-positivas:

- **Aeróbias:** *Staphylococcus aureus* (sensível a meticilina)*, *Staphylococcus saprophyticus* (sensível a meticilina), *Staphylococcus coagulase-negativo* (sensível a meticilina), *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes***†, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Streptococcus agalactiae***†, *Streptococcus spp.* (outros β -hemolíticos)**†.
- **Anaeróbias:** *Clostridium sp.*, *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus micros*, *Peptostreptococcus spp.*

Bactérias gram-negativas

- **aeróbias:** *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae**, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemobacter pylori*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Vibrio cholerae*, *Pasteurella multocida*.
- **anaeróbias:** *Bacteroides spp.* (inclusive *B. fragilis*), *Campylobacter spp.*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium spp.* (inclusive *F. nucleatum*), *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.*

Outras: *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira interrogans*, *Treponema pallidum*.

Espécies que a resistência adquirida pode se tornar um problema:

Bactérias gram-negativas:

Aeróbias: *Escherichia coli**, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae**, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*

Bactérias gram-positiva

Aeróbias: *Corynebacterium sp.*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae***†, *Streptococcus do grupo Viridans*.

Organismos inerentemente resistentes

Bactérias gram-negativas:

Aeróbias: *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter spp.*, *Hafnia alvei*, *Legionella pneumophila*, *Morganella morganii*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Serratia spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Yersinia enterocolitica*

Outras: *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia spp.*, *Coxiella burnetii*, *Arcobacterium spp.*

* a eficácia clínica de amoxicilina-ácido clavulânico foi demonstrada em estudos clínicos
† microorganismos que não produzem betalactamase. Se um microorganismo isolado é sensível a amoxicilina / clavulanato de potássio, considerado sensível a amoxicilina + clavulanato de potássio.

amoxicilina 500 mg + clavulanato de potássio 125 mg - VPS04

010723
49

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Os dois componentes, de amoxicilina-clavulanato de potássio, amoxicilina e ácido clavulânico são totalmente dissociados em solução aquosa em pH fisiológico. Ambos os componentes são rapidamente e bem absorvidos por administração via oral. Absorção de amoxicilina-clavulanato é otimizada quando tomado no início de uma refeição. As concentrações séricas da amoxicilina alcançadas com o uso de amoxicilina + clavulanato de potássio são similares às produzidas pela administração de dosagens equivalentes e isoladas desse fármaco. A meia-vida da amoxicilina após a administração de amoxicilina + clavulanato de potássio é de 1,3 hora e a do ácido clavulânico de 1,0 hora.

São apresentados na tabela abaixo, os resultados farmacocinéticos de dois estudos separados, em que a amoxicilina-clavulanato de potássio 250/125 (375) ou 2 x 250/125 e 500/125 (625) mg em comprimidos (em comparação com os dois ativos dados separadamente) foram administrados em jejum.

Média dos parâmetros farmacocinéticos						
Ativo	Dose (mg)	C _{max} (mg/L)	T _{max} (h)	AUC (mg.h/L)	T _{1/2} (h)	
amoxicilina						
amoxicilina - clavulanato 250/125 mg	250	3,7	1,1	10,9	1,0	
amoxicilina - cefotilamilo 250/125 mg x 2	500	5,8	1,5	20,9	1,3	
Amoxicilina- cefotilamilo 500/125 mg	500	6,5	1,5	23,2	1,3	
amoxicilina 500 mg	500	6,5	1,3	19,5	1,1	
clavulanato						
Amoxicilina- clavulanato 250/125 mg	125	2,2	1,2	6,2	1,2	
Amoxicilina- cefotilamilo 500/125 mg	125	2,8	1,3	7,3	0,8	
ácido clavulânico 125 mg	125	3,4	0,9	7,8	0,7	
Amoxicilina- clavulanato 250/125 mg x 2	250	4,1	1,3	11,8	1,0	

As concentrações séricas de amoxicilina obtidas com amoxicilina-clavulanato de potássio são semelhantes àquelas produzidas pela administração oral de doses equivalentes de amoxicilina isolada

Distribuição

Estudos de reprodução em animais demonstraram que tanto a amoxicilina quanto o ácido clavulânico penetram na barreira placentária.

No entanto, não foi detectada nenhuma evidência de diminuição da fertilidade ou dano ao feto.

Nenhum dos componentes de amoxicilina + clavulanato de potássio apresenta forte ligação proteica: o percentual de ligação proteica do ácido clavulânico é de aproximadamente 25%, enquanto o da amoxicilina é de 18%.

A amoxicilina, como a maioria das penicilinas pode ser detectada no leite materno. Com relação ao ácido clavulânico, não existem dados disponíveis a esse respeito. Traços de clavulanato também podem ser detectados. Com exceção do risco de sensibilização associado a esta excreção, não são conhecidos efeitos nocivos ao lactente.

Os estudos de reprodução em animais demonstraram que tanto a amoxicilina quanto o ácido clavulânico penetram na barreira placentária.

No entanto, nenhuma evidência de diminuição da fertilidade ou dano ao feto foi detectada.

Não há evidências em estudos animais que os componentes de amoxicilina + clavulanato de potássio se acumulem em algum órgão.

A amoxicilina distribui-se rapidamente nos tecidos e fluidos do corpo, mas não no cérebro e seus fluidos. Os resultados de experimentos que envolveram a administração do ácido clavulânico em animais sugerem que essa substância, do mesmo modo que a amoxicilina, é bem distribuída pelos tecidos corporais.

Metabolismo

A amoxicilina é parcialmente excretada na urina na forma de ácido penicilínico em quantidades equivalentes a 10-25% da dose inicial. O ácido clavulânico é amplamente metabolizado em 2,5 -- diidro-4-(2-hidroxiacetil)-5-oxo-1H-pirrol-3-ácido carboxílico e 1-amino-4-hidroxi-butan-2-ona sendo eliminado na urina e fezes.

Eliminação

Como com outras penicilinas, a principal via de eliminação da amoxicilina é através dos rins, enquanto que para clavulanato os mecanismos de eliminação são renal e não renal.

Aproximadamente 60% a 70% de amoxicilina e 40% a 65% de ácido clavulânico são excretados sem modificações na urina durante as primeiras 6 horas após a administração de dose única de um comprimido de 500 mg ou de 10 mL de suspensão oral de 250 mg de amoxicilina + clavulanato de potássio.

O uso concomitante de probenecida retarda a excreção de amoxicilina, mas não a excreção renal de ácido clavulânico (ver Interações Medicamentosas)

4. CONTRAINDICAÇÕES

Amoxicilina + clavulanato de potássio é contraindicado para pacientes com história de reações alérgicas, hipersensibilidade a penicilinas e distúrbio hepática/féptica associadas a este medicamento ou a outras penicilinas. Deve-se dar atenção à possível sensibilidade cruzada com outros antibióticos betalactâmicos, como as cefalosporinas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de iniciar o tratamento com **amoxicilina + clavulanato de potássio**, deve-se fazer uma pesquisa cuidadosa sobre as reações prévias de hipersensibilidade a penicilinas e cefalosporinas ou a outros alérgenos.

Há relatos de reações de hipersensibilidade (anafilatoxides) graves e ocasionalmente fatais em pacientes que recebem tratamento com derivados penicilínicos (ver Contraindicações). Essas reações ocorrem, mais provavelmente, em indivíduos com história de hipersensibilidade à penicilina e/ou a múltiplos alérgenos. Caso haja reação alérgica, recomenda-se descontinuar imediatamente o uso de **amoxicilina + clavulanato de potássio** e instituir uma terapia

amoxicilina 500 mg + clavulanato de potássio 125 mg - VPS04

(Handwritten signatures and initials)

010725
EG



adequada. As reações anafilatóides graves requerem tratamento de emergência com epinefrina. Se necessário, pode-se também instituir oxigênio, esteróides intravenosos e assistência respiratória, inclusive intubação.

Deve-se evitar o uso de **amoxicilina + clavulanato de potássio** em pacientes sob suspeita de mononucleose, uma vez que a ocorrência de *rash*, cutâneo de aspecto morbiliforme tem sido associada à amoxicilina.

O uso prolongado também pode, ocasionalmente, resultar em crescimento excessivo de organismos não sensíveis

Foi relatada colite pseudomembranosa com o uso de antibióticos, que pode ter gravidade variada entre leve e risco à vida. Portanto, é importante considerar o diagnóstico de doentes que desenvolvam diarreia durante ou após o uso de antibióticos. Se ocorrer diarreia prolongada ou significativa, ou o paciente sentir cólicas abdominais, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e a condição do paciente investigada.

Houve relatos raros de prolongamento anormal do tempo de protrombina (aumento da razão normalizada internacional, INR) em alguns pacientes que receberam tratamento com amoxicilina + clavulanato de potássio e anticoagulantes orais. Deve-se fazer o monitoramento apropriado quando anticoagulantes forem prescritos para uso concomitante.

Podem ser necessários ajustes de dose de anticoagulantes orais para manter o nível desejado de anticoagulação.

Observaram-se mudanças da função hepática em alguns pacientes sob tratamento com amoxicilina + clavulanato de potássio. A importância clínica dessas mudanças é incerta, mas amoxicilina + clavulanato de potássio deve ser usado com cautela em pacientes que apresentem evidência de disfunção hepática.

Houve relatos raros de icterícia colestática, que pode ser grave, mas geralmente é reversível. Os sinais e sintomas talvez não se manifestem no período de até seis semanas após a interrupção do tratamento.

Para os pacientes com disfunção renal, deve-se ajustar a dosagem (ver Posologia e Modo de Usar)

Nos pacientes que apresentaram redução do volume de produção de urina, muito raramente se observou cristalúria, que ocorreu, sobretudo com terapia parenteral. Durante a administração de altas doses de **amoxicilina + clavulanato de potássio**, deve-se manter ingestão adequada de líquidos, assim como eliminação normal de urina, a fim de minimizar a possibilidade de cristalúria.

A insuficiência renal não retarda a excreção do clavulanato de potássio nem da amoxicilina. Contudo, para os pacientes com insuficiência renal moderada ou grave, deve-se ajustar a dose de **amoxicilina + clavulanato de potássio** (ver Posologia e Modo de Usar)

Embora amoxicilina + clavulanato de potássio tenha a característica de baixa toxicidade do grupo dos antibióticos penicilínicos, recomenda-se, durante tratamentos prolongados, o acompanhamento periódico das funções orgânicas, inclusive renais, hepáticas e hematopoiéticas.

Deve-se considerar a possibilidade de superinfecções por fungos ou bactérias durante o tratamento. Se ocorrer superinfecção (que usualmente envolve *Pseudomonas* ou *Candida*), recomenda-se descontinuar a droga e/ou instituir terapia apropriada.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

Não se observaram efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

amoxicilina 500 mg + clavulanato de potássio 125 mg - VPSU4

Gravidez e lactação

Gravidez

Estudos sobre reprodução em animais (cumundongos e ratos) nos quais amoxicilina + clavulanato de potássio foi administrado por via oral e parenteral não demonstraram efeitos teratogênicos. Em um único estudo, feito com mulheres que haviam tido parto prematuro com ruptura precoce da bolsa amniótica, relatou-se que o uso profilático de amoxicilina + clavulanato de potássio pode estar associado ao aumento do risco de o neonato apresentar enterocolite necrotizante. Como ocorre com todos os medicamentos, deve-se evitar o uso de amoxicilina + clavulanato de potássio na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, a menos que o médico o considere essencial.

Lactação

Amoxicilina + clavulanato de potássio pode ser administrado durante o período de lactação. Com exceção do risco de sensibilidade associado à excreção de pequenas quantidades da droga no leite materno, não existem efeitos nocivos para a criança

Categoria B de risco na gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A probenecida retarda a excreção renal da amoxicilina. Seu uso concomitante com **amoxicilina + clavulanato de potássio** pode resultar em aumento e prolongamento do nível de amoxicilina no sangue, mas não de ácido clavulânico, não sendo, portanto, recomendável.

A administração concomitante de alopurinol e amoxicilina aumenta consideravelmente a incidência de *rash* em comparação ao uso isolado de amoxicilina. Não se sabe se essa potencialização do efeito da amoxicilina se deve ao alopurinol ou à hipericúremia presente nesses casos. Não há dados sobre a administração concomitante de amoxicilina + clavulanato de potássio e alopurinol. Da mesma forma que outros antibióticos, amoxicilina + clavulanato de potássio pode afetar a flora intestinal e assim reduzir a reabsorção de estrógenos. Com isso, se amoxicilina + clavulanato de potássio é usado em combinação com contraceptivos orais, estes podem ter sua eficácia reduzida.

A ingestão de álcool deve ser evitada durante e vários dias após o tratamento com **amoxicilina + clavulanato de potássio**.

Amoxicilina + clavulanato de potássio não deve ser administrado junto com dissulfiram.

Relatou-se prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina em alguns pacientes tratados com amoxicilina + clavulanato de potássio. Assim, este medicamento deve ser usado com cautela nos pacientes sob tratamento com anticoagulantes.

Há, na literatura, raros casos de aumento da INR em pacientes em uso de acenocumarol ou varfarina que recebem um ciclo de tratamento com amoxicilina. Se a coadministração for necessária, o tempo de protrombina e a INR devem ser cuidadosamente monitorados com o início ou interrupção da terapia com **amoxicilina + clavulanato de potássio**.

Em pacientes que receberam micofenolato de mofetila, foi relatada uma redução na concentração do metabólito ativo ácido micofenólico de cerca de 50% após o início do uso de amoxicilina + ácido clavulânico por via oral. A mudança no nível pré-dose pode não representar com precisão alterações na exposição geral ao MPA.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto ao abrigo da umidade e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem do produto.

amoxicilina 500 mg + clavulanato de potássio 125 mg - VPSU4

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.

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

Aspecto físico/características organolépticas

Comprimido revestido de coloração branca a ligeiramente amarelada, oblongo, biconvexo, com gravação GG N6 em uma das faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Para minimizar a potencial intolerância gastrointestinal, recomenda-se administrar o medicamento no início da refeição. Essa forma de administração favorece a absorção de amoxicilina + clavulanato de potássio. O tratamento não deve ser estendido por mais de 14 dias sem reavaliação médica.

Posologia para tratamento de infecções

Tabela posológica de amoxicilina + clavulanato de potássio	
Idade	Dosagem
Adultos e crianças acima de 12 anos*	Comprimidos revestidos 500 mg + 125 mg 1 comprimido três vezes ao dia

* A dose diária usual recomendada é de 25 mg*/kg, divididos de 8 em 8 horas. A posologia deve ser aumentada a critério médico, nos casos de infecções graves, usando-se até 50 mg/kg/dia, divididos, de 8 em 8 horas.

** Cada dose de 25 mg de Clavulim® fornece 20 mg de amoxicilina e 5 mg de ácido clavulânico. Os comprimidos de amoxicilina + clavulanato de potássio não são recomendados para crianças menores de 12 anos.

Posologia para insuficiência renal

Adulto	Insuficiência leve (clearance de creatinina > 30 mL/min)	Insuficiência moderada (clearance de creatinina 10-30 mL/min)	Insuficiência grave (clearance de creatinina < 10 mL/min)
Sem alterações de dosagem	1 comprimido de 500 mg + 125 mg de 12 em 12 horas	Os comprimidos de 500 mg + 125 mg não são recomendados	

Crianças

Insuficiência leve (clearance de creatinina > 30 mL/min)	Insuficiência moderada (clearance de creatinina 10-30 mL/min)	Insuficiência grave (clearance de creatinina < 10 mL/min)
Sem alterações de dosagem	18,75 mg/kg duas vezes ao dia (máximo de 625 mg ao dia)	18,75 mg*/kg em dose única diária (máximo de 625 mg)

Posologia para insuficiência hepática

amoxicilina 500 mg + clavulanato de potássio 125 mg - VPS04

O tratamento deve ser cauteloso, monitore a função hepática em intervalos regulares. Em casos de infecção grave, deve-se aumentar a posologia. No caso de crianças que pesam 40 kg ou mais, deve-se aplicar a posologia para adultos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Usaram-se dados de estudos clínicos feitos com grande número de pacientes para determinar a frequência das reações indesejáveis (de muito comuns a raras). A frequência de todas as outras reações indesejáveis (isto é, aquelas que ocorreram em nível menor que 1/10.000) foi determinada utilizando-se principalmente dados de pós-comercialização e se refere à taxa de relatos, e não à frequência real.

Utilizou-se a seguinte convenção na classificação da frequência das reações: 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) e muito raras (<1/10.000).

Reações muito comuns (≥ 1/10): diarreia (em adultos)

Reações comuns (≥ 1/100 e < 1/10)

- candidíase mucocutânea
- náusea e vômitos (em adultos)*
- diarreia, náusea e vômitos (em crianças)*
- vaginite

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100)

- febre
- dor de cabeça
- indigestão
- aumento moderado de AST e/ou ALT em pacientes tratados com antibióticos betalactâmicos, mas o significado desse achado ainda é desconhecido**
- rash, prurido e urticária

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000)

- leucopenia reversível (inclusive neutropenia) e trombocitopenia
- eritema multiforme

Reações muito raras (<1/10.000)

- agranulocitose reversível e anemia hemolítica, prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina
- edema angioneurótico, anafilaxia, síndrome semelhante à doença do soro e vasculite de hipersensibilidade
- hiperatividade reversível e convulsões (estas podem ocorrer em pacientes com função renal reduzida ou naqueles que tomam altas doses)
- colite associada a antibióticos (entre elas, colite pseudomembranosa e hemorrágica) (ver Advertências e Precauções)
- língua pilosa negra
- hepatite e icterícia colestática (esses eventos foram observados também com outros penicílicos e cefalosporínicos)**
- síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatite exfoliativa bolhosa e exantema pustuloso generalizado agudo
- nefrite intersticial e cristalúria

amoxicilina 500 mg + clavulanato de potássio 125 mg - VPS04

010728
CG

Outras reações adversas

- Ironbocitopenia e púrpura
- ansiedade, insônia e confusão mental (relatos raros)
- glossite

Se ocorrer qualquer reação dermatológica de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado.

* A náusea está comumente associada a altas dosagens orais. Caso reações gastrintestinais se tornem evidentes, é possível minimizá-las administrando-se a dose do produto no início das refeições.

** Houve relatos de eventos hepáticos, predominantemente em homens e idosos, que podem estar associados a tratamentos prolongados. São muito raros os relatos desses eventos em crianças.

Crianças e adultos: alguns sinais e sintomas usualmente ocorrem durante o tratamento ou logo após, mas em certos casos podem não se tornar aparentes até várias semanas depois do término da terapia. São normalmente reversíveis. Os eventos hepáticos podem ser graves, em circunstâncias extremamente raras, houve relatos de mortes. Estes ocorreram quase sempre entre pacientes com doença subjacente grave ou que faziam uso de outros medicamentos com conhecido potencial para provocar efeitos hepáticos indesejáveis.

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

10. SUPERDOSE

É pouco provável que ocorram problemas causados por superdosagem de amoxicilina + clavulanato de potássio. Caso sintomas gastrintestinais e distúrbios do balanço hidroeletrolítico se tornem evidentes, deve-se instituir tratamento sintomático.

A amoxicilina pode ser removida da circulação por hemodiálise. O peso molecular, o grau de ligação proteica e o perfil farmacocinético do ácido clavulânico, em conjunto com informações sobre um paciente com insuficiência renal, sugerem que essa droga também pode ser removida por hemodiálise.

Observou-se cristalinidade causada pelo uso de amoxicilina, que em alguns casos levou à falência renal (ver Advertências e Precauções).

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

INFORMAÇÕES ADICIONAIS

A resistência a muitos dos antibióticos é causada por enzimas bacterianas que os destroem antes que eles possam agir sobre o patógeno.

O clavulanato existente em amoxicilina + clavulanato de potássio antecipa esse mecanismo de defesa bloqueando as enzimas betalactamases e, dessa forma, neutralizando os organismos sensíveis ao rápido efeito bactericida da amoxicilina em concentrações prontamente atingidas no corpo.

Usado isoladamente, o clavulanato apresenta baixa atividade antibacteriana; entretanto, em associação com a amoxicilina, como em amoxicilina + clavulanato de potássio, torna-se um agente antibiótico de amplo espectro e de larga aplicação em hospitais e na clínica geral.

A farmacocinética dos dois componentes de deste medicamento é quase equivalente. O pico dos níveis séricos das duas substâncias ocorre cerca de 1 hora após a administração oral. A absorção de amoxicilina + clavulanato de

amoxicilina 500 mg + clavulanato de potássio 125 mg – VPS14

potássio é favorecida no início da refeição. Tanto o clavulanato quanto a amoxicilina têm baixos níveis de ligação sérica; cerca de 70% permanecem livres no soro. A duplicação da dosagem de amoxicilina + clavulanato de potássio pode aumentar os níveis séricos a valores proporcionalmente mais altos.

INDIZES LEGAIS

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

Reg. M.S.: 1.0047.0457
Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher
CRF-PR nº 17.379

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 05/05/2014

Fabricado por:
Sandoz GmbH
Kundl – Áustria

Registrado e Importado por:

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.
Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87, Cambé-PR
C.N.P.J.: 61.286.647/0001-16
Indústria Brasileira



 **SANDOZ**
a Novartis company



010727
cg

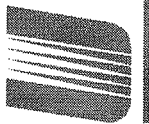
amoxicilina 500 mg + clavulanato de potássio 125 mg – VPS04



Histórico de Alteração da Bula Profissional da Saúde

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	Item de bula	Versões (VP/PPS)	Apresentações relacionadas
05/08/2013	05361813-6	1045Z-GENÉRICO - Indicação de Preço de Bula - RDC 601/2	13/08/2013	068762113-9	GENÉRICO - Alteração de Texto de Bula - RDC 601/2	13/08/2013	Incluiu o medicamento 500 + 125 mg - comprimidos revestido (Cada 37 mg)	VPS01	500 + 125 mg - comprimido revestido
28/01/2014	006723514-1	1045Z-GENÉRICO - Alteração de Preço de Bula - RDC 601/2	29/01/2014	006723514-1	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Preço de Bula - RDC 591/2	28/01/2014	Incluiu Medicamentos / Reaplicar diversas	VPS02	500 + 125 mg - comprimido revestido
01/08/2014	0536578142	1045Z-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Preço de Bula - RDC 601/2	01/08/2014	0632578142	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Preço de Bula - RDC 601/2	01/08/2014	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO: DIZERES LEGAIS	VPS03	500 + 125 mg - comprimido revestido
27/03/2017	.	1045Z-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Preço de Bula - RDC 601/2	19/04/2016	158505916-5	GENÉRICO - Indicação de Nova Apresentação Comercial	22/09/2016	APRESENTAÇÕES	VPS04	500 + 125 mg - comprimido revestido

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.



UNIÃO QUÍMICA

FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

118

Uni Hioscin®
butilbrometo de escopolamina



Comprimido revestido

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimido revestido 10 mg; embalagem contendo 20 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido contém:

butilbrometo de escopolamina 10 mg

Excipientes: lactose, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, celulose microcristalina, dióxido de sílicio, silicato de magnésio (talco), macrogol, copolímero de ácido metacrílico, dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

UNI HIOSCIN é indicado para tratamento dos sintomas de cólicas gastrointestinais (estômago e intestinos), cólicas e movimentos involuntários anormais das vias biliares e cólicas dos órgãos sexuais e urinários.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

UNI HIOSCIN promove alívio rápido e prolongado de dores, cólicas e desconforto abdominal. O seu início de ação no aparelho digestivo ocorre entre 20 e 80 minutos depois de ingerido.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve usar UNI HIOSCIN se tiver miastenia gravis (fraqueza muscular grave); megacólon (dilatação do intestino grosso); alergia a qualquer componente da fórmula. Crianças com diarreia aguda ou persistente não devem usar UNI HIOSCIN.

Este medicamento é **contraindicado para uso por idosos especialmente sensíveis aos efeitos secundários dos antimuscarínicos, como secura da boca e retenção urinária.**

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

Se a dor abdominal forte e de causa desconhecida persistir ou piorar, ou se estiver associada a sintomas como febre, náusea, vômito, alteração nos movimentos e ritmo intestinais, aumento da sensibilidade abdominal, queda da pressão arterial, desmaio, ou presença de sangue nas fezes, você deve procurar um médico imediatamente.

Se você tiver tendência ao glaucoma (aumento da pressão dentro do olho), obstruções intestinais ou urinárias ou aceleração do ritmo do coração, deverá ter cautela adicional no uso de UNI HIOSCIN.

Não há dados disponíveis sobre os efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Fertilidade, Gravidez e Amamentação

Existem poucos dados disponíveis sobre o uso de UNI HIOSCIN em mulheres grávidas.

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

Não há informações suficientes sobre a presença de UNI HIOSCIN no leite materno.

Como medida de precaução, você deve evitar o uso de UNI HIOSCIN durante a gravidez e a amamentação.

Ainda não foi estabelecido o efeito na fertilidade humana.

Interações Medicamentosas

UNI HIOSCIN pode aumentar a ação anticolinérgica (como boca seca, prisão de ventre) de medicamentos antidepressivos (amitriptilina, imipramina, nortriptilina, nortazapina, mianserina), antialérgicos (prometazina, dexclorfeniramina, hidroxizina), antipsicóticos (clozapina, flufenazina, haloperidol).

UNI HIOSCIN®

(butilbrometo de escopolamina)

União Química Farmacêutica Nacional S.A.

comprimido revestido

10 mg

010729

cg

Handwritten signatures and marks at the bottom of the page.

quinidina, amantadina, disipirâmida e outros anticolinérgicos (como tiotropio e ipratrópio, compostos similares à atropina).

O uso ao mesmo tempo de medicamentos que agem de forma contrária a dopamina, como a metoprolamida, pode reduzir a atividade de ambos no aparelho digestivo.

UNI HIOSCIN pode aumentar a ação sobre os batimentos do coração das substâncias beta-adrenérgicas (como salbutamol, fenoterol, salmeterol).

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

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

Evitar calor excessivo (temperatura superior a 40°C); proteger da luz e umidade.

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

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

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

Aspecto físico: comprimido revestido branco, circular, biconvexo, liso, contendo núcleo branco.

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 por via oral os comprimidos revestidos inteiros, com um pouco de líquido.

A não ser que o médico prescreva de maneira diferente, a dose recomendada para adultos e crianças acima de 6 anos é de 1 a 2 comprimidos revestidos (10-20 mg), 3 a 5 vezes ao dia.

Você não deve administrar UNI HIOSCIN de forma contínua ou por períodos prolongados sem que a causa da dor abdominal seja investigada.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

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 EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Continue tomando as próximas doses regularmente no horário habitual. Não duplique a dose na próxima tomada.

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 eventos, em geral, são leves e desaparecem espontaneamente.

– Reações incomuns: reações na pele, urticária - (placas elevadas na pele, geralmente com coceira), prurido (coceira); taquicardia, boca seca, disidrose (alergia na produção de suor).

– Reações raras: retenção urinária (dificuldade para urinar).

– Reações com frequência desconhecida: hipersensibilidade (alergia), *roseola* (vermelhidão na pele), eritema (manchas vermelhas com elevação da pele), reações anafiláticas (reação alérgica grave), dispnéia (falta de ar), choque anafilático (choque alérgico).

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 DESTES MEDICAMENTO?

Você deve procurar auxílio médico imediatamente. Os sintomas de uma dose excessiva com UNI HIOSCIN podem incluir boca seca, problemas de visão, taquicardia e dificuldade para urinar.

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.

Registro MS - I.0497.1231

UNIÃO QUÍMICA FARMACÉUTICA 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 Krenetas - CRF-SP nº 49136

Fabricado na Unidade Fabril:

Trecho I Conjunto 11 Lote 6/12 Polo de Desenvolvimento JK
Brasília – DF CEP: 72549-555 - CNPJ: 60.665.981/0007-03
Indústria Brasileira
SAC 0800 11 1559



010730
9

Ⓟ

Ⓟ

Ⓟ

Ⓟ

Ⓟ

Histórico de Alteração para a Bula

Número do expediente	Nome do Assunto	Data da notificação/petição	Data da aprovação da petição	Itens alterados
Gerado no momento do peticionamento	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	13/09/2013	Não se aplica	Não se aplica (versão inicial)

[Handwritten signatures and initials]

137



OSTEOFIX 200 UI

Carbonato de Cálcio + Colecalciferol (Vitamina D)

FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido.

APRESENTAÇÕES

Carbonato de Cálcio 500mg + Colecalciferol 200UI

Linha Hospitalar: Caixa contendo 50 frascos com 60 comprimidos revestidos.

Carbonato de Cálcio 600mg + Colecalciferol 200UI

Linha Hospitalar: Caixa contendo 50 frascos com 60 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Carbonato de Cálcio 500mg + Colecalciferol 200UI:

Cada comprimido revestido de OSTEOFIX contém:

Carbonato de cálcio (correspondente a 500mg de cálcio elementar).....1250 mg
Colecalciferol (Vitamina D).....200 UI

Excipientes: (povidona, sorbitol, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, lauril sulfato de sódio, advantia prime 599999HA29, dióxido de titânio, azul brilhante laca de alumínio, amarelo laca de alumínio e álcool etílico 96%) q. s. p. 1 comprimido revestido.

Carbonato de Cálcio 600mg + Colecalciferol 200UI:

Cada comprimido revestido de OSTEOFIX contém:

Carbonato de cálcio (correspondente a 600mg de cálcio elementar).....1500 mg
Colecalciferol (Vitamina D).....200 UI

Excipientes: (povidona, sorbitol, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, lauril sulfato de sódio, advantia prime 599999HA29, dióxido de titânio, azul brilhante laca de alumínio, amarelo laca de alumínio e álcool etílico 96%) q. s. p. 1 comprimido revestido.

OSTEOFIX 200 UI

Natulab Laboratório SA.

Comprimido Revestido

Carbonato de cálcio (correspondente a 500mg de cálcio elementar) 1250 mg +

Colecalciferol (Vitamina D3) 200 UI

Carbonato de cálcio (correspondente a 600 mg de cálcio elementar) 1500 mg +

Colecalciferol (Vitamina D3) 200 UI

010732
89

CONCENTRAÇÃO DOS PRINCÍPIOS ATIVOS

Componentes do Osteofix 1250mg + 200UI	2 comprimidos/dia	3 comprimidos/dia	Componentes do Osteofix 1500mg + 200UI	2 comprimidos/dia
Colecalciferol	400 UI (200% da IDR*)	600 UI (300% da IDR*)	Colecalciferol	400 UI (200% da IDR*)
Cálcio	1000 mg (100% da IDR*)	1500 mg (150% da IDR*)	Cálcio	1200 mg (120% da IDR*)

*IDR - Ingestão Diária Recomendada, conforme a RDC 269/05.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

OSTEOFIX 200 UI é um Suplemento Vitamínico/Mineral que deve ser utilizado como complemento das necessidades orgânicas de cálcio e vitamina D e por pacientes que apresentam deficiência destes componentes no organismo.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O cálcio é um eletrólito essencial para a integridade funcional dos sistemas nervoso muscular e esquelético. O esqueleto contém 99% do total de cálcio corporal. O cálcio do esqueleto está em constante troca com o cálcio plasmático. Uma vez que as funções metabólicas do cálcio são essenciais para a vida, quando existe algum distúrbio no balanço de cálcio, devido à deficiência na dieta ou de outras causas, podem ser utilizadas as reservas de cálcio presentes nos ossos para atender as necessidades mais vitais do organismo. Portanto, a mineralização normal dos ossos depende da quantidade total de cálcio no organismo. As perturbações do metabolismo do cálcio estão intimamente ligadas às alterações do tecido ósseo.

Assim, pode-se distinguir: raquitismo primário, osteomalácia nutricional (raquitismo), mal absorção intestinal, diarréia grave intratável, osteoporose e hipoparatiroidismo. Em cada uma dessas condições observam-se alterações dos níveis plasmático de cálcio, da estrutura e do metabolismo ósseo, bem como repercussões funcionais de vários sistemas.

Aproximadamente 1/5 a 1/3 da dose de cálcio administrada por via oral é absorvida no intestino, dependendo da presença de, por exemplo, fatores dietéticos, pH e presença de vitamina D. A absorção de cálcio está aumentada na presença da deficiência de cálcio ou quando o paciente está sob dieta de baixo conteúdo de cálcio. A excreção ocorre principalmente nas fezes e, em menor grau, na urina. O cálcio atravessa a placenta e também é excretado no leite materno.

A vitamina D auxilia na absorção de cálcio pelos ossos. Se não há uma exposição regular ao sol ou se a alimentação é deficitária em vitamina D, poderá não ocorrer uma absorção regular de cálcio. Portanto, nestes casos, é recomendável a suplementação alimentar com Vitamina D. A Vitamina D é hidroxilada no corpo humano obtendo-se o 1,25 - dihidroxicolecalciferol, ou calcitriol, a forma mais ativa da Vitamina D. O calcitriol, que é importante na regulação da absorção de cálcio no intestino, é produzido nos rins e, durante a gravidez, na unidade fetoplacentária.

3. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida aos componentes da formulação. Este medicamento é contraindicado para pacientes com hipercalcemia, insuficiência renal grave, sarcoidose e hipercalcúria grave. De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este produto apresenta categoria de risco C. Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas.

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

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Na hipercalcúria leve, bem como na insuficiência renal crônica, ou quando há propensão à formação de cálculos renais, deve-se realizar monitorização da excreção urinária de cálcio e, se necessário, a dose deve ser reduzida ou o tratamento interrompido.

Em pacientes com aclorúria ou hipoclorúria, a absorção de cálcio pode ser reduzida, a menos que este seja administrado durante as refeições. A vitamina D não deve ser administrada em pacientes com hipercalcemia e deve ser administrada com cautela em crianças (devido a maior sensibilidade aos seus efeitos), em pacientes com insuficiência renal ou cálculos, ou em pacientes com doença cardíaca, que

apresentam maior risco de dano ao órgão caso ocorra hipercalcemia. As concentrações plasmáticas de fosfato devem ser controladas durante o tratamento com vitamina D, visando reduzir o risco de calcificação ectópica. Recomenda-se a monitorização regular da concentração de cálcio em pacientes recebendo doses farmacológicas da vitamina D, especialmente no início do tratamento e caso surjam sintomas sugestivos de toxicidade.

Em caso de hipersensibilidade ao produto, recomenda-se descontinuar o uso e consultar o médico.

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este produto apresenta categoria de risco C. Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas.

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

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração concomitante com medicamentos que contenham ferro, etidronato, fenitoína ou tetraciclina deve ser evitada, pois a absorção dos mesmos é prejudicada.

Nestes casos, os medicamentos devem ser ingeridos obedecendo-se um intervalo de tempo de pelo menos 2 -3 horas. A absorção intestinal de cálcio também pode ser reduzida pela ingestão simultânea de certos alimentos (espinafre, ruibarbo, farelo de trigo e outros cereais). O uso excessivo e prolongado de suplementos de cálcio com leite ou derivados deve ser evitado. O consumo excessivo de álcool, caféina ou tabaco pode reduzir a quantidade de cálcio absorvida.

Em pacientes digitalizados, altas doses de cálcio podem aumentar o risco de arritmias cardíacas.

Diuréticos tiazídicos aumentam o risco de hipercalcemia (excesso dos níveis de cálcio no sangue) se administrados juntamente com a vitamina D e com o cálcio. Nestes casos, aconselha-se o controle das concentrações de cálcio no sangue. Alguns anti-epilépticos (exemplos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e primidona) podem aumentar a necessidade de vitamina D.

INTERFERÊNCIA EM EXAMES

Não se conhecem interações do produto em exames laboratoriais. Desta forma, sugere-se interromper o uso do produto alguns dias antes de realizar exames.

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente (15° a 30°C). Proteger da umidade.

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

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

OSTEOFIX 200 UI é apresentado na forma de comprimido revestido. Trata-se de um comprimido oblongo, cor verde e odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Após aberto, válido por 30 dias.

7. POSOLOGIA E MODO DE USAR

OSTEOFIX 500MG DE CÁLCIO ELEMENTAR - Ingerir 2 a 3 comprimidos ao dia (uso adulto), durante as refeições ou conforme orientação médica.

OSTEOFIX 600MG DE CÁLCIO ELEMENTAR - Ingerir 2 comprimidos ao dia (uso adulto), durante as refeições ou conforme orientação médica.

Doses maiores devem ser ingeridas de acordo com a prescrição do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto, ou mastigado.

8. REAÇÕES ADVERSAS

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): distúrbios gastrointestinais leves e o uso prolongado de cálcio em pacientes idosos pode provocar constipação intestinal.

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

9. SUPERDOSE

O consumo de altas doses provoca alguns sintomas: reações gastrointestinais (somente em pacientes que recebem altas doses de vitamina D), sinais e sintomas de

hipercalcemia, diminuição do apetite, náusea, vômito, constipação, dor abdominal, fraqueza muscular, poliúria (urinar com frequência), sede, sonolência e confusão. Em casos severos, coma ou arritmias cardíacas.

Tratamento: Interrupção do medicamento e procurar orientação médica. Na hipercalcemia severa, instituir infusão de solução de cloreto de sódio, diurese forçada e fosfato oral.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.3841.0029

Farm. Responsável: Tales Vasconcelos de Cortes - CRF/BA nº3745

NATULAB LABORATÓRIO SA

Rua H, nº2, Galpão 03 - Urbis II

Santo Antônio de Jesus - Bahia - CEP - 44.574-150

CNPJ 02.456.955/0001-83

INDÚSTRIA BRASILEIRA

SAC: (75) 3311 5555

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 18/01/2016.

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



(Handwritten signatures and initials)

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 bulas21	Veículos (VP/VS)	Apresentações relacionadas	
29/08/2015	0770243154	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	29/08/2015	0770243154	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	29/08/2015	1º submissão no balcão eletrônico	Bulas para o Paciente (VPS)	Oxifenit 200 UI Comprimido revestido	
18/01/2016	1172161168	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 69/1289/12	18/01/2016	1172161168	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	18/01/2016	Apresentação Tabula de IDR	Bulas para o Paciente (VPS)	Oxifenit 200 UI Comprimido revestido	



**candesartana cilexetila +
hidroclorotiazida**

**candesartana cilexetila +
hidroclorotiazida**

Bula do Profissional

Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.

Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.

comprimido

Comprimido - 16mg + 12,5mg

16mg + 12,5mg

[Handwritten signatures and initials]

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

candesartana cilexetila + hidroclorotiazida

Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

candesartana cilexetila + hidroclorotiazida comprimidos 16 mg + 12,5 mg. Embalagem contendo 30 comprimidos.

**USO ORAL
USO ADULTO**

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 16 mg + 12,5 mg contém:

candesartana cilexetila.....16 mg
hidroclorotiazida.....12,5 mg
excipientes q.s.p.....1 comprimido
(lactose monoidratada, amido, povidona, carragenina, croscarmellose sódica e estearato de magnésio, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro amarelo).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A candesartana cilexetila + hidroclorotiazida é indicada para o tratamento da hipertensão arterial, quando a monoterapia não é suficientemente eficaz.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

No estudo SCOPE (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly - Estudo em Cognição e Prognóstico em Idosos), os efeitos do tratamento anti-hipertensivo com candesartana cilexetila na morbidade e mortalidade cardiovascular, função cognitiva e na qualidade de vida foram avaliados em 4.937 pacientes idosos (70 - 89 anos) com hipertensão (Pressão Arterial Sistólica (PAS) 160-179 mmHg e/ou Pressão Arterial Diastólica (PAD) 90-99 mmHg). A tabela a seguir mostra os resultados do estudo para o desfecho primário (eventos cardiovasculares (CV) importantes) e seus componentes. Ambos os regimes de tratamento reduziram eficazmente a pressão arterial sistólica e diastólica e foram geralmente bem tolerados. A função cognitiva e a qualidade de vida foram mantidas de maneira apropriada em ambos os braços do tratamento.

	Nº de pacientes que manifestaram um evento CV pela primeira vez		
	candesartana (N=2.477)	cilexetila* (N=2.460)	Risco relativo (IC 95%) P
Eventos CV importantes	242	268	0,89 (0,75-1,06) 0,19
- Mortalidade CV	145	152	0,95 (0,75-1,19) 0,63
- AVC não fatal	68	93	0,72 (0,53-0,99) 0,04
- Infarto do miocárdio não-fatal	54	47	1,14 (0,77-1,68) 0,52

*Qualquer tratamento anti-hipertensivo prévio foi padronizado para hidroclorotiazida 12,5 mg, uma vez ao dia, antes da randomização. Outro tratamento anti-hipertensivo foi adicionado à medicação do estudo duplo-cego (candesartana cilexetila 8-16 mg ou placebo correspondente, uma vez ao dia) se a PAS se mantivesse ≥

candesartana cilexetila + hidroclorotiazida 16+12,5mg - VPS03

160 mmHg e/ou PAD ≥ 90 mmHg. Tal tratamento adicional foi administrado em 49% e 66% dos pacientes nos grupos de candesartana cilexetila e do grupo controle, respectivamente.

Estudos clínicos de grande porte mostraram que o tratamento prolongado com hidroclorotiazida reduz o risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares.

Em um estudo duplo-cego randomizado, candesartana cilexetila + hidroclorotiazida 16/12,5 mg, uma vez ao dia, reduziu a pressão arterial e controlou um maior número de pacientes de maneira mais significativa do que uma combinação fixa semelhante contendo losartana 50 mg e hidroclorotiazida 12,5 mg. Nos estudos duplo-cegos, randomizados, a incidência de eventos adversos, especialmente tosse, foi menor durante o tratamento com candesartana cilexetila + hidroclorotiazida do que durante o tratamento com associações de inibidores da ECA e hidroclorotiazida.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A angiotensina II é o hormônio vasotônico primário do sistema renina-angiotensina-aldosterona e exerce um papel significativamente fisiopatológico da hipertensão e outros distúrbios cardiovasculares. Também exerce um importante papel na patogênese de hipertrofia de órgãos e lesões de órgãos alvo. Os principais efeitos fisiológicos da angiotensina II, como a vasoconstrição, estimulação da aldosterona, regulação da homeostase hídrico-eletrólítica e a estimulação do crescimento celular, são mediados via receptor tipo 1 (AT1).

A candesartana cilexetila é um pró-fármaco, sendo rapidamente convertido ao fármaco ativo, candesartana, por hidrólise de éster, durante a absorção no trato gastrointestinal. A candesartana é um antagonista do receptor da angiotensina II, seletivo para receptores AT1, com forte ligação e lenta dissociação dos mesmos. Não tem atividade agonista.

A candesartana não inibe a enzima conversora de angiotensina (ECA) ou outros sistemas enzimáticos normalmente associados ao uso de inibidores da ECA. Uma vez que não há efeitos na degradação de cininas, ou no metabolismo de outras substâncias, como a substância P, é improvável que os antagonistas dos receptores da angiotensina II sejam associados com tosse. Em estudos clínicos controlados, que compararam a candesartana cilexetila com inibidores da ECA, a incidência de tosse foi menor nos pacientes que receberam candesartana cilexetila. A candesartana não se liga ou bloqueia outros receptores hormonais ou canais de íons conhecidos por serem importantes na regulação cardiovascular. O antagonismo dos receptores AT1 resulta em aumento relacionado à dosagem níveis plasmáticos de renina, angiotensina I e angiotensina II, e em uma diminuição na concentração plasmática de aldosterona.

A hidroclorotiazida inibe a reabsorção ativa de sódio, principalmente nos túbulos renais distais, e promove a excreção de sódio, cloroeto e água. A excreção renal de potássio e magnésio aumenta de maneira dose dependente, enquanto o cálcio é reabsorvido em maior extensão. A hidroclorotiazida diminui o volume plasmático e o fluido extracelular e reduz o débito cardíaco e a pressão sanguínea. Durante tratamento prolongado, a diminuição da resistência periférica contribui para a redução da pressão sanguínea.

A candesartana e a hidroclorotiazida têm efeitos anti-hipertensivos aditivos.

Em pacientes hipertensos, **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** causa uma redução eficaz e prolongada da pressão arterial, sem refletir um aumento na frequência cardíaca. Não há indícios de hipotensão grave ou exagerada com a primeira dose, ou de efeito rebote após a interrupção do tratamento. **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** é igualmente eficaz nos pacientes, independentemente da idade e do sexo.

Propriedades Farmacocinéticas

- Absorção e distribuição

candesartana cilexetila + hidroclorotiazida 16+12,5mg - VPS03

- candesartana cilexetila

Após a administração oral, a candesartana cilexetila é convertida para o fármaco ativo candesartana. A biodisponibilidade absoluta da candesartana é de aproximadamente 40%, após uma solução oral de candesartana cilexetila. A biodisponibilidade relativa dos comprimidos de candesartana cilexetila, em comparação com a mesma solução oral é de aproximadamente 34%, com variabilidade muito pequena. A média do pico de concentração plasmática (C_{max}) ocorre entre 3-4 horas após a ingestão do comprimido. A concentração sérica da candesartana aumenta linearmente com o aumento das doses na faixa de doses terapêuticas. Não foram observadas diferenças relacionadas ao sexo na farmacocinética da candesartana. A área sob a curva de concentração plasmática versus tempo (AUC) da candesartana não é significativamente afetada por alimento.

A candesartana liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (99%). O volume aparente de distribuição da candesartana é de 0,1 L/kg.

- hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal com biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 70%. A ingestão concomitante de alimento aumenta a absorção em aproximadamente 15%.

A biodisponibilidade pode diminuir em pacientes com insuficiência cardíaca e edema pronunciado.

A ligação às proteínas plasmáticas da hidroclorotiazida é de aproximadamente 60%. O volume aparente de distribuição é de aproximadamente 0,8 L/kg.

- Metabolismo e eliminação

- candesartana cilexetila

A candesartana é principalmente eliminada inalterada pela via urinária e biliar e apenas uma pequena parte é eliminada por metabolismo hepático (CYP2C9). Os estudos de interação disponíveis não indicam efeito em CYP2C9 e CYP3A4.

Com base em dados in vitro, não seria esperada qualquer interação in vivo com fármacos cujo metabolismo é dependente das isoenzimas do citocromo P450: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4. A meia-vida (t_{1/2}) de eliminação da candesartana é de aproximadamente 9 horas. Não há acúmulo após a administração de doses múltiplas. A meia vida da candesartana permanece inalterada (aproximadamente 9 h) após a administração de candesartana cilexetila em combinação com hidroclorotiazida. Há um aumento leve clinicamente insignificante na AUC e na C_{max} da candesartana quando administrada juntamente com hidroclorotiazida. Não ocorre acúmulo de candesartana após repetidas doses da combinação comparado à monoterapia.

A depuração plasmática total da candesartana é de cerca de 0,37 mL/min/kg, com uma depuração renal de cerca de 0,19 mL/min/kg. A eliminação renal da candesartana ocorre por filtração glomerular e por secreção tubular ativa. Seguindo uma dose oral de candesartana cilexetila marcada com ¹⁴C, aproximadamente 26% da dose é excretada na urina como candesartana, e 7% como metabólito inativo, enquanto aproximadamente 56% da dose é recuperada nas fezes como candesartana e 10% como metabólito inativo.

- hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida não é metabolizada e é excretada quase que completamente como fármaco inalterado por filtração glomerular e por secreção tubular ativa. A meia-vida (t_{1/2}) de eliminação da hidroclorotiazida é de aproximadamente 8 horas. Aproximadamente 70% de uma dose oral é eliminada na urina dentro de 48 horas. A meia vida da hidroclorotiazida permanece inalterada (aproximadamente 8 h) após a administração de hidroclorotiazida em combinação com candesartana cilexetila. Não ocorre acúmulo de hidroclorotiazida após repetidas doses da combinação comparado à monoterapia.

candesartana cilexetila + hidroclorotiazida 16+12,5mg - VPS03

- Farmacocinética em populações especiais

- candesartana cilexetila

Em idosos (acima de 65 anos), a C_{max} e a AUC da candesartana são aumentadas em aproximadamente 50% e 80%, respectivamente, em comparação com indivíduos jovens. Entretanto, a resposta da pressão sanguínea e a incidência dos eventos adversos são semelhantes após a administração de uma dose de candesartana cilexetila + hidroclorotiazida em pacientes jovens e idosos (ver item "Posologia e Modo de Usar").

Em pacientes com insuficiência renal de leve a moderada, a C_{max} e a AUC da candesartana aumentaram com doses repetidas em aproximadamente 50% e 70%, respectivamente, mas a t_{1/2} de eliminação não foi alterada, em comparação com pacientes com função renal normal. As alterações correspondentes nos pacientes com insuficiência renal grave foram cerca de 50% e 110%, respectivamente. A t_{1/2} de eliminação da candesartana foi aproximadamente o dobro nos pacientes com insuficiência renal grave. A farmacocinética em pacientes que fazem hemodiálise foi similar àquela dos pacientes com insuficiência renal grave.

Em pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada, houve um aumento na AUC da candesartana de aproximadamente 20%. Em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave o aumento na AUC da candesartana cilexetila foi de aproximadamente 80%.

- hidroclorotiazida

A t_{1/2} de eliminação de hidroclorotiazida é prolongada em pacientes com insuficiência renal.

Dados de segurança pré-clínica

Em diversos estudos pré-clínicos conduzidos em várias espécies, foram observados efeitos farmacológicos exagerados esperados de ambos componentes. O rim é o principal órgão alvo. A adição de hidroclorotiazida causou uma leve potencialização da nefrotoxicidade vista com candesartana sozinha, entretanto, sem qualquer novo achado qualitativo. Estudos com candesartana cilexetila, em animais, demonstraram atraso fetal e lesões renais em neonatos. Acredita-se que o mecanismo seja farmacologicamente mediado por efeitos no sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Os efeitos fetais tardios observados com candesartana não foram potencializados com o tratamento combinado.

Não houve evidência de mutagenicidade ou clastogenicidade a níveis clinicamente relevantes e não houve indicação de que qualquer um dos componentes seja carcinogênico.

Tempo estimado para início da ação terapêutica

Após a administração de uma única dose de candesartana cilexetila + hidroclorotiazida, o início do efeito anti-hipertensivo geralmente ocorre dentro de 2 horas. Com o tratamento contínuo, a redução máxima da pressão sanguínea é atingida dentro de 4 semanas e é mantida durante o tratamento prolongado.

A candesartana cilexetila + hidroclorotiazida, administrada uma vez ao dia, promove uma efetiva e suave redução da pressão sanguínea por 24 horas, com pequena diferença entre os efeitos máximo e mínimo durante os intervalos de dose.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A candesartana cilexetila + hidroclorotiazida é contraindicada nas seguintes situações:

- Hipersensibilidade à candesartana cilexetila, à hidroclorotiazida, a qualquer fármaco derivado das sulfonamidas (a hidroclorotiazida é derivada das sulfonamidas) ou a qualquer componente da fórmula de candesartana cilexetila + hidroclorotiazida;

- Gravidez e lactação (ver item Advertências e Precauções)
- Insuficiência renal grave (deuração de creatinina < 30 mL/min/1,73 m² de superfície corpórea).
- Insuficiência hepática grave e/ou colestase.
- Gota.
- Pacientes com diabetes mellitus (tipo I ou II) ou insuficiência renal moderada a grave (TGF < 60mL/min/1,73m²) e que fazem uso de medicamentos contendo alisquirreno.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona

Existem evidências de que o uso concomitante de inibidores da ECA, bloqueadores de receptores de angiotensina II ou alisquirrenos aumentam o risco de hipotensão, hipercalcemia e função renal diminuída (incluindo falência renal aguda). Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina através do uso combinado de candesartana cilexetila + hidroclorotiazida com um inibidor da ECA ou alisquirreno não é, portanto, recomendado (ver item 6. Interações Medicamentosas).

Se o bloqueio duplo for considerado necessário, o tratamento só deve ocorrer sob supervisão de um especialista e deve haver um acompanhamento de perto frequente da função renal, dos eletrólitos e da pressão arterial.

Inibidores da ECA e bloqueadores de receptores de angiotensina II não devem ser usados concomitantemente em pacientes com nefropatia diabética.

O uso de candesartana cilexetila com alisquirreno é contraindicado em pacientes com diabetes mellitus (tipo I ou II) ou insuficiência renal moderada a grave (TGF < 60mL/min/1,73m²) (ver item Contra-indicações).

Estenose da artéria renal

Outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, como por exemplo, inibidores da enzima convertora de angiotensina (ECA), podem aumentar a taxa de uréia no sangue e a creatinina sérica em pacientes com estenose da artéria renal bilateral ou estenose da artéria de um único rim. Um efeito similar pode ser previsto com os antagonistas dos receptores da angiotensina II.

Depleção do volume intravascular

Em pacientes com depleção de volume intravascular e/ou de sódio pode ocorrer hipotensão sintomática, como descrito para outros agentes que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona. Portanto, o uso de **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** não é recomendado até que esta condição esteja corrigida.

Anestesia e cirurgia

Podem ocorrer hipotensão durante anestesia e cirurgia em pacientes tratados com antagonistas da angiotensina II devido ao bloqueio do sistema renina-angiotensina. Muito raramente, esta hipotensão pode ser grave e necessitar do uso de fluidos intravenosos e/ou de vasopressores.

Insuficiência renal

Como acontecem com outros agentes que inibem o sistema renina-angiotensina-aldosterona, alterações na função renal podem ser antecipadas em pacientes suscetíveis tratados com **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida**.

candesartana cilexetila + hidroclorotiazida 16+12,5mg - VPS03

Transplante renal

Existem evidências clínicas limitadas sobre o uso de **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** em pacientes que sofreram transplante renal.

Estenose das válvulas mitral e aórtica ou cardiomiopatia hipertrofica obstrutiva

Como com outros vasodilatadores, indica-se cuidado especial nos pacientes que sofrem de estenose das válvulas aórtica ou mitral hemodinamicamente relevantes ou de cardiomiopatia hipertrofica obstrutiva.

Desequilíbrio eletrolítico

Como para todos os pacientes submetidos à terapia de diuréticos, deve ser realizada a determinação periódica de eletrólitos séricos em intervalos adequados.

Tiazidas, incluindo hidroclorotiazida, podem causar desequilíbrio hidroeletrólítico (hipercalcemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipomagnesemia e alcalose hipoclorêmica).

A hidroclorotiazida aumenta a excreção de potássio pela urina de maneira dose-dependente, o que pode resultar em hipocalcemia. Este efeito da hidroclorotiazida parece ser menos evidente quando combinada com candesartana cilexetila.

Com base na experiência com o uso de outros fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o uso concomitante de **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** com inibidores da ECA, alisquirreno, diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio ou outros fármacos que podem aumentar os níveis séricos de potássio (como por exemplo, heparina, coltimoxazol), pode levar a aumentos do potássio sérico.

Efeitos endócrinos e no metabolismo

Tratamento com diuréticos tiazídicos pode diminuir a tolerância à glicose. O ajuste de dose de medicamentos antidiabéticos, inclusive insulina, pode ser necessário. Durante a terapia com tiazida pode-se manifestar diabetes *mellitus* latente. Aumento dos níveis de colesterol e triglicérides tem sido associado à terapia com diuréticos tiazídicos. Entretanto, com a dose de 12,5 mg de hidroclorotiazida presente em **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida**, foi relatado um mínimo ou nenhum efeito. Os diuréticos tiazídicos aumentam as concentrações séricas de ácido úrico e podem precipitar gota em pacientes suscetíveis.

Geral

Nos pacientes cujo tônus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (como pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou com doença renal de base, incluindo estenose da artéria renal), o tratamento com fármacos que afetam este sistema foi associado com hipotensão aguda, azotemia, oligúria ou, raramente, insuficiência renal aguda. Como com qualquer agente anti-hipertensivo, a queda excessiva da pressão sanguínea em pacientes com cardiopatia isquêmica ou doença cerebrovascular aterosclerótica pode resultar em um infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

O efeito de **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas não foi estudado, mas baseado nas propriedades farmacodinâmicas de **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida**, é improvável que o mesmo afete esta capacidade. É preciso verificar a reação ao medicamento antes de dirigir ou operar máquinas, porque, ocasionalmente, podem ocorrer tontura ou fadiga durante o tratamento de hipertensão.

Uso na gravidez e lactação

candesartana cilexetila + hidroclorotiazida 16+12,5mg - VPS03

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.

- Uso na gravidez

O uso de **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** é contraindicado durante a gravidez. Pacientes recebendo **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** devem estar cientes de que, antes de considerar a possibilidade de engravidar, deve-se discutir as opções adequadas para o tratamento com o médico. Quando a gravidez é diagnosticada, o tratamento com **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** deve ser interrompido imediatamente e, se for o caso, terapia alternativa deve ser iniciada. Quando usados durante a gravidez, os fármacos que agem diretamente no sistema renina-angiotensina podem causar lesão e morte fetal e neonatal. A exposição à terapia com antagonistas dos receptores de angiotensina II é conhecida por induzir retotoxicidade humana (redução da função renal, oligoânúrios, retardamento na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão e hipercalemia) (ver item Dados de segurança pré-clínica).

Existem experiências limitadas sobre o uso de hidroclorotiazida durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre. Os estudos em animais são insuficientes. A hidroclorotiazida atravessa a placenta. Com base no mecanismo farmacológico de ação da hidroclorotiazida, o uso durante a gravidez pode comprometer a perfusão feto-placenta e pode causar efeitos fetais e neonatais tais como icterícia, distúrbios do balanço eletrolítico e trombocitopenia.

- Uso na lactação

Não se sabe se a **candesartana** é excretada no leite humano. Entretanto, a **candesartana** é excretada no leite de ratas que estão amamentando. A hidroclorotiazida passa para o leite materno. Devido ao potencial de efeitos adversos nos lactentes, se o uso de **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** for considerado essencial, o aleitamento materno deve ser descontinuado.

Este medicamento pode causar doping.

Este medicamento contém lactose (75,85 mg/comprimidos de **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** 16/12,5 mg), portanto, deve ser usado com cautela por pacientes com intolerância à lactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona através do uso combinado de inibidores da ECA, bloqueadores de receptores de angiotensina II ou aliskireno está associado com uma frequência mais alta de eventos adversos como hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo falência renal aguda) comparado ao uso de um agente isolado que atue no sistema renina-angiotensina-aldosterona.

As substâncias que foram investigadas com **candesartana cilexetila** em estudos de farmacocinética clínica incluem: hidroclorotiazida, varfarina, digoxina, contraceptivos orais (etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclâmida e nifedipino. Não foram identificadas interações farmacocinéticas de significância clínica nesses estudos.

A biodisponibilidade da **candesartana** não é afetada por alimentos.

O efeito anti-hipertensivo de **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** pode ser aumentado por outros anti-hipertensivos.

Pode-se esperar que o efeito depletor de potássio da hidroclorotiazida seja potencializado por outros fármacos associados com perda de potássio e hipocalcemia (ex.: outros diuréticos caluréticos, laxativos, anfotericina, carbenoxolona, derivados do ácido salicílico).

candesartana cilexetila + hidroclorotiazida 16+12,5mg - VPS03

Hipocalcemia e hipomagnesemia, induzidas por diurético predispõem aos efeitos cardiotoxícos potenciais de glicosídeos digitálicos e antiarrítmicos. É recomendada monitoração periódica de potássio sérico quando **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** é administrado com estes medicamentos.

Durante a administração concomitante de lítio com inibidores da ECA ou hidroclorotiazida, foram relatados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade. Um efeito similar pode ocorrer com antagonistas dos receptores de angiotensina II, e recomenda-se a monitoração cuidadosa dos níveis séricos de lítio durante o uso concomitante.

O efeito anti-hipertensivo de antagonistas dos receptores de angiotensina II, incluindo o **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida**, pode ser atenuado por antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) como os inibidores seletivos de COX-2 e ácido acetilsalicílico.

Assim como acontece com os inibidores da ECA, o uso concomitante de antagonistas dos receptores de angiotensina II e AINEs pode levar a um risco aumentado de agravamento da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, e um aumento no potássio sérico, especialmente em pacientes com disfunção renal pré-existente. A associação deve ser administrada com precaução, especialmente em pacientes idosos e em pacientes com depleção de volume. Os pacientes devem ser adequadamente hidratados e deve-se considerar a monitoração periódica da função renal após o início e depois da terapia concomitante.

O efeito diurético, natriurético e anti-hipertensivo da hidroclorotiazida é reduzido por AINEs.

A absorção da hidroclorotiazida é reduzida por colestipol ou colestiramina.

Tiazidas podem aumentar a capacidade de resposta aos relaxantes despolarizantes do músculo esquelético (como por exemplo, a tubocurarina).

O tratamento com um diurético tiazídico pode prejudicar a tolerância à glicose. A necessidade de outros medicamentos antidiabéticos, incluindo a insulina, em pacientes diabéticos pode aumentar, diminuir, ou permanecer inalterada.

Tiazidas podem diminuir a capacidade de resposta à noradrenalina arterial, mas não o suficiente para impedir a eficácia de agentes ou fármacos que aumentam a pressão sanguínea para uso terapêutico.

Hipocalcemia pode ser desenvolvida durante o uso concomitante de esteróides ou hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).

Os diuréticos tiazídicos podem aumentar os níveis séricos de cálcio devido à diminuição da excreção. Se houver a necessidade de prescrição de suplementos de cálcio ou de vitamina D, os níveis séricos de cálcio devem ser monitorados e a dose ajustada em conformidade.

O efeito hiperiglicêmico do diazóxido pode ser aumentado pelas tiazidas. As tiazidas podem aumentar o risco de efeitos adversos causados pela amantadina.

As tiazidas podem reduzir a excreção renal de medicamentos citotóxicos (como por exemplo, ciclofosfamida, metotrexato) e potencializar os seus efeitos mielosupressores.

Hipotensão postural pode ser agravada pela ingestão simultânea de álcool, barbitúricos ou anestésicos.

O tratamento concomitante com ciclosporina pode aumentar o risco de hiperuricemia e de complicações como gota.

Não há interação clinicamente significativa entre a hidroclorotiazida e alimentos.

Exames laboratoriais

candesartana cilexetila + hidroclorotiazida 16+12,5mg - VPS03

Em geral, não foram detectadas influências clinicamente importantes de **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** nas variáveis de rotina de laboratório. Foram relatados aumentos de ácido úrico sérico, glicose sanguínea e de ALT sérica (TGP – transaminase glutâmico-pirúvica) como eventos adversos numa frequência um pouco maior com **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** (taxas brutas de 1,1%, 1,0% e 0,9%, respectivamente) do que com o placebo (0,4%, 0,2% e 0%, respectivamente). Pequena redução de hemoglobina e aumento na AST sérica (TGO – transaminase glutâmico-oxalacética) foi observada em pacientes isolados tratados com **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida**. Foram observados aumento de creatinina, de uréia ou potássio e diminuição de sódio.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** deve ser conservada em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação 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.

Os comprimidos de **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** são apresentados da seguinte maneira:

- comprimido levemente alaranjado (damasco), sarapintado, oval, biconvexo, vincado em ambos os lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada de **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** é de 1 comprimido uma vez ao dia, por via oral, com ou sem a ingestão de alimentos. O efeito anti-hipertensivo máximo é normalmente atingido dentro de 4 semanas após o início do tratamento.

Uso em idosos: não há recomendações especiais para o uso de **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida**.

Uso em pacientes com insuficiência renal: uma titulação de dose é recomendada em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (depuração de creatinina 30-80 mL/min/1,73 m² de superfície corpórea). **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** não deve ser usado em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min/1,73 m² de superfície corpórea).

Uso em pacientes com insuficiência hepática: recomenda-se uma titulação de dose em pacientes com doença hepática crônica de leve a moderada. **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** não deve ser usado em pacientes com insuficiência hepática grave e/ou colestase.

Uso em crianças: não foram estabelecidas a segurança e a eficácia do uso de **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** em crianças. Se o paciente se esquecer de tomar uma dose de **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** não é necessário tomar a dose esquecida, deve-se apenas tomar a próxima dose no horário habitual.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos controlados realizados com doses variadas de **candesartana cilexetila/hidroclorotiazida** (**candesartana cilexetila** até 32 mg e **hidroclorotiazida** até 25 mg) os eventos adversos foram moderados, transitórios e comparáveis ao do placebo. A incidência total de eventos adversos não mostrou associação com idade ou sexo.

candesartana cilexetila + hidroclorotiazida 16+12,5mg - VPS03

As suspensões do tratamento em decorrência de eventos adversos com **candesartana cilexetila/hidroclorotiazida** (2,3% - 3,3% e placebo (2,7% - 4,3%) foram semelhantes.

candesartana cilexetila

Na experiência pós-comercialização de **candesartana cilexetila**, as seguintes reações adversas foram relatadas:

Reações comuns (>1/100 e <1/10): hipotensão; hipercalemia; insuficiência renal, aumentos nos níveis de creatinina, uréia e potássio.

Reações muito raras (<1/10.000): leucopenia, neutropenia, agranulocitose, hiponatremia, tontura, tosse, aumento das enzimas hepáticas, função hepática anormal ou hepatite, angioedema, rash cutâneo, urticária e prurido, dor lombar e insuficiência renal, incluindo falência renal em pacientes suscetíveis (ver item Advertências e Precauções).

hidroclorotiazida

As seguintes reações adversas foram relatadas com a monoterapia com **hidroclorotiazida**, geralmente com doses de 25 mg ou mais. As frequências utilizadas são:

Incomuns (>1/1000 e <1/100): fotossensibilidade.

Reações raras (<1/1.000): leucopenia, neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, reações anafiláticas, vasculite necrotizante, distúrbios respiratórios (incluindo pneumonite e edema pulmonar), pancreatite, icterícia (intra-hepática colestática), necrólise epidérmica tóxica, distúrbio renal e nefrite intersticial.

Frequência desconhecida: miopia aguda e glaucoma agudo de ângulo fechado, lupus sistêmico eritematoso, lúpus cutâneo eritematoso.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

Com base nas propriedades farmacológicas, a principal manifestação de uma superdosagem de **candesartana cilexetila** é, provavelmente, hipotensão sintomática e tontura. Em relatos individuais de superdosagem (até 672 mg de **candesartana cilexetila**), a recuperação do paciente foi sem intercorrências.

A principal manifestação de superdosagem de **hidroclorotiazida** é a perda aguda de líquido e eletrólitos.

Também podem ser observados sintomas como tontura, hipotensão, sede, taquicardia, arritmias ventriculares, sedação/diminuição de consciência e câlbras musculares.

Controle

Não há informações específicas disponíveis para o tratamento de superdosagem com **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida**. Entretanto, as medidas a seguir são sugeridas em caso de superdosagem:

Quando indicado, indução de vômito ou lavagem gástrica devem ser consideradas. Se ocorrer hipotensão sintomática, deve-se instituir tratamento sintomático e monitorar os sinais vitais. O paciente deve ser colocado na posição supina, com as pernas elevadas. Se isto não for suficiente, o volume plasmático deve ser aumentado por infusão de solução salina isotônica. Eletrólitos séricos e equilíbrio ácido-base devem ser

candesartana cilexetila + hidroclorotiazida 16+12,5mg - VPS03



checados e corrigidos, se necessário. Medicamentos simpatomiméticos podem ser administrados se as medidas mencionadas acima não forem suficientes.
A candesartana não pode ser removida por hemodíalise. Não se sabe em qual extensão a hidroclorotiazida pode ser removida por hemodíalise

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

(III) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. M.S.: 1.0047.0529
Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher
CRF-PR nº 17.379

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 30/06/2015.

Fabricado por:
Lek Pharmaceuticals d.d.
Ljubljana - Eslovênia

Embalado por:
Lek Pharmaceuticals d.d.
Lendava - Eslovênia

Registrado, Importado e Embalado por:
Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.
Rod. Celso Garcia Cid (PR - 445), Km. 87, Cambé - PR
CNPJ: 61.286.647/0001-16
Indústria Brasileira



candesartana cilexetila + hidroclorotiazida 16+12,5mg - VPS03

Histórico de Alteração da Bula - Profissional

Dados da submissão eletrônica			Dados de pedido/notificação que altera bula			Dados das alterações de bula			
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº de expediente	Assunto	Data de aprovação	Item de bula	Verbetes (VPPVS)	Apresentações relacionadas
03/07/2015	060197715-3	Inclusão inicial de texto de bula - RDC 60/12	03/07/2015	060197715-3	Inclusão inicial de texto de bula - RDC 60/12	08/07/2015	VPS01	VPS01	16 mg + 12,5 mg - comprimidos
15/09/2015	061794015-9	Notificação de alteração de texto de bula RDC 60	15/09/2015	061794015-9	Notificação de alteração de texto de bula RDC 60	15/09/2015	VPS02	VPS02	16mg + 12,5mg - comprimidos
05/12/2016	-	Notificação de alteração de texto de bula RDC 60	05/12/2016	-	Notificação de alteração de texto de bula RDC 60	05/12/2016	VPS03	VPS03	16mg + 12,5mg - comprimidos

010742
9

[Handwritten signatures and initials]

excitatórias. Considera-se que a prevenção de estímulos repetitivos dos potenciais de acção sódio-dependentes na despolarização dos neurónios via bloqueio do canal de sódio voltagem-dependente pode ser o principal mecanismo de acção.

Enquanto a redução da liberação de glutamato e a estabilização das membranas neuronais podem ser consideradas responsáveis principalmente pelas ações antiepilépticas, o efeito depressivo no *turnover* neuronal metabolizado de dopamina e noradrenalina poderia ser responsável pelas propriedades antimaníacas da carbamazepina.

Farmacodinâmica

Como agente antiepiléptico, o espectro de atividade de UNICARBAMAZ inibe: crises parciais (simples e complexas) com ou sem generalização secundária; crises tónico-clónicas generalizadas, bem como combinações destes tipos de crises.

Farmacocinetica

A carbamazepina administrada na forma de comprimidos é absorvida quase completamente, porém, de maneira relativamente lenta. Os comprimidos convencionais apresentam um pico plasmático médio da substância inalterada em 12 horas após uma dose oral única. Com a suspensão oral, as concentrações médias dos picos plasmáticos são alcançadas em 2 horas. Em relação à quantidade de substância ativa absorvida, não há diferenças clinicamente relevantes entre as formas farmacéuticas orais. Após uma dose única por via oral de 400 mg de carbamazepina comprimidos, o pico médio de concentração do fármaco inalterado no plasma é de aproximadamente 4,5 mg/ml.

As concentrações plasmáticas de *steady-state* (estado de equilíbrio) de carbamazepina são atingidas em cerca de uma a duas semanas, dependendo da autoindução individual pela carbamazepina e pela heteroindução por outros fármacos indutores enzimáticos, bem como do pré-tratamento, da posologia e da duração do tratamento.

As concentrações plasmáticas de *steady-state* (estado de equilíbrio) da carbamazepina, consideradas como intervalo terapêutico, variam consideravelmente de indivíduo para indivíduo. Para a maioria dos pacientes, relaciona-se um intervalo entre 4 e 12 µg/ml correspondente a 17 a 39 µmol/l. As concentrações de carbamazepina-10,11-epóxido (metabólito farmacologicamente ativo), foram cerca de 30% dos níveis de carbamazepina.

A ingestão de alimentos não tem influência significativa na taxa e na extensão da absorção, em relação à forma farmacéutica da carbamazepina.

Distribuição

Aparentando a absorção completa da carbamazepina, o volume aparente de distribuição varia entre 0,8 e 1,9 L/kg.

A carbamazepina atravessa a barreira placentária. A concentração de substância inalterada no líquido cerebrospinal e no líquido cefalorraquídeo da região não proteica no plasma (20-30%). As concentrações encontradas no leite materno foram equivalentes a 25 a 60% dos níveis plasmáticos correspondentes.

Biotransformação/metabolismo
A carbamazepina é metabolizada no fígado, onde a biotransformação via epóxido é a mais importante, tendo o derivado 10,11-epóxido e seu gliconjugado como os principais metabólitos. O citocromo P450C3A4 (CYP2C8) é o principal isoenzima responsável pela formação de carbamazepina-10,11-epóxido. O citocromo P450C2C9 (CYP2C9) é o principal isoenzima responsável pela formação de carbamazepina-9-hidroxi-metil-10-carbamamido-acetato. Um metabólito secundário relacionado com a carbamazepina, o derivado 10,11-epóxido, é formado a partir da carbamazepina-10,11-epóxido. O 9-hidroxi-metil-10-carbamamido-acetato é um metabólito secundário relacionado com a carbamazepina. Outros metabólitos farmacologicamente importantes para a carbamazepina levam a vários compostos monoariloxilados, bem como ao N-gliconjugado da carbamazepina produzindo pelo UGT1B7.

Eliminação
A meia-vida média de eliminação da carbamazepina inalterada é de aproximadamente 36 horas após uma dose oral única, sendo que após a administração oral repetida, a média é de 16 a 24 horas (sistema de autoindução da monossigmea hepática), dependendo da duração do tratamento. Em pacientes que recebem tratamento concomitante com outros fármacos indutores de enzimas hepáticas (por ex.: fenitoina, fenobarbital), a meia-vida média encontrada é de 9 a 10 horas.

A meia-vida média de eliminação do metabólito 10,11-epóxido no plasma é cerca de 6 horas, após dose única oral do próprio epóxido. Após a administração de uma dose oral única de 400 mg de carbamazepina, 72% é excretada na urina e 28% nas fezes. Na urina, cerca de 2% da dose é recuperada como substância inalterada e cerca de 1% como metabólito 10,11-epóxido farmacologicamente ativo.

Populações especiais

Crianças

Em função de maior eliminação da carbamazepina, as crianças podem requerer doses mais altas deste fármaco (em mg/kg) do que os adultos.

Idosos

Não há indicação de alteração da farmacocinética da carbamazepina em pacientes idosos, quando comparados com adultos jovens.

Pacientes com disfunção hepática ou renal

Não há dados disponíveis sobre a farmacocinética da carbamazepina em pacientes com disfunção hepática ou renal.

Dados de segurança não clínicos

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose única repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico. No entanto, os estudos com animais não foram suficientes para descartar um risco teratogénico de carbamazepina.

Carcinogenicidade

Em ratos tratados com carbamazepina por 2 anos, observou-se um aumento na incidência de tumores hepatocelulares em fêmeas e tumores benignos testiculares em machos. No entanto, não há nenhuma evidência de que estas observações são de qualquer relevância para o uso terapêutico de carbamazepina em humanos.

Contraindicação

A carbamazepina não foi utilizada em vários estudos pró-drogas de mutagenicidade em bactérias e mamíferos.

6. Maclepey GA, McPhail BM, Butler E, Brodie MJ. Controlled evaluation of a supplementary dose of carbamazepine on psychomotor function in epileptic patients. *Emr J Clin Pharmacol* 1986;31:195-9. [166]

7. Loiseau P, Duclet B, Carbamazepine. Clinical use. In: Levy RH, Dreifuss FE, Mattison RH, Meldrum BS, Penny JK, editors. Antiepileptic drugs. New York: Raven Press, 1989:533-7. [172]

8. Evans RW, Gualtieri TC. Carbamazepine: A neuropsychological and psychiatric profile. *Clin Neuropharmacol*, 1985;8:221-41. [177]

9. Yoshimura K, Kusuhige T. A case of pronic-losing gait disorder probably induced by carbamazepine. *Proc. 5th meeting Sion Shimkei Gakkai Kenkyukai* 23.07.94. Brain and Development 1995;27(11):60-62. [223]

10. Trimble MR. Carbamazepine and mood: Evidence from patients with seizure disorders. *J Clin Psychiatry*, 1988;49 Suppl 4:7-11. [178]

11. Anderson DG, Bultman JG, Tomlinson L, Elves RDC, Reynolds EH. A comparative study of the cognitive effects of phenytoin and carbamazepine in new referrals with epilepsy. *Epilepsia* 1986;27:1128-34. [168]

12. Duffell CB. Psychotropic effects of carbamazepine in epilepsy: A double-blind comparison with phenytoin. *Neurology*, 1972;22:1028-8. [169]

13. Lomas D, Dicks B, Clark-Jones. Clinical use. Psychotropic effects in patients with epilepsy. In: Levy RH, Dreifuss FE, Mattison RH, Meldrum BS, Penny JK, editors. Antiepileptic drugs. New York: Raven Press, 1989:541-4. [176]

14. Silberman MH, Meldrum BS, Penry JK, editors. Antiepileptic drugs. In: *Contemporary Therapeutic*. In: Krämer G, Hoff HC, editors. Carbamazepin in der Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1987:92-99. [170]

15. Riva R, Cortini M, Albani E, Peracca E, Procesianni G, Barozzi A. Free concentration of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in children and adults. Influence of age and phenobarbital co-medication. *Clin Pharmacokin* 1983;10:234-31. [181]

16. Trimble MR, Cull C. Children of school age: The influence of antiepileptic drugs on behavior and intellect. *Epilepsia* 1988;29 Suppl 3:159. [74]

17. O'Dougherty M, Wright FS, Cox S, Wilson P. Carbamazepine plasma concentration. Relationship to cognitive impairment. *Arch Neurol* 1987;44:863-7. [170]

18. Gillham RA, Williams N, Wiedbaum KD, Butler E, Lakin JG, Brodie MJ. Cognitive function in adult epileptic patients established on anticonvulsant monotherapy. *Epileps* Res 1990;7:19-25. [197]

19. Anon MG, Werry JS, Paxton JW, Turnbull SH, Stewart AW. Effects of carbamazepine on psychomotor performance in children as a function of drug concentration, seizure type, and time of medication. *Epilepsia* 1980;21:150-1. [160]

20. Thompson PJ, Tumble MR. Anticonvulsant drugs and cognitive functions. *Epilepsia* 1982;23:531-44. [53]

21. Seebachman MN, Pellock JM. Risk-benefit assessment of carbamazepine in children. *Drug Safety* 1991;6:148-58. [199]

22. Browne TR. Epilepsy in adolescents and adults. In: Rakel RE, editor. *Conn's current therapy*. Philadelphia, Saunders, 1989:781-2,786-7,821-2. [22]

23. Krämer G. Carbamazepin-induzierte Veränderungen von Laborparametern und ihre klinische Relevanz. In: Krämer G, Hoff HC, editors. Carbamazepin in der Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1987:107-29. [23]

24. Klein E, Beatal E, Lere B, Behnaker RH. Carbamazepine and haloperidol vs placebo and haloperidol in excited psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:165-170. [210]

25. Rose FC, Johnson FN. Carbamazepine in the treatment of non-seizure disorders: trigeminal neuralgia, other painful disorders, and affective disorders. *Rev Contemp Pharmacother* 1977;8:123-143. [209]

26. Levy RH, Lane EA, Guyot M, Brackel-Lierman A, Cernaud B, Loiseau P. Analysis of parent drug-metabolite relationship in the presence of an inducer. Application to the carbamazepine-clobazam interaction in normal man. *Drug Metab Disposition* 1983;11:286-92. [98]

27. Malcoim R, Balenger JC, Sturgis ET, Anton R. Double-blind controlled trial comparing carbamazepine to oxcarbazepin treatment of alcohol withdrawal. *Am J Psychiatry* 1989;146:617-21. [150]

28. AMA Drug Evaluations. Antiepileptic drugs. Chicago: American Medical Association, 1986:169-95. [48]

29. Hey O, Krämer G, Stoll KD. Carbamazepin bei Diabetes insipidus. In: Krämer G, Hoff HC, editors. Carbamazepin in der Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1987:202-9. [155]

30. Schmidt SI, Geil W. Carbamazepin in der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen. *Übersicht zum gegenwärtigen Stand der Forschung*. Nervenarzt 1987;58:719-36. [50]

31. Gonzalez N. Carbamazepin bei affektiven Störungen unter besonderer Berücksichtigung manischer Syndrome. In: Müller-Görlinghausen B, Haas S, Stoll KD, editors. Carbamazepin in der Psychiatrie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1989:95-9. [59]

32. Stoll KD, Haas S. Der antimaniache Effekt des Carbamazepins. Evaluation unter Bezug auf methodische Aspekte. In: Müller-Görlinghausen B, Haas S, Stoll KD, editors. Carbamazepin in der Psychiatrie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1989:86-94. [60]

33. Paccidi GF, Lenzi A, Lazzarini F, Cassano GB, Akiskal HS. The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium, a randomized, double-blind, 3-year trial in 83 patients. *J Clin Psychiatry* 1986;47:490-4. [61]

34. Balenger JG. The use of anticonvulsants in manic-depressive illness. *J Clin Psychiatry* 1988;9:21-4. [64]

35. Post RM, Kramlinger KG, Uhle WT. Carbamazepine-lithium combination: clinical efficacy and side effects. *Int Drug Ther News Lett* 1987;22:58. [82]

36. Dose M, Bremer DE, Ruppel C, Weber M, Ennrich RM. Akut antimaniache Wirkung von Carbamazepin-Suspension. In: Müller-Görlinghausen B, Haas S, Stoll KD, editors. Carbamazepin in der Psychiatrie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1989:100-4. [156]

37. Stoll KD, Bissan HB, Pilschka H, Gannert G, Gonzalez N, Krobber HL, et al. Carbamazepine versus haloperidol in manic bipolar depression: a multicenter study in Germany. In: Shigans C, et al. editors. *Biological Psychiatry*. Amsterdam: Elsevier, 1986:332-3. [157]

38. Okawa T, Yamashita I, Takahashi T, Itoh H, Otsuka S, Watanabe S, et al. A double-blind study of adjunctive carbamazepine versus placebo and second episode of schizophrenia and schizoaffective disorders. *Acta Psychol Scand* 1989;80:250-259. [211]

39. Brodie MJ. Carbamazepine in the treatment of seizure disorders: Efficacy, pharmacokinetics and adverse effect profile. *Br J Contemp Pharmacol* 1997;8:87-122. [213]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico, ATC

Classe (empêcnica): antiépiléptica, neurotópico e agente psicotrópico (código ATC: N03 AP01). Derivado difenazepínico.

Mecanismo de acção

O mecanismo de acção da carbamazepina, a substância activa de UNICARBAMAZ, só foi parcialmente elucidado. A carbamazepina estabiliza a membrana do nervo hiperexcitável, inibe a descarga neuronal repetitiva e reduz a propagação simpática dos impulsos.

Handwritten marks and signatures at the bottom of the page, including a circled '27' and a signature.

de HLA-B*1502 é baixa e para nenhuma usinário anual de UNIC-CARBAMAZ, pois o risco de SSI/NET é confinado principalmente aos primeiros poucos meses de terapia, independentemente do *status* de HLA-B*1502. A identificação das pessoas que carregam o alelo HLA-B*1502, e a exclusão da terapia com carbamazepina nestes indivíduos demonstram diminuir a incidência de carbamazepina induzida por SSI/NET.

Associação com HLA-A*3101
O Antígeno Leucocitário Humano (HLA-A*3101) é um fator de risco para o desenvolvimento de reações adversas cutâneas com SSI, NET, DRESS, AGEF e erupção cutânea maculopapular. Estudos retrospectivos em japoneses e em populações norte europeias relatam associação entre reações cutâneas graves (SSI, NET, DRESS, AGEF e erupção cutânea maculopapular) e o uso de carbamazepina e a presença do alelo HLA-A*3101 nestes pacientes.

A frequência do alelo HLA-A*3101 varia muito entre as populações étnicas e a sua frequência é de aproximadamente 2 a 5% em populações europeias e cerca de 10% da população japonesa. A frequência deste alelo é estimada em menos de 5% na maioria das populações asiáticas, africanas e da América do Norte com algumas exceções dentro de 5-12%. Prevalência acima de 15% foi estimada em alguns grupos étnicos da América do Sul (Argentina e Brasil), América do Norte (EUVA - Navajo e Sioux; e México - Sonora Seri) e sul da Índia (Tamil Nadu) em outras etnias nessas mesmas regiões. As frequências dos alelos listados aqui representam a porcentagem de portadores de uma cópia do alelo em pelo menos um dos seus dois cromossomos (isto é, a "frequência portadora"), e quase duas vezes tão elevada quanto a frequência de alelos. Portanto, a porcentagem de pacientes que podem estar em risco é quase o dobro da frequência do alelo.

Antes de iniciar o tratamento com UNIC-CARBAMAZ, testes de presença do alelo HLA-A*3101 devem ser considerados em pacientes com ascendência de populações geneticamente de risco (por ex.: pacientes japoneses e caucasianos, pacientes em parentesco a populações indígenas das Américas, populações Espanhólicas, pessoas do sul da Índia e de ascendência árabe). O uso de UNIC-CARBAMAZ deve ser evitado em pacientes positivos para o alelo HLA-A*3101, a menos que os benefícios superem claramente os riscos. Geralmente a triagem não é necessária para os usuários de UNIC-CARBAMAZ, já que os riscos de SSI/NET, AGEF, DRESS e erupção cutânea maculopapular são praticamente restritos aos primeiros meses de terapia, independentemente do *status* de HLA-A*3101.

Limitação dos testes genéticos
Os resultados da triagem genética nunca devem substituir a vigilância clínica apropriada e o monitoramento do paciente. Muitos pacientes asiáticos positivos para HLA-B*1502 e tratados com carbamazepina não desenvolveram SSI/NET, e pacientes negativos para HLA-B*1502 de qualquer etnia podem ainda desenvolver SSI/NET. Da mesma forma que muitos pacientes positivos para HLA-A*3101 e tratados com carbamazepina, não desenvolveram SSI, NET, AGEF, DRESS, ou erupção cutânea maculopapular, e pacientes negativos para HLA-A*3101 de qualquer etnia podem desenvolver estas reações adversas cutâneas graves. O papel de outros fatores possíveis no desenvolvimento de morbidade para estas reações adversas graves, como por exemplo, a dose dos medicamentos antiepilépticos, aderência, medicação concomitante, co-morbidades e o nível de monitoramento dermatológico não foram estudadas.

Informação de segurança do alelo
Se o teste para a presença do alelo HLA-B*1502 for realizado, o método de genotipagem HLA-B*1502 de alta resolução é recomendado. O teste é positivo se um ou dois alelos HLA-B*1502 forem detectados, e é negativo se nenhum alelo HLA-B*1502 for detectado. Da mesma forma, se o teste para a presença do alelo HLA-A*3101 for realizado, o método de genotipagem HLA-A*3101 de alta resolução é recomendado. O teste é positivo se um ou dois alelos HLA-A*3101 forem detectados e negativo se alelos HLA-A*3101 não forem detectados.

Outras reações dermatológicas
Reações leves de pele, por exemplo, exantema maculopapular ou vesicular isolado, podem também ocorrer e são na maioria das vezes transitórias e não perigosas. Elas geralmente desaparecem dentro de poucos dias ou semanas, durante o tratamento contínuo ou após uma diminuição da dose. Entretanto, uma vez que pode ser difícil diferenciar os sinais iniciais de uma reação dermatológica mais grave do de uma reação alérgica leve transitória, o paciente deve ser observado sob cuidadosa supervisão, considerando a retirada imediata do medicamento devido à piora da reação com a continuação do uso. O alelo HLA-A*3101 está associado a reações adversas cutâneas menos graves de carbamazepina e pode prevenir o risco dessas reações de carbamazepina, como a síndrome de hipersensibilidade do autoconclusivo ou erupções cutâneas não sérias (erupção maculopapular). No entanto, o alelo HLA-B*1502 não foi considerado para prevenir o risco das reações adversas mencionadas.

Hipersensibilidade
A carbamazepina pode desencadear reações de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea à droga com eosinofilia e citopenias sistêmicas (DRESS), distúrbio de hipersensibilidade tardia em múltiplos órgãos com febre, erupção cutânea, vasculite, linfadenopatia, psedolinfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatosplenomegalia, testes de função hepática anormais e síndrome de desaparecimento do ducto biliar (destinação e desaparecimento dos ductos biliares intra-hepáticos) que podem ocorrer em várias combinações. Outros órgãos também podem ser afetados (por ex.: pulmões, rins, pâncreas, miocárdio, colón) (ver item "Risco cardiovascular"). Reações adversas graves de hipersensibilidade são raras, mas podem ocorrer em pacientes com HLA-A*3101 (ver item "Risco cardiovascular").

Pacientes que demonstram reações de hipersensibilidade à carbamazepina devem ser informados de que aproximadamente 25 a 30% destes pacientes podem sofrer reações de hipersensibilidade à oxcarbazepina. Pode ocorrer hipersensibilidade cruzada entre carbamazepina e fenitoína. Geralmente, se ocorrerem sinais e sintomas sugestivos de reações de hipersensibilidade, UNIC-CARBAMAZ deve ser descontinuado imediatamente.

Risco cardiovascular
UNIC-CARBAMAZ deve ser utilizado com cautela em pacientes com crises mistas que incluem crises de ausência típica ou atípica. Em todos esses contextos, UNIC-CARBAMAZ pode exacerbar as crises. Nestes casos, UNIC-CARBAMAZ deve ser descontinuado imediatamente.

Funções hepáticas

Toxicidade reprodutiva
A evidência acumulada de vários estudos em animais em citomédulos, rinos e orelhas indicam que a carbamazepina não tem nenhuma influência sobre a fertilidade em doses relevantes para o homem. No entanto, os estudos com animais não foram suficientes para descartar um efeito teratogênico da carbamazepina. Em um estudo de reprodução em ratos, a prole em fase de amamentação demonstrou um ganho de peso reduzido com um nível de dosagem materna de 192 mg/kg/dia.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade conhecida à carbamazepina ou a fármacos estruturalmente relacionados (por ex.: antidepressivos tricíclicos) ou a qualquer outro componente da formulação.

- Pacientes com bloqueio atrioventricular.
- Pacientes com histórico de depressão da medula óssea.
- Pacientes com histórico de porfirias hepáticas (por ex.: porfiria intermitentemente aguda, porfiria variegada, porfiria cutânea larida).

O uso de UNIC-CARBAMAZ é contraindicado em associação com inibidores da monoamina-oxidase (MAO) (ver item "Interações medicamentosas"). Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências
UNIC-CARBAMAZ deverá ser administrado somente sob supervisão médica. UNIC-CARBAMAZ deve ser prescrito somente após avaliação criteriosa do risco-benefício e sob monitorização rigorosa dos pacientes com histórico de distúrbio cardíaco, hepático ou renal, reações adversas hematológicas a outros fármacos ou períodos interrompidos de terapia com UNIC-CARBAMAZ.

Efeitos hematológicos
Agranulocitose e anemia aplásica foram associadas ao uso de carbamazepina. Entretanto, em função da incidência muito baixa dessas doenças, estimativas de risco significativas para a carbamazepina são difíceis de obter. O risco total em populações não tratadas em geral foi estimado em 4,7 pessoas por milhão por ano para agranulocitose e 2,0 pessoas por milhão por ano para anemia aplásica.

A diminuição transitória ou persistente de leucócitos ou plaquetas ocorre de ocasional a frequente em associação com o uso de carbamazepina. Contudo, na maioria dos casos, estes efeitos mostram-se transitórios e são indícios improváveis de um princípio de anemia aplásica ou agranulocitose. Todavia, periodicamente, deverá ser obtido o valor basal da contagem de células sanguíneas no pré-tratamento, incluindo plaquetas e positivamente reticulocitos e também ferro sérico.

Se durante o tratamento forem observadas reduções ou baixas definitivas na contagem de plaquetas ou de leucócitos, o quadro clínico do paciente e a contagem completa das células sanguíneas devem ser rigorosamente monitorizadas. UNIC-CARBAMAZ deverá ser descontinuado se ocorrer alguma evidência significativa de depressão medular.

Os pacientes devem estar cientes dos sinais e sintomas tóxicos precoces de um problema hematológico potencial, assim como dos sintomas de reações dermatológicas ou hepáticas. Se ocorrerem reações, tais como febre, dor de garganta, erupção, ilicras na boca, equimose, prurigo petequial ou hemorragia, o paciente deve consultar seu médico imediatamente.

Efeitos dermatológicos graves
Foram reportadas reações dermatológicas graves muito raramente com carbamazepina, incluindo necrólise epidérmica tóxica (NET), também conhecido como síndrome de Lyell) e síndrome de Stevens-Johnson (SSJ). Pacientes com reações dermatológicas graves podem precisar de hospitalização, uma vez que estas condições podem ameaçar a vida e serem fatais. A maioria dos casos de SSI/NET aparece nos primeiros meses de tratamento com carbamazepina. Estima-se que estas reações ocorram entre 1 a 6 a cada 10.000 novos usuários em países com populações principalmente caucasianas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos de reações graves cutâneas (por ex.: SSI, síndrome de Lyell/NET), UNIC-CARBAMAZ deverá ser retirado imediatamente e uma terapia alternativa deve ser considerada.

Farmacogenética
Existem evidências evidências do papel dos diferentes alelos HLA em pacientes com predisposição a reações adversas imunológicas.

Associação com HLA-B*1502
Estudos retrospectivos em pacientes chineses Han e de origem indiana encontram uma forte correlação entre reações dermatológicas SSI/NET associadas com carbamazepina e a presença destes pacientes do Antígeno Leucocitário Humano alelo (HLA-B*1502). A frequência do alelo HLA-B*1502 varia entre 2-12% em populações chinesas Han e é de cerca de 8% em populações indianas. As maiores taxas de reações de SSI (na maioria dos casos em pacientes com HLA-B*1502) foram observadas em alguns países da Ásia (por ex.: Taiwan, Malásia e Filipinas) nos quais existe uma alta frequência do alelo HLA-B*1502 na população (ou seja, maior que 15% nas Filipinas e algumas populações da Malásia). A frequência dos alelos HLA-B*1502 é de aproximadamente 27% e 0% foi relatada na Coreia e Índia, respectivamente. A frequência do alelo HLA-B*1502 é insignificante em populações hispânicas em pessoas de descendência europeia, várias populações africanas, pessoas indígenas das Américas, amostra de população japonesa e em japoneses (1/79).

As frequências dos alelos listados aqui representam a porcentagem de portadores de uma cópia do alelo especificada que possui o alelo de interesse, o que significa que a porcentagem de pacientes portadores de uma cópia do alelo é duas vezes tão elevada quanto a frequência do alelo. Portanto, a porcentagem de pacientes que podem estar em risco é quase o dobro da frequência do alelo. Antes de iniciar o tratamento com UNIC-CARBAMAZ (ver abaixo "Informação ao profissional de saúde"), O teste para a presença do alelo HLA-B*1502 deve ser considerado em pacientes descendentes geneticamente das populações de risco, antes de iniciar o tratamento com UNIC-CARBAMAZ (ver abaixo "Informação ao profissional de saúde"). O uso de UNIC-CARBAMAZ deve ser evitado em pacientes testados que foram positivos para HLA-B*1502, a menos que os benefícios superem claramente os riscos. HLA-B*1502 pode ser um fator de risco para o desenvolvimento do SSI/NET em pacientes chineses (ver item "Informação ao profissional de saúde"). Outros medicamentos antiepilépticos associados com SSI/NET, incluindo carbamazepina, devem ser evitados para evitar o uso de outros medicamentos associados com SSI/NET em pacientes HLA-B*1502 positivos, quando terapias alternativas são, no entanto, igualmente aceitáveis. A triagem não é geralmente recomendada em pacientes provenientes de populações nas quais a prevalência

[Handwritten signatures and initials]

O estado basal e as avaliações periódicas da função hepática devem ser monitoradas durante o tratamento com UNI-CARBAMAZ. Particularmente em pacientes com história de doença hepática e em pacientes idosos. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente, em caso de agravamento de disfunção hepática ou em doenças hepáticas agudas.

Função renal
Recomenda-se exame de urina completo, periódico e basal e determinação de valores de BUN (nitrogênio ureico sanguíneo)

Hiponatremia
A hiponatremia é conhecida por ocorrer com carbamazepina. Em pacientes com condições reais associadas com baixo teor de sódio preexistentes ou em pacientes tratados concomitantemente com medicamentos para redução de sódio (por ex.: diuréticos, medicamentos associados à secreção inapropriada de ADH), os níveis séricos de sódio devem ser quantificados antes do início da terapia com carbamazepina. Subseqüentemente, os níveis séricos de sódio devem ser medidos após aproximadamente duas semanas e depois em intervalos mais curtos durante os primeiros três meses de terapia, ou de acordo com a necessidade clínica. Esses fatores de risco podem ser aplicados especialmente para pacientes idosos. Se for observada hiponatremia, a restrição de água é uma importante contramedida, se clinicamente indicada.

Hipofrotidismo
A carbamazepina pode reduzir as concentrações séricas de hormônios da tireóide através da indução de enzimas, o que requer um aumento da dose da terapia de reposição da tireóide em pacientes com hipotireoidismo. Portanto, o monitoramento da função da tireóide é sugerido para ajustar a dose da terapia de reposição de hormônios da tireóide.

Efeitos antiulcerogênicos
A carbamazepina demonstrou leve atividade antiulcerogênica. Portanto, pacientes com aumento da pressão intracranial e retenção urinária devem ser rigorosamente observados durante a terapia (ver item "9). Reações adversas".

Efeitos psiquiátricos
Deve-se considerar a possibilidade de ativação de uma psicose latente. Em pacientes idosos, deve-se considerar a possibilidade do aparecimento de confusão e agitação.

Ideação e comportamento suicida
Ideação e comportamento suicida foram relatados em pacientes tratados com agentes antiépilepticos em várias indicações. Uma meta-análise randomizada, controlada com placebo de drogas antiépilepticas, mostrou um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. O mecanismo deste risco não é conhecido. Portanto, os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais de ideação e comportamento suicida e o tratamento adequado deve ser considerado. Os pacientes (e cuidadores dos pacientes) devem ser instruídos a procurar orientação médica se os sinais de ideação ou comportamento suicida emergirem.

Efeitos endócrinos/ginecologia
Foi relatado um episódio de escape em mulheres que usavam carbamazepina concomitantemente com contraceptivos hormonais. A ação esperada dos contraceptivos pode ser adversamente afetada pela carbamazepina, comprometendo a confiabilidade do método. Portanto, mulheres grávidas devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos alternativos, enquanto estiverem sendo tratadas com UNI-CARBAMAZ.

Monitoramento de níveis plasmáticos
Apesar da conexão entre a farmacologia e os níveis plasmáticos de carbamazepina, e entre os níveis plasmáticos e a eficácia clínica ou tolerabilidade serem muito íntimas, a monitorização dos níveis plasmáticos pode ser útil nas seguintes situações: aumento significativo da frequência de crises/verificação da aderência do paciente durante a gravidez, no tratamento de crianças ou adolescentes, na suspeita de distribuição de absorção, um aspecto de toxicidade, quando mais de um medicamento estiver sendo utilizado (ver item "6. Interações medicamentosas").

Efeitos da redução da dose ou retirada
A interrupção abrupta do tratamento com UNI-CARBAMAZ pode provocar crises, portanto, a carbamazepina deve ser retirada gradualmente ao longo de um período de 6 meses. Se o tratamento de um paciente epilético tiver que ser interrompido abruptamente, a substituição por uma nova substância antiépileptica deverá ser feita sob proteção de um medicamento adequado.

Interações
A administração de inibidores de CYP3A4 ou inibidores da epóxido hidrolase com carbamazepina podem induzir reações adversas (aumento da carbamazepina ou carbamazepina-10,11-epóxido nos concentrações plasmáticas respectivamente). A dose de UNI-CARBAMAZ deve ser ajustada de acordo com os níveis plasmáticos monitorados.
A administração de indutores de CYP3A4 com carbamazepina pode diminuir as concentrações plasmáticas de carbamazepina e seu efeito terapêutico, enquanto a descontinuação de um indutor de CYP3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de carbamazepina. A farmacologia de UNI-CARBAMAZ pode precisar ser ajustada.
A carbamazepina é um potente indutor de CYP3A4 e de outros sistemas de enzimas fase I e fase II no fígado, e pode, portanto, reduzir as concentrações plasmáticas de medicamentos concomitantes metabolizados principalmente pelo CYP3A4, por indução do seu metabolismo (ver item "6. Interações medicamentosas").
Pacientes do sexo feminino com potencial de engravidar devem ser advertidas de que o uso concomitante de UNI-CARBAMAZ com contraceptivos hormonais pode tornar este tipo de contraceptivo ineficaz (ver item "6. Interações medicamentosas" e "Gravidez e lactação - abaixo). Formas alternativas não hormonais de contraceptivo são recomendadas quando se utiliza UNI-CARBAMAZ.

Dirigir veículos e/ou operar máquinas
A habilidade de reação do paciente pode estar prejudicada pela condição médica, resultando em convulsões e reações adversas, incluindo vertigem, sonolência, ataxia, diplopia, redução da visão e visão turva reportadas com carbamazepina, especialmente no início do tratamento ou quando houver ajuste de dose. Portanto, os pacientes devem ser alertados sobre os cuidados ao dirigir veículos e/ou operar máquinas.

Excipientes especiais

UNI-CARBAMAZ suspensão oral contém pará-hidroxibenzoatos que podem causar reações alérgicas (especialmente reações). Também contém sorbitol e, portanto, não deve ser administrada a pacientes com seus problemas hereditários de intolerância a frutose.

Gravidez e lactação
Sabe-se que filhos de mães epiléticas são mais propensos a distúrbios de desenvolvimento, inclusive malformações. Embora faltem evidências conclusivas a partir de estudos controlados com carbamazepina em monoterapia, relatos de distúrbios do desenvolvimento e malformações, inclusive espina bífida e também outras anomalias congênitas, por ex.: anomalias craniofaciais, malformações cardiovasculares, hipospádia e anomalias do tubo digestivo, têm sido relatadas em estudos de carbamazepina. Com base em dados de registro de gravidez na América do Norte, a taxa de malformações congênitas é maior do que em uma população estratificada etnicamente, diagnosticada dentro de 12 semanas de ressecção fetal de 3,0% (IC 95% 2,1 a 4,2%) entre as mães expostas a monoterapia com carbamazepina no primeiro trimestre e 1,1% (IC 95% 0,35-2,5%) entre as mulheres grávidas que não tomam qualquer medicamento antiépileptico (risco relativo 2,7, IC 95% 1,1 a 7,0).

Levando em conta os dados em consideração:
• mulheres grávidas com epilepsia devem ser tratadas com cuidado especial.
Se durante o tratamento com UNI-CARBAMAZ, a paciente engravidar ou tiver planos de engravidar, ou se a necessidade de se iniciar o tratamento com UNI-CARBAMAZ aparecer durante a gravidez, o benefício esperado do medicamento deverá ser cuidadosamente avaliado contra os possíveis riscos, particularmente nos três primeiros meses de gravidez.
Em mulheres com potencial de engravidar, UNI-CARBAMAZ deve, sempre que possível, ser prescrito em monoterapia, pois a inclusão de anomalias congênitas em filhos de mulheres tratadas com associações de fármacos antiépilepticos é maior do que em mulheres cujas mães receberam fármacos isoladamente em monoterapia. O risco de malformações após a exposição à carbamazepina, como politerapia, pode variar dependendo dos tipos de medicamentos usados e pode ser mais elevado em combinações de politerapia que incluem valproato.

- deve evitar doses muito altas e recomenda-se a monitorização dos níveis plasmáticos. A concentração no plasma pode ser medida no parte inferior do lado da faixa terapêutica 4-12 microgramas/mL, desde que controle das convulsões seja mantido. Há evidências de que o risco de malformação com a carbamazepina possa ser dependente da dose. Isto é, com uma dose de <400 mg por dia, os níveis de malformação foram mais baixos do que com as doses mais elevadas de carbamazepina.
- pacientes devem ser instruídos quanto à possibilidade de maior risco de malformações e, portanto, a necessidade de acompanhamento pré-natal na gravidez.
- pacientes devem ser instruídos quanto à possibilidade de maior risco de malformações e, portanto, a necessidade de acompanhamento pré-natal na gravidez.
- durante a gravidez, o tratamento antiépileptico eletivo não deve ser interrompido, uma vez que o agravamento da dorça é prejudicial para a mãe e o feto. UNI-CARBAMAZ enquadra-se na categoria D de risco na gravidez (BP1 - FDA).

Monitoramento e prevenção
A deficiência de ácido fólico, geralmente ocorre durante a gravidez. Os fármacos antiépilepticos agravam esta deficiência que pode contribuir para aumentar a incidência de anomalias congênitas em filhos de mulheres epiléticas em tratamento. Logo, tem-se recomendado a suplementação de ácido fólico antes e durante a gravidez.

No recém-nascido
Para prevenir distúrbios hemorrágicos no feto, também se recomenda a administração de vitamina K1 à mãe durante as últimas semanas de gravidez, assim como no recém-nascido.
Existem poucos casos relatados de crises convulsivas em recém-nascidos com depressão respiratória associadas a carbamazepina administrada em gestantes e outros fármacos anticonvulsivantes de uso concomitante. Foram relatados alguns casos em recém-nascidos de vômito, diarreia e/ou desidratação, associado ao uso de carbamazepina pela mãe. Essas reações podem representar a síndrome de abstinência do recém-nascido.

Mulheres com potencial de engravidar e métodos contraceptivos
Devido à indução de enzimas, UNI-CARBAMAZ pode resultar em uma falha o efeito contraceptivo dos contraceptivos contraceptivos orais contendo etinilrelaxol e/ou progesterona. Mulheres com potencial de engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos alternativos durante o tratamento com UNI-CARBAMAZ.
Este medicamento pertence à categoria D de risco de gravidez.

Anamnésticos
A carbamazepina passa para o leite materno (cerca de 25 a 60% da concentração plasmática). O benefício da amamentação deve ser avaliado contra a menor possibilidade de ocorrerem efeitos adversos no lactente. Mães em terapia com UNI-CARBAMAZ não amamentar, mas a criança deve ser observada em relação a possíveis reações adversas (por ex.: sonolência excessiva e reação alérgica cutânea). Há alguns casos de hepatite coléutica em recém-nascidos expostos a carbamazepina durante pré-natal e/ou durante a amamentação. Portanto, lactentes de mães tratadas com carbamazepina devem ser cuidadosamente observados com relação a efeitos adversos hepatobiliares.

Fertilidade
Há relatos muito raros de danos de fertilidade no homem e/ou espermatogênese anormal.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
O citocromo P4503A4 (CYP3A4) é a principal enzima catalisadora de formação do metabólito ativo carbamazepina-10,11-epóxido. A administração de inibidores de CYP3A4 pode resultar em um aumento de concentrações plasmáticas de carbamazepina, o que pode induzir reações adversas. A administração de indutores de CYP3A4 pode diminuir a proporção do metabólito de UNI-CARBAMAZ, causando diminuição do nível sérico de carbamazepina e do efeito terapêutico. De mesma forma, a descontinuação do indutor de CYP3A4 pode diminuir a proporção de metabólito de carbamazepina, levando a um aumento do nível plasmático de carbamazepina.
A carbamazepina é um potente indutor de CYP3A4 e de outros sistemas enzimáticos de fase I e II no fígado, e pode, portanto, reduzir as concentrações plasmáticas de medicamentos concomitantes, principalmente, as metabolizadas pela CYP3A4 através da indução de seus metabólitos.
O epóxido hidrolase microssomal humano foi identificado como a enzima responsável pela formação do derivado 10,11-trans-diol a partir de carbamazepina-10,11-epóxido. A administração do inibidor de epóxido hidrolase microssomal humano pode resultar em um aumento das concentrações plasmáticas de carbamazepina-10,11-epóxido.

010748
89

O estado basal e as avaliações periódicas da função hepática devem ser monitoradas durante o tratamento com UNI-CARBAMAZ. Particularmente em pacientes com história de doença hepática e em pacientes idosos. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente, em caso de agravamento de disfunção hepática ou em doenças hepáticas agudas.

Função renal
Recomenda-se exame de urina completo, periódico e basal e determinação de valores de BUN (nitrogênio ureico sanguíneo)

Hiponatremia
A hiponatremia é conhecida por ocorrer com carbamazepina. Em pacientes com condições reais associadas com baixo teor de sódio preexistentes ou em pacientes tratados concomitantemente com medicamentos para redução de sódio (por ex.: diuréticos, medicamentos associados à secreção inapropriada de ADH), os níveis séricos de sódio devem ser quantificados antes do início da terapia com carbamazepina. Subseqüentemente, os níveis séricos de sódio devem ser medidos após aproximadamente duas semanas e depois em intervalos mais curtos durante os primeiros três meses de terapia, ou de acordo com a necessidade clínica. Esses fatores de risco podem ser aplicados especialmente para pacientes idosos. Se for observada hiponatremia, a restrição de água é uma importante contramedida, se clinicamente indicada.

Hipofrotidismo
A carbamazepina pode reduzir as concentrações séricas de hormônios da tireóide através da indução de enzimas, o que requer um aumento da dose da terapia de reposição da tireóide em pacientes com hipotireoidismo. Portanto, o monitoramento da função da tireóide é sugerido para ajustar a dose da terapia de reposição de hormônios da tireóide.

Efeitos antiulcerogênicos
A carbamazepina demonstrou leve atividade antiulcerogênica. Portanto, pacientes com aumento da pressão intracranial e retenção urinária devem ser rigorosamente observados durante a terapia (ver item "9). Reações adversas".

Efeitos psiquiátricos
Deve-se considerar a possibilidade de ativação de uma psicose latente. Em pacientes idosos, deve-se considerar a possibilidade do aparecimento de confusão e agitação.

Ideação e comportamento suicida
Ideação e comportamento suicida foram relatados em pacientes tratados com agentes antiépilepticos em várias indicações. Uma meta-análise randomizada, controlada com placebo de drogas antiépilepticas, mostrou um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. O mecanismo deste risco não é conhecido. Portanto, os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais de ideação e comportamento suicida e o tratamento adequado deve ser considerado. Os pacientes (e cuidadores dos pacientes) devem ser instruídos a procurar orientação médica se os sinais de ideação ou comportamento suicida emergirem.

Efeitos endócrinos/ginecologia
Foi relatado um episódio de escape em mulheres que usavam carbamazepina concomitantemente com contraceptivos hormonais. A ação esperada dos contraceptivos pode ser adversamente afetada pela carbamazepina, comprometendo a confiabilidade do método. Portanto, mulheres grávidas devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos alternativos, enquanto estiverem sendo tratadas com UNI-CARBAMAZ.

Monitoramento de níveis plasmáticos
Apesar da conexão entre a farmacologia e os níveis plasmáticos de carbamazepina, e entre os níveis plasmáticos e a eficácia clínica ou tolerabilidade serem muito íntimas, a monitorização dos níveis plasmáticos pode ser útil nas seguintes situações: aumento significativo da frequência de crises/verificação da aderência do paciente durante a gravidez, no tratamento de crianças ou adolescentes, na suspeita de distribuição de absorção, um aspecto de toxicidade, quando mais de um medicamento estiver sendo utilizado (ver item "6. Interações medicamentosas").

Efeitos da redução da dose ou retirada
A interrupção abrupta do tratamento com UNI-CARBAMAZ pode provocar crises, portanto, a carbamazepina deve ser retirada gradualmente ao longo de um período de 6 meses. Se o tratamento de um paciente epilético tiver que ser interrompido abruptamente, a substituição por uma nova substância antiépileptica deverá ser feita sob proteção de um medicamento adequado.

Interações
A administração de inibidores de CYP3A4 ou inibidores da epóxido hidrolase com carbamazepina podem induzir reações adversas (aumento da carbamazepina ou carbamazepina-10,11-epóxido nos concentrações plasmáticas respectivamente). A dose de UNI-CARBAMAZ deve ser ajustada de acordo com os níveis plasmáticos monitorados.
A administração de indutores de CYP3A4 com carbamazepina pode diminuir as concentrações plasmáticas de carbamazepina e seu efeito terapêutico, enquanto a descontinuação de um indutor de CYP3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de carbamazepina. A farmacologia de UNI-CARBAMAZ pode precisar ser ajustada.
A carbamazepina é um potente indutor de CYP3A4 e de outros sistemas de enzimas fase I e fase II no fígado, e pode, portanto, reduzir as concentrações plasmáticas de medicamentos concomitantes metabolizados principalmente pelo CYP3A4, por indução do seu metabolismo (ver item "6. Interações medicamentosas").
Pacientes do sexo feminino com potencial de engravidar devem ser advertidas de que o uso concomitante de UNI-CARBAMAZ com contraceptivos hormonais pode tornar este tipo de contraceptivo ineficaz (ver item "6. Interações medicamentosas" e "Gravidez e lactação - abaixo). Formas alternativas não hormonais de contraceptivo são recomendadas quando se utiliza UNI-CARBAMAZ.

Dirigir veículos e/ou operar máquinas
A habilidade de reação do paciente pode estar prejudicada pela condição médica, resultando em convulsões e reações adversas, incluindo vertigem, sonolência, ataxia, diplopia, redução da visão e visão turva reportadas com carbamazepina, especialmente no início do tratamento ou quando houver ajuste de dose. Portanto, os pacientes devem ser alertados sobre os cuidados ao dirigir veículos e/ou operar máquinas.

Excipientes especiais

em combinação com fármacos sedativos-hipnóticos (por ex.: clonazepam, clonazepóxido). Após o alívio da fase aguda, UNI-CARBAMAZ pode ser continuado em monoterapia.

Doseagem na neuralgia do trigêmeo
A posologia inicial é de 200 a 400 mg/dia, deve ser elevada lentamente até a obtenção do alívio da dor (normalmente 200 mg, 3 a 4 vezes ao dia). A dose deve, então, ser reduzida gradualmente para o menor nível de manutenção possível. A dose máxima recomendada é de 1.200 mg/dia. Quando o alívio da dor for obtido, devem ser feitas gradativamente tentativas para interromper o tratamento, até que outro ataque ocorra.

Doseagem na neuropatia diabética dolorosa
A doseagem média é de 200 mg, 2 a 4 vezes ao dia.

Doseagem na diabetes insípida central
A doseagem média para adultos é de 200 mg, 2 a 3 vezes ao dia. Em crianças, a doseagem deve ser reduzida proporcionalmente à idade e ao peso corporal.

Populações especiais
Insuficiência renal/insuficiência hepática
Não existem dados disponíveis sobre a farmacocinética da carbamazepina em pacientes com insuficiência hepática ou renal.

Pediatrias e adolescentes
Doseagem na epilepsia
Para crianças de 4 anos ou menos, é recomendada a dose inicial de 20 a 60 mg/dia, aumentada de 20 a 60 mg a cada dois dias. Para crianças acima de 4 anos, a terapia pode começar com 100 mg/dia, aumentada de 100 mg em intervalos semanais.

Dose de manutenção: 10 a 20 mg/kg de peso corporal ao dia, em doses divididas:

- Até 1 ano de idade: 100 a 200 mg por dia (= 5 - 10 mL = 1-2 medidas de suspensão oral)
- 1 a 5 anos de idade: 200 a 400 mg por dia (= 10 - 20 mL = 2 x 1-2 medidas de suspensão oral)
- 6 a 10 anos de idade: 400 a 600 mg por dia (= 20 - 30 mL = 2-3 x 2 medidas de suspensão oral)
- 11 a 15 anos de idade: 600 a 1.000 mg por dia (= 30 - 50 mL = 3 x 2-3 medidas de suspensão oral (em caso de administração de 1.000 mg, aumente uma medida extra de 5 mL))
- > 15 anos de idade: 800 a 1.200 mg por dia (mesma dose de adultos)

Dose para administração
Até 6 anos de idade: 15 mg/kg/dia
6-15 anos de idade: 1.000 mg/dia
> 15 anos de idade: 1.200 mg/dia

Doseagem na diabetes insípida central
Em crianças, a doseagem deve ser reduzida proporcionalmente à idade e ao peso corporal. A doseagem média para adultos é de 200 mg, 2 a 3 vezes ao dia.

Idosos
Devido a interações medicamentosas e farmacocinéticas diferentes de medicamentos antiepiléticos, a dose de UNI-CARBAMAZ deve ser selecionada com precaução em pacientes idosos.

Em pacientes idosos, é recomendada a dose inicial de 100 mg duas vezes por dia. A dose inicial de 100 mg duas vezes por dia deve ser lentamente aumentada diariamente até a obtenção do alívio da dor (normalmente de 200 mg, 3 vezes por dia). A dose deve ser gradualmente reduzida para o nível de manutenção mais baixo possível. Deve-se fazer uma revisão da dose a cada 2 a 3 dias. Quando o alívio da dor for obtido, devem ser feitas tentativas para interromper o tratamento gradualmente, até que outro ataque ocorra.

O comprimido de UNI-CARBAMAZ não deve ser mastigado

9. REAÇÕES ADVERSAS
Resumo do perfil de segurança
Particularmente no início do tratamento com a carbamazepina, se a posologia inicial for elevada demais ou durante o tratamento de pacientes idosos, certos tipos de reações adversas ocorrem muito frequentemente ou frequentemente, como por ex.: reações adversas no SNC (vertigem, tontura, ataxia, sonolência, fadiga e diplopia), distúrbios gastrointestinais (náusea e vômito), e reações alérgicas na pele.

As reações adversas relacionadas à dose geralmente diminuem dentro de poucos dias, espontaneamente, ou após redução transitória da posologia. A ocorrência de reações adversas no SNC pode ser uma manifestação de supertose relativa ou de flutuação significativa dos níveis plasmáticos. Em tais casos, é aconselhável monitorizar os níveis plasmáticos.

Resumo tabulado das reações adversas compiladas a partir de ensaios clínicos e de relatos espontâneos
As reações adversas de ensaios clínicos estão listadas pela classe de sistema de órgãos McDDRA. Dentro de cada classe do sistema de órgãos, as reações adversas estão classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa a medicamentos é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100 a < 1/10), incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100), rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muito rara (< 1/10.000).

Reações adversas	
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	
Muito comum:	leucopenia
Comum:	trombocitopenia, cosinofilia
Rara:	leucocitose, linfocitopenia
Muito raro:	agranulocitose, anemia aplásica, pancytopenia, aplasia de eritrócito puni, anemia, anemia megaloblástica, reticulose e anemia hemolítica.
Distúrbios do sistema imunológico	

Rara:	distúrbio de hipersensibilidade retardada em múltiplos órgãos com febre, erupções de pele, vasculite, infundematosa, pseudotumor, linfocitose, linfocitopenia, leucocitose, hepatosplenomegalia, teste da função hepática anormal e síndrome do desaparecimento do ducto biliar (destruição e desaparecimento dos ductos biliares intra-hepáticas) ocorrendo em várias combinações. Outros órgãos também podem ser afetados (por ex.: pulmões, rins, pâncreas, miocárdio e cólon). reação anafilática, angioedema, hipogamaglobulinemia.
Muito raro:	
Distúrbios endócrinos	
Comum:	edema, retenção de líquido, aumento de peso, hiponatremia, e redução de esmolaridade do sangue causada por um efeito semelhante ao do hormônio antidiurético (ADH), conduzindo em casos raros, a inervação hídrica acompanhada de letargia, vômito, cefaleia, confusão e distúrbios neurológicos. galactosemia e ginecomastia.
Muito raro:	
Distúrbios de metabolismo e nutrição	
Rara:	deficiência de folato e diminuição do apetite.
Muito raro:	porfiria aguda (porfiria aguda intermitente e porfiria variegada), porfiria não aguda (porfiria cutânea tardia).
Distúrbios psiquiátricos	
Rara:	alucinações (visuais ou auditivas), depressão, agressão, agitação, inquietação, e estado de confusão.
Muito raro:	ativação de psicose.
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum:	ataxia, vertigem, sonolência
Comum:	diplopia e cefaleia.
Incomum:	movimentos involuntários anormais (por ex.: tremor, asterixis, distonia, fibras e rigidez).
Rara:	discinesia, distúrbios de movimentos dos olhos, distúrbios da fala (por ex.: disartria ou proeminência desarticulada da fala), coreoatetose, neuropatia periférica, parastesia, parosmia, síndrome neuroleptica maligna, meningite asséptica com neutrofilia e eosinofilia periférica, disgeusia.
Muito raro:	
Distúrbios visuais	
Comum:	distúrbio de acomodação (por ex.: visão borrada)
Muito raro:	opacidade lenticular, conjuntivite, pressão intraocular aumentada
Distúrbios do ouvido e labirinto	
Muito raro:	distúrbios auditivos, por ex.: zumbido, hiperaresia, hipotensão e mudança na percepção do espaço.
Distúrbios cardíacos	
Rara:	distúrbios de condução cardíaca.
Muito raro:	arritmia, bloqueio atrioventricular com síncope, bradicardia, insuficiência cardíaca congestiva, agravamento da doença coronariana.
Distúrbios vasculares	
Rara:	hipertensão ou hipotensão
Muito raro:	colapso circulatório, embolismo (por ex.: embolismo pulmonar), tromboflebite.
Distúrbios respiratórios torácicos e mediastínicos	
Muito raro:	hipersensibilidade pulmonar caracterizada, por ex.: por febre, dispnéia, pneumonite e pneumonia.
Distúrbios gastrointestinais	
Muito comum:	vômito, náusea.
Comum:	boca seca.
Incomum:	diarreia, constipação.
Rara:	dor abdominal.
Muito raro:	pancreatite, glosse, estomacal.
Distúrbios hepatobiliares	
Rara:	hepatite coléutica e parencimatosas (hepatocelular) ou de tipo mista, síndrome do desaparecimento do ducto biliar, icterícia.
Muito raro:	insuficiência hepática, doença do fígado granulomatoso.
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	

Os sinais e sintomas de superdose geralmente envolvem os sistemas nervoso central, cardiovascular, respiratório e as reações adversas a medicamentos mencionadas no item "9 Reações adversas".

Sistema nervoso central: depressão do SNC, desorientação, nível reduzido de consciência, convulsões, agitação, alienação, coma, visão borrada, distúrbio da fala, disartria, ataxia, discinesia, hiperreflexia inicial, hiporreflexia tardia, convulsões, distúrbios psicomotores, mioclonia, hipotermia, náuseas.
Sistema respiratório: depressão respiratória, edema pulmonar.
Sistema cardiovascular: taquicardia, hipotensão, às vezes hipertensão, distúrbio de condução com ampliação do complexo QRS, síncope em associação com parada cardíaca.
Sistema gastrointestinal: vômito, esvaziamento gástrico retardado, motilidade intestinal reduzida.
Sistema musculoesquelético: há relatos de casos de rabdomiólise em associação com a toxicidade de carbamazepina.
Função renal: retenção de urina, oligúria ou anúria, retenção de fluido, intoxicação hídrica causada por efeito semelhante ao ADH da carbamazepina.
Achados laboratoriais: hiponatremia, possibilidade de acidose metabólica, possibilidade de hiperglicemia e aumento de creatinina fosfoquinase muscular.

Tratamento
 Não há antídoto específico.
 O tratamento deve ser feito considerando-se inicialmente a condição clínica do paciente: internação. Medida do nível plasmático para confirmação da intoxicação por carbamazepina e determinação do grau da superdose.
 Esvaziamento gástrico, lavagem gástrica, com administração de carvão ativado. A demora no esvaziamento do estômago pode ocasionar uma absorção tardia, levando a uma recidiva durante o período de melhora da intoxicação. Devem ser adotadas medidas de suporte em unidade de terapia intensiva, com monitorização cardíaca e correção cuidadosa do equilíbrio eletrolítico.

Recomendações especiais
 É recomendada hipotermia com carvão. A hemodialise é a modalidade de tratamento eficaz na gestão da superdose de carbamazepina.
 A reincidência e o agravamento da sintomatologia no 2º e 3º dia após a superdose devem ser antecipados com função da absorção retardada.

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
 SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA**

Registro MS - 1.0497.0172

UNIAO QUÍMICA FARMACÉUTICA NACIONAL S/A
 Rua Cel. Luiz Teodoro de Paes, 60
 Embu-Guaçu - SP - CEP: 06900-000
 CNPJ: 00.665.981/0001-18
 Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Kenes
 CRP-SP-49136

Fabricado na unidade fabril:
 Teccho I, conjunto 11, lote 6/12
 Polo de Desenvolvimento JK
 Brasília - DF - CEP: 72549-555
 CNPJ: 00.665.981/0007-43
 Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



Muito comum:	urticária que em alguns casos pode ser grave, dermatite alérgica, demãite estofoliativa.
Rara:	leptos encefalopatia sistêmica, parviro.
Muito raro:	Síndrome de Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica, reação de fotossensibilização, eritema multiforme, eritema nodoso, distúrbio de pigmentação, purpura, acne, hiperidratos, alopecia, hirsutismo.
Distúrbios musculoesqueléticos, tecidos conectivos e ósseos	
Rara:	fraqueza muscular.
Muito raro:	distúrbios do metabolismo ósseo (diminuição do cálcio plasmático e supineco 25-hidroxi-colecalciferol), levando à osteomalácia/osteoporoze, artralgia, mialgia, espasmos musculares.
Distúrbios renais e urinários	
Muito raro:	nefrite tubulointersticial, insuficiência renal, disfunção renal (por ex.: albuminúria, hematuria, oligúria e urina sanguinolenta aumentada/azotemia elevada), retenção urinária, frequência urinária alterada.
Distúrbios reprodutivos	
Muito raro:	distúrbio sexual/disfunção erétil, espermatozóese anormal (com contagem diminuída do espermatozoides e/ou motilidade).
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Rara:	fadiga.
Investigações	
Muito comum:	aumento da gama-globulina transfêrese (devido à indução de enzima hepática), geralmente não é clinicamente relevante.
Comum:	aumento da fosfatase alcalina do sangue.
Incomum:	aumento das transaminases.
Muito raro:	aumento da pressão intracranial, aumento do colesterol no sangue, aumento da lipoproteína de alta densidade, aumento dos triglicéridos no sangue. Teste de função da tireoide anormal: diminuição da L-tiroxina (l-tiroxina livre, l-tiroxina total, l-tiroxina livre) e aumento no sangue do hormônio estimulante da tireoide, geralmente sem manifestações, aumento na produção no sangue.

* Em alguns países asiáticos, também reportadas como raras (ver item "5. Advertências e precauções").

Reações adversas a medicamentos associadas a partir de relatos espontâneos (frequência não conhecida)
 As seguintes reações adversas são derivadas de experiência pós-comercialização com a carbamazepina via rotas de casos espontâneos e literatura. Essas reações são relatadas voluntariamente em uma população de tamanho incerto, não sendo possível estimar a frequência e, portanto, é classificada como desconhecida. As reações adversas são listadas de acordo com classes de sistemas de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

- Infecções e infestações**
 Reativação da infecção por herpes vírus 6 humano.
- Distúrbios hematológicos e do sistema linfático**
 Insuficiência da medula óssea.
- Distúrbios do sistema nervoso**
 Seção, perda de memória.
- Distúrbios gastrointestinais**
 Cefaleia.
- Doenças do sistema imune**
 Erupção à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS).
- Alergias dos tecidos conjuntivos e subcutâneos**
 Pustulose Aguda Exantemática Generalizada (AGEP), queratose liquenóide, onitocromatose.
- Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos**
 Fraturas.
- Investigações**
 Diminuição da densidade óssea.

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

10. SUPERDOSE
 Sinais e sintomas

010750
CG

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	Versiones (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
22/04/2015	Gerado no momento do pedido de peticionamento	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração do Texto de Bula - RDC 601/2	22/04/2015	Gerado no momento do peticionamento	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração do Texto de Bula - RDC 601/2	22/04/2015	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP VPS	Solução oral 20 mg/mL
04/02/2015	0104834/15-1	10756 - SIMILAR - Notificação de Alteração do Texto de Bula para adequação a intercomunicabilidade	04/02/2015	0104834/15-1	10756 - SIMILAR - Notificação de Alteração do Texto de Bula para adequação a intercomunicabilidade	04/02/2015	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO	VP VPS	Comprimido 200 mg e Suspensão oral 20 mg/mL
25/09/2014	0798857/14-0	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração do Texto de Bula - RDC 601/2	25/09/2014	0798857/14-0	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração do Texto de Bula - RDC 601/2	25/09/2014	Inclusão da versão inicial do comprimido E. ONDE COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? APÓS O SEU ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP VPS	Comprimido 200 mg Suspensão oral 20 mg/mL
13/09/2013	0774207/13-0	10457 - SIMILAR - Notificação de Alteração do Texto de Bula - RDC 601/2	13/09/2013	0774207/13-0	10457 - SIMILAR - Notificação de Alteração do Texto de Bula - RDC 601/2	13/09/2013	Versão inicial	VP VPS	Suspensão oral 20 mg/mL

[Handwritten signatures and initials]

550

MUCOBRONQ
carbocisteína

Natulab Laboratório S.A.

Xarope
50 mg/mL

MUCOBRONQ
Carbocisteína

FORMA FARMACÊUTICA
Xarope

APRESENTAÇÕES

Linha Hospitalar:

Caixa de embarque contendo 50 frascos com 100 mL e 120 mL, acompanhados de copo dosador.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL do xarope contém:
carbocisteína..... 50 mg
Excipientes: hidroxietilcelulose, hidróxido de sódio, metilparabeno, propilparabeno, sacarina sódica, essência framboesa, corante vermelho cerosina, ácido cítrico anidro, álcool etílico e água purificada.

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Mucobronq é indicado, em terapia adjuvante, como mucolítico e fluidificante das secreções, nas afecções agudas ou crônicas do trato respiratório, onde a presença de secreção viscosa e/ou abundante seja um fator agravante.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

As doenças obstrutivas das vias respiratórias, como a bronquite crônica, a fibrose cística e o enfisema, embora apresentem grandes diferenças etiológicas e epidemiológicas, possuem uma importante característica em comum, que é o aumento da secreção brônquica, em algum estágio da doença. Esta secreção, devido às suas propriedades

Handwritten signatures and initials:
A circled signature, possibly "M", and other illegible scribbles.

Handwritten signature: B
010751

bioquímicas e físicas alteradas, não é eliminada pelos mecanismos mucociliares e pela tosse, determinando a necessidade de uma remoção terapêutica.¹

Vários estudos clínicos comprovaram a eficácia da carbocisteína nas doenças obstrutivas crônicas das vias respiratórias, levando a alterações reológicas da secreção e o aumento da expectoração, indicando uma melhora primária da função mucociliar.²

Estudo duplo-cego comparou o uso da carbocisteína com placebo e com um esquema de nebulização com água em 82 pacientes com bronquite crônica. No grupo que utilizou a carbocisteína, verificou-se uma melhora consistente na viscosidade da secreção e da expectoração, com um aumento de 30% no volume expectorado após 8 horas do tratamento ($p < 0,02$).³

A eficácia terapêutica do uso de mucolíticos foi confirmada numa revisão de 23 estudos clínicos randomizados, que comparou a utilização de mucolíticos com placebo, em pacientes adultos com bronquite crônica estável e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Demonstrou-se que os mucolíticos reduzem de forma significativa o número e a duração das exacerbações, além de reduzirem a necessidade do uso de antibióticos.⁴

A carbocisteína também foi comparada com a bromexina em um estudo duplo-cego em 30 pacientes adultos com exacerbações de bronquite crônica e presença de secreção mucóide. Embora ambas as substâncias tenham levado a um aumento significativo do volume e da fluidez da secreção, os efeitos máximos foram observados já no terceiro dia de uso da carbocisteína, e apenas no sétimo dia de uso da bromexina ($p < 0,05$). Houve também melhora nos parâmetros subjetivos (expectoração fácil, severidade da tosse e consistência da secreção). Porém, as respostas obtidas com o uso da carbocisteína foram observadas, no mínimo, quatro dias antes dos verificadas com a bromexina. A carbocisteína determinou ainda uma melhora nos índices respiratórios, sendo também superiores aos obtidos com a bromexina.⁵

Em outro estudo duplo-cego, o efeito a longo-prazo da terapia oral com a carbocisteína foi comparado com placebo em 109 pacientes com bronquite crônica. Nos pacientes que utilizaram a carbocisteína, observou-se um aumento significativo no fluxo expiratório máximo (15-20%), associado a melhora clínica importante ($p < 0,05$).⁶

A eficácia da carbocisteína também foi avaliada no tratamento de otite média secretória em crianças. Uma metanálise envolvendo 430 crianças, com idades entre 3 e 12 anos observou que o uso da carbocisteína diminuiu a necessidade de intervenção cirúrgica (timpanostomia) em 2,31 vezes, quando comparada com crianças que receberam

placebo ($p < 0,01$). Além disto, a carbocisteína reverteu as alterações dos timpanogramas para a normalidade.⁷

Estes resultados foram confirmados em outro estudo com 60 crianças, onde a utilização de carbocisteína reduziu de forma significativa a necessidade de inserção de tubos à timpanostomia (13%), em comparação com as crianças que não receberam mucolíticos (76,6%).⁸

Em casos de crianças com otite média secretória, a taxa de sucesso clínico foi de 66% com o uso da carbocisteína.⁹

Além disto, estudos demonstraram que a carbocisteína tem o efeito de inibir a adesão da *Moraxella catarrhalis*, do *Haemophilus influenzae* e do *Streptococcus pneumoniae* às células epiteliais do aparelho respiratório, o que indica que a carbocisteína ajuda no tratamento das infecções respiratórias.^{10, 11, 12}

1. Brown DT. Carbocysteine. *Drug Intell Clin Pharm* 22:603-8, 1988
2. Brown DT, 1988
3. Edwards GF et al. S-carboxy-methyl-cysteine in the fluidification of sputum and treatment of chronic airway obstruction. *Chest* 70:506-13, 1976
4. Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 322(7297):1271-4, 2001
5. Aylward M. A between-patient double blind comparison of S-carboxymethylcysteine and bromhexine in chronic obstructive bronchitis. *Curr Med Res Opin* 1:219-27, 1973
6. Grillage M, Barnard-Jones K. Long-term oral carbocysteine therapy in patients with chronic bronchitis: A double blind trial with placebo control. *Br J Clin Pract* 39:395-8, 1985
7. Pignataro O et al. Otitis media with effusion and S-carboxymethylcysteine and/or its lysine salt: a critical overview. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 35(3):231-41, 1996
8. Pollastrini L et al. Ruolo della S-carbossimetilcisteina nella terapia dell'otite sieromucosa in età pediatrica. *Ped Oggi* 11(4):96-9, 1991
9. Brkie F et al. Bromhexobos in the therapy of chronic secretory otitis in children. *Med Art* 53(2):89-91, 1999
10. Zheng CH et al. The effects of S-carboxymethylcysteine and N-acetylcysteine on the adherence of *Moraxella catarrhalis* to human pharyngeal epithelial cells. *Microbiol Immunol* 43(2):107-13, 1999
11. Ndour CT et al. Modulating effects of mucoregulating drugs on the attachment of *Haemophilus influenzae*. *Microb Pathog* 30(3):121-7, 2001

[Handwritten signatures and initials]

Natulab[®]
Laboratório Farmacêutico

12. Cakan G et al. S-carboxymethylcysteine inhibits the attachment of Streptococcus pneumoniae to human pharyngeal epithelial cells. Microb Pathog 34(6):261-5, 2003

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A carbocisteína, cujo nome químico é S-(carboximetil)-L-cisteína, é um aminoácido dibásico, de peso molecular 179,2 e fórmula molecular C₃H₉NO₄S.

Propriedades farmacodinâmicas: o exato mecanismo de ação da carbocisteína ainda não foi totalmente elucidado. No entanto, sua ação parece estar relacionada à regulação da viscosidade das secreções mucosas do trato respiratório. Estudos em animais e em humanos demonstram que a carbocisteína altera a síntese das glicoproteínas do muco, aumentando, proporcionalmente, a produção de sialoglicoproteínas, o que torna a secreção mais fluida, e assim melhora a depuração mucociliar, tornando a tosse mais efetiva. (Brown DT. Carbocysteine. Drug Intell Clin Pharm 22:603-8, 1988).

Propriedades farmacocinéticas: a carbocisteína é rapidamente absorvida após a administração oral. As concentrações séricas máximas são alcançadas entre 1 a 2 horas após a administração e, após uma dose de 1,5 g, os valores máximos foram de 13 a 16 mg/l. A meia-vida plasmática foi estimada em 1,5 a 2 horas, e o volume aparente de distribuição foi de aproximadamente 60 litros. A carbocisteína parece distribuir-se bem no tecido pulmonar e no muco respiratório, sugerindo ação local.

É metabolizada através de acetilação, descarboxilação e sulfoxidação. A produção do derivado descarboximetilado é muito pequena. A maior parte da droga é eliminada inalterada, por excreção urinária.

Dois terços dos indivíduos excretam um glicuronídeo, como metabólito menor. Não há relatos de atividade farmacológica importante destes metabólitos. (Brown DT. Carbocysteine. Drug Intell Clin Pharm 22:603-8, 1988).

A ação do Mucobronq inicia-se aproximadamente 1 a 2 horas após a ingestão.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O produto não deve ser utilizado por pacientes com úlceras gástricas, duodenais ou nos casos de alergia aos componentes da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Deve-se ter cautela em paciente com antecedentes de úlcera gástrica ou duodenal.

Natulab[®]
Laboratório Farmacêutico

Deve-se ter cuidado no uso em pacientes com asma brônquica e insuficiência respiratória.

Pacientes idosos, não existem restrições ou precauções especiais com relação ao uso do produto.

Gravidez e Lactação: o efeito de Mucobronq na fertilidade humana não é conhecido e não há estudos adequados e bem controlados em gestantes. Não se sabe se a carbocisteína é excretada no leite humano.

Categoria B de Risco na Gravidez - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião - dentista

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Durante o tratamento com Mucobronq, não devem ser usados medicamentos que inibem a tosse como os antitussígenos e/ou medicamentos atropínicos (como por exemplo, atropina).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o medicamento Mucobronq à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger do calor excessivo, umidade e luz solar direta.

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

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

Mucobronq é um líquido límpido e de cor rosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Xarope adulto: 5 a 10 mL (para medir o volume, utilize o copo-medida) do xarope (o que equivale a 250 a 500 mg de carbocisteína), 3 vezes ao dia.

Atenção:

Para medir o volume de Mucobronq Xarope, utilize o copo-medida verificando a posologia a ser adotada.

9. REAÇÕES ADVERSAS



010753
Bj

Podem ocorrer as seguintes reações adversas com o uso do produto:
 Reação comum (> 1/100 e < 1/10): Distúrbios gastrointestinais, como: náuseas, diarreia e desconforto gástrico.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): Insônia, cefaléia, tontura e erupções cutâneas.
 Reações de frequência desconhecida: Sangramento gastrointestinal, palpitações, hipoglicemia leve.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www8.anvisa.gov.br/notivisa/fmCadastro.asp>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

10. SUPERDOSE

Nos casos de superdose, distúrbios gastrointestinais como gastralgia, náuseas, vômito e diarreia podem ser mais comumente observados. Deve-se proceder ao controle e observação criteriosa das funções vitais, assim como à lavagem gástrica.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.3841.0034

Farm. Responsável: Tales Vasconcelos de Cortes - CRF/BA n.º3745

NATULAB LABORATÓRIO SA

Rua H, n.º2, Galpão 03 - Uhis II

Santo Antônio de Jesus - Bahia - CEP - 44.574-150

CNPJ 02.456.955/0001-83

INDÚSTRIA BRASILEIRA

SAC: (75) 3311 5555

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 11/06/2014.
 Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.



Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/deferimento que altera bula			Dados das alterações de bula			
Data da expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Item de bula	Verbas (VPRVS)	Apresentações relacionadas
16/06/2014	-	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	16/06/2014	-	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	16/06/2014	1ª submissão no padrão eletrônico.	Bulas para o Produto (V75)	Milochrom Xatrop
25/11/2015	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	25/11/2015	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	25/11/2015	Apresentação	Bulas para o Produto (V75)	Milochrom Xatrop

010754



CIA CAL

PAINEL PRINCIPAL

Suplemento mineral a base de cálcio de ostras

Carbonato de Cálcio 1250mg

Contém 500 mg de cálcio elementar.

Contém 500 comprimidos.

PAINÉIS SECUNDÁRIOS

Laboratório Farmacêutico Vitamed Ltda.
Rua Flávio Francisco Bellini 459.
Cep: 95098-170 - Caxias do Sul/RS
CNPJ 29.346.301/0001-53
INDÚSTRIA BRASILEIRA
Reg. M.S.: Isento de Registro RDC 27/2010.
SAC: (54) 4009-3210
sac@vitamed.com.br

Ingredientes: Cálcio de Ostras, Amido, Carbonato de cálcio, Hipromelose, Polidextrose, Macrogol, Estabilizante Croscarmelose sódica, Antiumectante Dióxido de silício coloidal e talco, Lubrificante Estearato de magnésio, Corante Dióxido de titânio, Veículo Maltodextrina.

Recomendações de Uso: Tomar um comprimido ao dia. Gestantes, nutrizes e crianças até 3 (três) anos, somente devem consumir este produto sob orientação de nutricionistas ou médico. Consumir este produto conforme a Recomendação de Ingestão Diária constante na embalagem.

Cuidados de Conservação: Conservar o produto dentro de sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C). Proteger da luz e umidade.

NÃO CONTÉM GLÚTEN. NÃO CONTÉM LACTOSE.

Lote: (A+número) fabricação e validade (mês/ano)

INFORMAÇÃO NUTRICIONAL		
Porção de 1,4 g (1 comprimido)		
	Quantidade por porção	% VD (*)
Valor Calórico	Zero	Zero
Carboidratos	Zero	Zero
Proteínas	Zero	Zero
Gorduras totais	Zero	Zero
Gorduras saturadas	Zero	Zero
Gorduras <i>trans</i>	Zero	Zero
Fibra alimentar	Zero	Zero
Sódio	Zero	Zero
Carbonato de Cálcio	1250 mg	50%

(*) Valores diários de referência com base em uma dieta de 2.000 kcal ou 8.400 kj. Seus valores diários podem ser maiores ou menores dependendo de suas necessidades energéticas.

(**) Não existe valor determinado.

010755
cg.

Natulab
Laboratório Farmacêutico

Natulab
Laboratório Farmacêutico

OSTEOFIX 200 UI

Carbonato de Cálcio + Colecalciferol (Vitamina D)

FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido.

APRESENTAÇÕES

Carbonato de Cálcio 500mg + Colecalciferol 200UI

Linha Hospitalar: Caixa contendo 50 frascos com 60 comprimidos revestidos.

Carbonato de Cálcio 600mg + Colecalciferol 200UI

Linha Hospitalar: Caixa contendo 50 frascos com 60 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Carbonato de Cálcio 500mg + Colecalciferol 200UI:

Cada comprimido revestido de OSTEOFIX contém:

Carbonato de cálcio (correspondente a 500mg de cálcio elementar)..... 1250 mg
Colecalciferol (Vitamina D)..... 200 UI

Excipientes: (povidona, sorbitol, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, lauril sulfato de sódio, advantia prime 599999HA29, dióxido de titânio, azul brilhante laca de alumínio, amarelo laca de alumínio e álcool etílico 96%) q. s. p. 1 comprimido revestido.

Carbonato de Cálcio 600mg + Colecalciferol 200UI:

Cada comprimido revestido de OSTEOFIX contém:

Carbonato de cálcio (correspondente a 600mg de cálcio elementar)..... 1500 mg
Colecalciferol (Vitamina D)..... 200 UI

Excipientes: (povidona, sorbitol, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, lauril sulfato de sódio, advantia prime 599999HA29, dióxido de titânio, azul brilhante laca de alumínio, amarelo laca de alumínio e álcool etílico 96%) q. s. p. 1 comprimido revestido.

OSTEOFIX 200 UI

Natulab Laboratório SA.

Comprimido Revestido

Carbonato de cálcio (correspondente a 500mg de cálcio elementar) 1250 mg +

Colecalciferol (Vitamina D3) 200 UI

Carbonato de cálcio (correspondente a 600 mg de cálcio elementar) 1500 mg +

Colecalciferol (Vitamina D3) 200 UI

Pharmarma

010756
9

152

(Handwritten signatures and initials)



Laboratório Farmacêutico



Laboratório Farmacêutico

CONCENTRAÇÃO DOS PRINCÍPIOS ATIVOS

Componentes do Osteofix 1250mg + 2000UI	2 comprimidos/dia	3 comprimidos /dia	Componentes do Osteofix 1500mg + 2000UI	2 comprimidos /dia
Colecalciferol	400 UI (200% da IDR*)	600 UI (300% da IDR*)	Colecalciferol	400 UI (200% da IDR*)
Cálcio	1000 mg (150% da IDR*)	1500 mg (150% da IDR*)	Cálcio	1200 mg (120% da IDR*)

*IDR - Ingestão Diária Recomendada, conforme a RDC 269/05.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

OSTEOFIX 200 UI é um Suplemento Vitamínico/Mineral que deve ser utilizado como complemento das necessidades orgânicas de cálcio e vitamina D e por pacientes que apresentam deficiência destes componentes no organismo.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O cálcio é um eletrólito essencial para a integridade funcional dos sistemas nervoso muscular e esquelético. O esqueleto contém 99% do total de cálcio corporal. O cálcio do esqueleto está em constante troca com o cálcio plasmático. Uma vez que as funções metabólicas do cálcio são essenciais para a vida, quando existe algum distúrbio no balanço de cálcio, devido à deficiência na dieta ou de outras causas, podem ser utilizadas as reservas de cálcio presentes nos ossos para atender as necessidades mais vitais do organismo. Portanto, a mineralização normal dos ossos depende da quantidade total de cálcio no organismo. As perturbações do metabolismo do cálcio estão intimamente ligadas às alterações do tecido ósseo.

Assim, pode-se distinguir: raquitismo primário, osteomalácia nutricional (raquitismo), mal absorção intestinal, diarréia grave intratável, osteoporose e hipoparatiroidismo. Em cada uma dessas condições observam-se alterações dos níveis plasmático de cálcio, da estrutura e do metabolismo ósseo, bem como repercussões funcionais de vários sistemas

[Handwritten signatures and initials]

Aproximadamente 1/5 a 1/3 da dose de cálcio administrada por via oral é absorvida no intestino, dependendo da presença de, por exemplo, fatores dietéticos, pH e presença de vitamina D. A absorção de cálcio está aumentada na presença da deficiência de cálcio ou quando o paciente está sob dieta de baixo conteúdo de cálcio. A excreção ocorre principalmente nas fezes e, em menor grau, na urina. O cálcio atravessa a placenta e também é excretado no leite materno.

A vitamina D auxilia na absorção de cálcio pelos ossos. Se não há uma exposição regular ao sol ou se a alimentação é deficiente em vitamina D, poderá não ocorrer uma absorção regular de cálcio. Portanto, nestes casos, é recomendável a suplementação alimentar com Vitamina D. A Vitamina D é hidroxilada no corpo humano obtendo-se o 1,25 - dihidroxicolecalciferol, ou calcitriol, a forma mais ativa da Vitamina D. O calcitriol, que é importante na regulação da absorção de cálcio no intestino, é produzido nos rins e, durante a gravidez, na unidade fetoplacentária.

3. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida aos componentes da formulação.

Este medicamento é contraindicado para pacientes com hipercalcemia, insuficiência renal grave, sarcoidose e hipercalcúria grave.

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este produto apresenta categoria de risco C. Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas.

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

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Na hipercalcúria leve, bem como na insuficiência renal crônica, ou quando há propensão à formação de cálculos renais, deve-se realizar monitorização da excreção urinária de cálcio e, se necessário, a dose deve ser reduzida ou o tratamento interrompido.

Em pacientes com aclorúria ou hipoclorúria, a absorção de cálcio pode ser reduzida, a menos que este seja administrado durante as refeições. A vitamina D não deve ser administrada em pacientes com hipercalcemia e deve ser administrada com cautela em crianças (devido a maior sensibilidade aos seus efeitos), em pacientes com insuficiência renal ou cálculos, ou em pacientes com doença cardíaca, que

apresentam maior risco de dano ao órgão caso ocorra hipercalcemia. As concentrações plasmáticas de fosfato devem ser controladas durante o tratamento com vitamina D, visando reduzir o risco de calcificação ectópica. Recomenda-se a monitorização regular da concentração de cálcio em pacientes recebendo doses farmacológicas da vitamina D, especialmente no início do tratamento e caso surjam sintomas sugestivos de toxicidade.

Em caso de hipersensibilidade ao produto, recomenda-se descontinuar o uso e consultar o médico.

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este produto apresenta categoria de risco C. Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas.

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

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração concomitante com medicamentos que contenham ferro, etidronato, fenitoína ou tetraciclina deve ser evitada, pois a absorção dos mesmos é prejudicada. Nestes casos, os medicamentos devem ser ingeridos obedecendo-se um intervalo de tempo de pelo menos 2 -3 horas. A absorção intestinal de cálcio também pode ser reduzida pela ingestão simultânea de certos alimentos (espinafre, ruibarbo, farelo de trigo e outros cereais). O uso excessivo e prolongado de suplementos de cálcio com leite ou derivados deve ser evitado. O consumo excessivo de álcool, caféina ou tabaco pode reduzir a quantidade de cálcio absorvida.

Em pacientes digitalizados, altas doses de cálcio podem aumentar o risco de arritmias cardíacas.

Diuréticos tiazídicos aumentam o risco de hipercalcemia (excesso dos níveis de cálcio no sangue) se administrados juntamente com a vitamina D e com o cálcio. Nestes casos, aconselha-se o controle das concentrações de cálcio no sangue.

Alguns antiepiléticos (exemplos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e primidona) podem aumentar a necessidade de vitamina D.

INTERFERÊNCIA EM EXAMES

Não se conhecem interações do produto em exames laboratoriais. Desta forma, sugere-se interromper o uso do produto alguns dias antes de realizar exames.

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente (15° a 30°C). Proteger da umidade. Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

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

OSTEOFIX 200 UI é apresentado na forma de comprimido revestido. Traia-se de um comprimido oblongo, cor verde e odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Após aberto, válido por 30 dias.

7. POSOLOGIA E MODO DE USAR

OSTEOFIX 500MG DE CÁLCIO ELEMENTAR - Ingerir 2 a 3 comprimidos ao dia (uso adulto), durante as refeições ou conforme orientação médica.

OSTEOFIX 600MG DE CÁLCIO ELEMENTAR - Ingerir 2 comprimidos ao dia (uso adulto), durante as refeições ou conforme orientação médica.

Doses maiores devem ser ingeridas de acordo com a prescrição do seu médico. Este medicamento não deve ser partido, aberto, ou mastigado.

8. REAÇÕES ADVERSAS

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): distúrbios gastrointestinais leves e o uso prolongado de cálcio em pacientes idosos pode provocar constipação intestinal.

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

9. SUPERDOSE

O consumo de altas doses provoca alguns sintomas: reações gastrointestinais (somente em pacientes que recebem altas doses de vitamina D), sinais e sintomas de

010758
99

hipercalçemia, diminuição do apetite, náusea, vômito, constipação, dor abdominal, fraqueza muscular, poliúria (urinar com frequência), sede, sonolência e confusão. Em casos severos, coma ou arritmias cardíacas.

Tratamento: Interrupção do medicamento e procurar orientação médica. Na hipercalçemia severa, instituir infusão de solução de cloreto de sódio, diurese forçada e fofiato oral.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.3841.0029

Farm. Responsável: Tales Vasconcelos de Cortes - CRF/BA nº3745

NATULAB LABORATORIO SA

Rua H, nº2, Galpão 03 - Urbis II

Santo Antônio de Jesus - Bahia - CEP - 44.574-150

CNPJ 02.456.955/0001-83

INDÚSTRIA BRASILEIRA

SAC: (75) 3311 5555

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 18/01/2016.

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



Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula21	Verificações (V/P/S)	Apresentações rejeitadas
29/08/2015	0770243154	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bulas - RDC 60/12	29/08/2015	0770243154	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bulas - RDC 60/12	29/08/2015	1º submissão no balcão eletrônico	Bulas para o Paciente (VPS)	Outofix 200 UI Comprimido revestido
18/01/2016	1172161168	10461 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/1260/12	18/01/2016	1172161168	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	18/01/2016	Apresentação, Tabela de IDR	Bulas para o Paciente (VPS)	Outofix 200 UI Comprimido revestido

(Handwritten signatures and initials)

OSTEOFIX 400 UI

Carbonato de Cálcio + Colecalciferol (Vitamina D)

FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido

APRESENTAÇÕES:

Carbonato de Cálcio 1250mg + Colecalciferol (Vitamina D) 400UI

Linha Hospitalar: Caixa contendo 50 frascos com 60 comprimidos revestidos.

Carbonato de Cálcio 1500mg + Colecalciferol (Vitamina D) 400UI

Linha Hospitalar: Caixa contendo 50 frascos com 60 comprimidos revestidos.

USO ADULTO

USO ORAL.

COMPOSIÇÃO:

Carbonato de Cálcio 500mg + Colecalciferol 400UI

Cada comprimido revestido de OSTEOFIX contém:

Carbonato de cálcio (correspondente a 500 mg de cálcio elementar)..... 1250 mg

Colecalciferol (Vitamina D3)..... 400 UI

Excipiente..... q.s.p...l comprimido revestido

Excipiente: povidona, sorbitol, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, lauril sulfato de sódio, advantia prime 599999HA29, dióxido de titânio, azul brilhante laca de alumínio, amarelo laca de alumínio, álcool etílico.

Carbonato de Cálcio 600mg + Colecalciferol 400UI

Cada comprimido revestido de OSTEOFIX contém:

Carbonato de cálcio (correspondente a 600 mg de cálcio elementar)..... 1500 mg

Colecalciferol (Vitamina D3)..... 400 UI

Excipiente..... q.s.p...l comprimido revestido

Excipiente: povidona, sorbitol, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, lauril sulfato de sódio, advantia prime 599999HA29, dióxido de titânio, azul brilhante laca de alumínio, amarelo laca de alumínio, álcool etílico.

OSTEOFIX 400 UI

Natulab Laboratório SA.

Comprimido Revestido

Carbonato de cálcio (correspondente a 500mg de cálcio elementar) 1250 mg +

Colecalciferol (Vitamina D3) 400 UI

Carbonato de cálcio (correspondente a 600 mg de cálcio elementar) 1500 mg +

Colecalciferol (Vitamina D3) 400 UI

CONCENTRAÇÃO DOS PRINCÍPIOS ATIVOS:

Componentes Osteofix 1250 mg + 400UI	1 comprimido/dia	2 comprimidos/dia	Componentes Osteofix 1500mg+400UI	1 comprimido/dia	2 comprimido/dia
Colecalciferol	400 UI (200% da IDR*)	800 UI (400% da IDR*)	Colecalciferol	400 UI (200% da IDR*)	800 UI (400% da IDR*)
Cálcio	500 mg (50 % da IDR**)**	1000mg (100% da IDR*)	Cálcio	600mg (60% da IDR*) **	1200mg (120% da IDR*)

*IDR- Ingestão Diária Recomendada, conforme a RDC 269/05 –ANVISA

** A concentração de cálcio na posologia de 1 comprimido ao dia enquadra-se na categoria de suplemento mineral

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

OSTEOFIX 400UI é um medicamento que deve ser utilizado em casos onde há dietas restritivas e inadequadas de cálcio e colecalciferol (vitamina D), por pessoas que apresentam deficiência destes componentes no organismo, para prevenção e tratamento da osteoporose.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O cálcio é um eletrólito essencial para a integridade funcional dos sistemas nervoso muscular e esquelético. O esqueleto contém 99% do total de cálcio corporal. O cálcio do esqueleto está em constante troca com o cálcio plasmático. Uma vez que as funções metabólicas do cálcio são essenciais para a vida, quando existe algum distúrbio no balanço de cálcio, devido à deficiência na dieta ou de outras causas, podem ser utilizadas as reservas de cálcio presentes nos ossos para atender às necessidades mais vitais do organismo. Portanto, a mineralização normal dos ossos depende da quantidade total de cálcio no organismo.

As perturbações do metabolismo do cálcio estão intimamente ligadas às alterações do tecido ósseo. Assim, pode-se distinguir: raquitismo primário, osteomalácia nutricional (raquitismo), mal absorção intestinal, diarréia grave intratável, osteoporose e hipoparatiroidismo. Em cada uma dessas condições observam-se alterações dos níveis plasmático de cálcio, da estrutura e do metabolismo ósseo, bem como repercussões funcionais de vários sistemas.

Aproximadamente 1/5 a 1/3 da dose de cálcio administrada por via oral é absorvida no intestino, dependendo da presença de, por exemplo, fatores dietéticos, pH e presença de vitamina D. A absorção de cálcio está aumentada na presença da deficiência de cálcio ou quando o paciente está sob dieta de baixo conteúdo de cálcio. A excreção ocorre principalmente nas fezes e, em menor grau, na urina. O cálcio atravessa a placenta e também é excretado no leite materno.

A vitamina D auxilia na absorção de cálcio pelos ossos. Se não há uma exposição regular ao sol ou se a alimentação é deficitária em vitamina D, poderá não ocorrer uma absorção regular de cálcio. Portanto, nestes casos, é recomendável a suplementação alimentar com Vitamina D. A Vitamina D é hidroxilada no corpo humano obtendo-se o 1,25 - dihidroxicolecalciferol, ou calcitriol, a forma mais ativa da Vitamina D. O calcitriol, que é importante na regulação da absorção de cálcio no intestino, é produzido nos rins e, durante a gravidez, na unidade feto-placentária. A vitamina D necessária para humanos geralmente é obtida por meio da exposição da pele à quantidade suficiente de luz solar.

3. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes com reconhecida hipersensibilidade (alergia) aos componentes da formulação (ver item composição) também devem evitar o uso do produto.

Este medicamento é contraindicado para pacientes com hipercalcemia, insuficiência renal grave, sarcoidose e hipercalcitúria grave.

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

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Na hipercalcitúria leve, bem como na insuficiência renal crônica, ou quando há propensão à formação de cálculos renais, deve-se realizar monitorização da excreção urinária de cálcio e, se necessário, a dose deve ser reduzida ou o tratamento interrompido.

(Handwritten signatures and marks)

Em pacientes com acloridria ou hipocloridria, a absorção de cálcio pode ser reduzida, a menos que este seja administrado durante as refeições. A vitamina D não deve ser administrada em pacientes com hipercalcemia e deve ser administrada com cautela em crianças (devido a maior sensibilidade aos seus efeitos), em pacientes com insuficiência renal ou cálculos, ou em pacientes com doença cardíaca, que apresentam maior risco de dano ao órgão caso ocorra hipercalcemia. As concentrações plasmáticas de fosfato devem ser controladas durante o tratamento com vitamina D, visando reduzir o risco de calcificação ectópica. Recomenda-se a monitorização regular da concentração de cálcio em pacientes recebendo doses farmacológicas da vitamina D, especialmente no início do tratamento e caso surjam sintomas sugestivos de toxicidade.

Em caso de hipersensibilidade ao produto, recomenda-se descontinuar o uso e consultar o médico.

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este produto apresenta categoria de risco C.

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

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração concomitante com medicamentos que contêm ferro, etidronato, fenitoína ou tetraciclina deve ser evitada, pois a absorção dos mesmos é prejudicada. Nestes casos, os medicamentos devem ser ingeridos obedecendo-se um intervalo de tempo de pelo menos 2 -3 horas. A absorção intestinal de cálcio também pode ser reduzida pela ingestão simultânea de certos alimentos (espinafre, ruibarbo, farelo de trigo e outros cereais). O uso excessivo e prolongado de suplementos de cálcio com leite ou derivados deve ser evitado. O consumo excessivo de álcool, cafeína ou tabaco pode reduzir a quantidade de cálcio absorvida.

Em pacientes digitalizados, altas doses de cálcio podem aumentar o risco de arritmias cardíacas. Diuréticos tiazídicos aumentam o risco de hipercalcemia (excesso dos níveis de cálcio no sangue) se administrados juntamente com a vitamina D e com o cálcio. Nestes casos, aconselha-se o controle das concentrações de cálcio no sangue.

Alguns antiepilépticos (exemplos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e primidona) podem aumentar a necessidade de vitamina D.

INTERFERÊNCIA EM EXAMES

Não se conhecem interações do produto em exames laboratoriais. Desta forma, sugere-se interromper o uso do produto alguns dias antes de realizar exames.

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente (15 a 30° C). Proteger da umidade.

Este medicamento é válido por 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.

OSTEOFIX 400 UI é apresentado na forma de comprimido revestido. Trata-se de um comprimido oblongo, cor verde e odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Após aberto, válido por 60 dias.

7. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Ingerir 1 ou 2 comprimidos, via oral, ao dia, durante as refeições (12/12hrs) ou conforme orientação médica.

Não exceda a administração de 2 comprimidos ao dia.

Administração oral

Para uso em idosos, crianças e outros grupos de risco: Recomenda-se a monitorização regular da concentração de cálcio em pacientes recebendo doses farmacológicas da vitamina D, especialmente no início do tratamento e caso surjam sintomas sugestivos de toxicidade.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

A dose segura para o cálcio é 1.500 mg/dia para pacientes adultos e para o colecalciferol, 800 UI. As doses de cálcio e vitamina D, indicadas na posologia do OSTEOFIX 400 UI, estão dentro dos limites considerados seguros.

8. REAÇÕES ADVERSAS/EFEITOS COLATERAIS

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): distúrbios gastrointestinais leves e o uso prolongado de cálcio em pacientes idosos pode provocar constipação intestinal.

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

9. SUPERDOSAGEM

O consumo de altas doses provoca alguns sintomas: reações gastrointestinais (somente em pacientes que recebem altas doses de vitamina D), sinais e sintomas de hipercalcemia como: diminuição do apetite, náusea, vômito, constipação, dor abdominal, fraqueza muscular, poliúria (urinar com frequência), sede, sonolência e confusão. Em casos severos, coma ou arritmias cardíacas.

Tratamento: Interrupção do medicamento e procurar orientação médica. Na hipercalcemia severa, instituir infusão de solução de cloreto de sódio, diurese forçada e fosfato oral.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.3841.0029

Farm. Responsável: Tales Vasconcelos de Cortes - CRF/BA nº3745

NATULAB LABORATÓRIO SA

Rua H, nº2, Galpão 03 - Urbis II

Santo Antônio de Jesus - Bahia – CEP - 44.574-150

CNPJ 02.456.955/0001-83

INDÚSTRIA BRASILEIRA

SAC: (75) 3311 5555

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 01/02/2016.

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



Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bular	Verões (VIVVS)	Apresentações relacionadas
01/02/2016	-	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão de Item de Texto de Bula - RDC 60/12	01/02/2016	-	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão de Item de Texto de Bula - RDC 60/12	01/02/2016	1º submissão no bulario eletrônico.	Bulas para o Produto (VPS)	Outros: 400 UI Comprimido revestido

010763
89

[Handwritten signatures and initials]

Carbonato de Cálcio + Colecalciferol (Vitamina D)

FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido

APRESENTAÇÕES

Carbonato de Cálcio 1250mg + Colecalciferol (Vitamina D) 600UI

Linha Hospitalar: Caixa contendo 50 frascos com 60 comprimidos revestidos.

Carbonato de Cálcio 1500mg + Colecalciferol (Vitamina D) 600UI

Linha Hospitalar: Caixa contendo 50 frascos com 60 comprimidos revestidos.

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Carbonato de Cálcio 500mg + Colecalciferol 600UI

Cada comprimido de OSTEOFIX contém:

Carbonato de cálcio (correspondente a 500 mg de cálcio elementar).....1250 mg

Colecalciferol (Vitamina D3).....600 UI

Excipiente.....1 comprimido revestido

Excipientes: copovidona, sorbitol, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, lauril éter sulfato de sódio, hipromelose, polietilenoglicol, dióxido de titânio e álcool etílico.

Carbonato de Cálcio 600mg + Colecalciferol 600UI

Cada comprimido de OSTEOFIX contém:

Carbonato de cálcio (correspondente a 600 mg de cálcio elementar).....1500 mg

Colecalciferol (Vitamina D3).....600 UI

Excipiente.....1 comprimido revestido

Excipientes: copovidona, sorbitol, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, lauril éter sulfato de sódio, hipromelose, polietilenoglicol, dióxido de titânio e álcool etílico.

OSTEOFIX

OSTEOFIX 600 UI

Natulab Laboratório SA.

Comprimido Revestido

Carbonato de cálcio (correspondente a 500mg de cálcio elementar) 1250 mg +

Colecalciferol (Vitamina D3) 600 UI

Carbonato de cálcio (correspondente a 600 mg de cálcio elementar) 1500 mg +

Colecalciferol (Vitamina D3) 600 UI

CONCENTRAÇÃO DOS PRINCÍPIOS ATIVOS:

010764
89



Componentes Osteofix 1250 mg + 600UI	1 comprimido/dia 600 UI (300% da IDR*)	2 comprimidos/dia 1200 UI (600% da IDR*)	Componentes Osteofix 1500mg+600UI	1 comprimido/dia 600 UI (300% da IDR*)	2 comprimido/dia 1200 UI (600% da IDR*)
Colcálciferol	500 mg (50 % da IDR*)**	1000mg (100% da IDR*)	Colcálciferol	600 UI (300% da IDR*)	1200 UI (600% da IDR*)
Cálcio	500 mg (50 % da IDR*)**	1000mg (100% da IDR*)	Cálcio	600mg (60% da IDR*)**	1200mg (120% da IDR*)

*IDR- Ingestão Diária Recomendada, conforme a RDC 269/05 - ANVISA

** A concentração de cálcio na posologia de 1 comprimido ao dia enquadra-se na categoria de suplemento mineral

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento e prevenção da osteoporose senil, prevenção de quedas entre os idosos, na prevenção de fraturas osteoporóticas e perda óssea em adultos com 50 anos de idade ou mais e também na prevenção da perda óssea e osteoporose induzida pelo uso de corticóides.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Metanálise de ensaio clínico randomizado controlado (ECRC) com o objetivo de testar a eficácia da suplementação de vitamina D e formas ativas de vitamina D, com ou sem cálcio, na prevenção de quedas entre idosos foi realizada por Bischoff-Ferrari *et al* (2009). Pacientes com 65 anos de idade ou mais foram incluídos nesta revisão. Dez ECRC foram analisados, vitamina D₃ foi utilizada em 5 ensaios e vitamina D₂ em 3. Os outros 2 estudos analisaram formas ativas de vitamina D. Oito dos estudos incluídos envolveram 2.426 indivíduos, sendo 81% mulheres com idade média de 80 anos. A dose diária de vitamina D variou entre 200 UI – 1.000 UI e a duração da terapia variou entre 2 a 36 meses. A dose de cálcio utilizada variou entre 500 mg/dia – 1.200 mg/dia. O RR avaliado a partir de 7 ECRC foi de 0,81 (IC 95% 0,71 – 0,92) com a dose de 700 – 1.000 UI de vitamina D/dia, sugerindo que alta dose de vitamina D reduz o risco de queda em 19%. O RR a partir de 2 ECRC foi de 1,10 (IC 95% 0,89 – 1,35, p = 0,42) para a dose menor do que 700 UI/dia (200 – 600 UI), indicando que dose abaixo de 700 UI/dia não reduzem o risco de queda.

BISCHOFF-FERRARI, H. A. et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*, v. 339, b. 3692. Oct, 2009.

Outra revisão sistemática e metanálise de ensaio clínico randomizado e/ou controlado teve por objetivo avaliar o efeito de cálcio e vitamina D comparado a cálcio em monoterapia ou placebo na prevenção da perda óssea em pacientes com mais de 18 anos em uso de corticóides sistêmicos. Cinco estudos foram incluídos, todos duplo-cegos, controlados por placebo e apenas um não-randomizado. Duzentos e setenta e quatro pacientes participaram dos estudos. Houve uma significativa diferença de média ponderada entre os grupos tratamento e controle na densidade mineral lombar (DMP 2,6: IC 95% 0,7 a 4,5) e radial (DMP 2,5: IC 95% 0,6 a 4,4).

HOMIK, J. et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*. Issue 11, Art. No. CD000952. DOI: 10.1002/14651858. CD000952.pub1. 2011.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A vitamina D influencia a mineralização geral do esqueleto, a taxa de remodelação óssea e a ocorrência de fraturas. Estudos epidemiológicos mostram relações entre a deficiência de vitamina D e a densidade mineral óssea baixa, maior rotatividade do osso e maior incidência de fraturas do que no caso de um estado repleto de vitamina D. Estudos de suplementação de vitamina D, resultando em uma melhoria do estado de vitamina D têm demonstrado um aumento da densidade mineral óssea, um decréscimo de remodelação óssea e uma redução da incidência de fratura.

O metabólito ativo da vitamina D (1,25-dihidroxicalciferol - 1,25 (OH) 2D3 - calcitriol) abre canais de cálcio no intestino, estimula a formação de proteína de ligação do cálcio na célula intestinal, e, assim, estimula a absorção de cálcio e fosfato no intestino. Desta forma, as circunstâncias ideais para a mineralização óssea são criadas. Mineralização em si é um processo passivo, uma vez que quantidades suficientes de cálcio e a vitamina D estejam disponíveis. No caso de deficiência de vitamina D, a concentração de 1,25 (OH) 2D pode cair e menos cálcio estará disponível para mineralização óssea. O nível de hormônio da paratireóide (PTH) irá aumentar, estimulando a hidroxilação da 25 (OH) D (calcidiol) em 1,25 (OH) 2D (calcitriol), no rim. O aumento de PTH sérico estimula a renovação óssea (*bone turnover*), levando à perda óssea.

(Handwritten signatures and marks)

administrada em pacientes com hipercalcemia e deve ser administrada com cautela em pacientes com insuficiência renal ou cálculos e em pacientes com doença cardíaca, que apresentam maior risco de dano ao órgão caso ocorra hipercalcemia. As concentrações plasmáticas de fosfato devem ser controladas durante o tratamento com vitamina D, visando reduzir o risco de calcificação ectópica. Recomenda-se a monitorização regular da concentração de cálcio em pacientes recebendo doses farmacológicas da vitamina D, especialmente no início do tratamento e caso surjam sintomas sugestivos de toxicidade. Este medicamento deve ser utilizado com precaução com o uso concomitantemente a outros produtos que contêm cálcio, vitamina D ou diuréticos tiazídicos (risco aumentado de hipercalcemia). Nos pacientes com hiperlipidemia pode haver uma elevação do LDL. Na insuficiência hepática a absorção dos componentes ativos do OSTEOFIX 600 UI pode ser comprometida.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração concomitante com medicamentos que contêm ferro, étronato, fenitoína ou tetraciclina deve ser evitada, pois a absorção dos mesmos é prejudicada. Nestes casos, os medicamentos devem ser ingeridos obedecendo-se um intervalo de tempo de pelo menos 2 -3 horas. A absorção intestinal de cálcio também pode ser reduzida pela ingestão simultânea de certos alimentos (espinafre, ruibarbo, farelo de trigo e outros cereais). O uso excessivo e prolongado de suplementos de cálcio com leite ou derivados deve ser evitado. O consumo excessivo de álcool, café ou tabaco pode reduzir a quantidade de cálcio absorvida.

O uso concomitante do OSTEOFIX 600 UI com medicamentos a base de orlistat, colestipol, colestiramina e óleo mineral podem resultar da diminuição das concentrações plasmáticas da vitamina D.

Em pacientes em uso de medicamentos digitálicos, altas doses de cálcio podem aumentar o risco de arritmias cardíacas.

Diuréticos tiazídicos aumentam o risco de hipercalcemia (excesso dos níveis de cálcio no sangue) se administrados juntamente com a vitamina D e com o cálcio. Nestes casos, aconselha-se o controle das concentrações de cálcio no sangue.

Vitamina D e cálcio são reconhecidamente importantes para a saúde óssea principalmente da população idosa, enquanto o cálcio age como um dos principais constituintes da matriz óssea, a vitamina D aumenta a absorção de cálcio. Além disso, a vitamina D tem efeito sobre a força muscular, no equilíbrio postural e dinâmico. Na maioria dos casos, fontes alimentares de vitamina D não são suficientes e os indivíduos adquirem grande parte da vitamina D através da luz solar. Ao menos 4 estudos tem suportado o conceito de que a síntese cutânea máxima de vitamina D (exemplo: todo o corpo em exposição máxima à luz solar) pode ser equivalente a uma ingestão oral de vitamina D3 de 10.000 UI/dia.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida ao colecalciferol, ergocalciferol, aos metabólitos da vitamina D (por exemplo calcitriol, calcifediol, alfalcidol e calcipotriol), além dos demais componentes da formulação. Este medicamento é contraindicado em casos de hipercalcemia, hipervitaminose D, insuficiência renal grave, sarcoidose e hipercalcúria grave.

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

Uso durante a gestação: Este medicamento demonstrou evidências positivas de risco fetal humano. A prescrição deste medicamento depende da avaliação do risco/benefício para a paciente.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação do risco/benefício. Quando utilizado, pode ser necessária monitorização clínica e/ou laboratorial do lactente.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Na hipercalcitria leve, bem como na insuficiência renal crônica, ou quando há propensão à formação de cálculos renais, deve-se realizar monitorização da excreção urinária de cálcio e, se necessário, a dose deve ser reduzida ou o tratamento interrompido.

Em pacientes com acloridria ou hipocloridria, a absorção de cálcio pode ser reduzida, a menos que este seja administrado durante as refeições. A vitamina D não deve ser

[Handwritten signatures and initials]



Laboratório Farmacêutico

Alguns anti-epilépticos (exemplos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e primidona) podem aumentar a necessidade de vitamina D.

Interferência em exames laboratoriais:

Não se conhecem interações do produto em exames laboratoriais. Desta forma, sugere-se interromper o uso do produto alguns dias antes de realizar exames.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantém o medicamento em sua embalagem original e conservá-lo 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.

O OSTEOFIX 600 UI possui a forma de comprimido revestido, oblongo e branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Após aberto, válido por 60 dias.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Deve-se ingerir 1 ou 2 comprimidos, por via oral, ao dia, durante as refeições ou conforme orientação médica.

Doses maiores devem ser ingeridas de acordo com a prescrição do médico.

Para uso em idosos e outros grupos de risco: Recomenda-se a monitorização regular da concentração de cálcio em pacientes recebendo doses farmacológicas da vitamina D, especialmente no início do tratamento e caso surjam sintomas sugestivos de toxicidade.

Não há estudos que comprovem a segurança e eficácia do uso do OSTEOFIX 600 UI por outras vias de administração que não a via oral, portanto não é recomendado seu uso por outra via.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): distúrbios gastrointestinais leves. O uso prolongado de cálcio em pacientes idosos pode provocar constipação intestinal.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância

Sanitária - NOTIVISA, disponível em

[Handwritten signatures and initials]



Laboratório Farmacêutico

<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm> ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

O consumo de altas doses provoca alguns sintomas: reações gastrointestinais (somente em pacientes que recebem altas doses de vitamina D), sinais e sintomas de hipercalcemia como: diminuição do apetite, náusea, vômito, constipação, dor abdominal, fraqueza muscular, políúria, sede, sonolência e confusão. Em casos severos, coma ou arritmias cardíacas.

Tratamento: Interrupção do medicamento e procurar orientação médica. Na hipercalcemia severa, instituir infusão de solução de cloreto de sódio, diurese forçada e fosfato oral.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.3841.0029

Farm. Responsável: Tales Vasconcelos de Cortes - CRE/BA nº 3745

NATULAB LABORATÓRIO SA

Rua H, nº2, Galpão 03 - Urbis II

Santo Antônio de Jesus - Bahia - CEP - 44.574-150

CNPJ 02.456.955/0001-83

INDÚSTRIA BRASILEIRA

SAC: (75) 3311 5555

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 01/02/2016.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Natulab
Laboratório Farmacêutico

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 bulas	Versões (Vp/Nps)	Apresentações relacionadas	
01/02/2016	-	(0457) ESPECÍFICO - Pedido Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	01/02/2016	-	(0457) ESPECÍFICO - Pedido Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	01/03/2016	1ª submissão no bullário eletrônico	Bulas para o produto (VPS)	Osteofix 600 UI Comprimido revetido	

VARIVAX

MEDICAMENTO FITOTERÁPICO

Nomenclatura botânica oficial: *Aesculus hippocastanum* L.

Nomenclatura popular: Castanha-da-índia

Família: Hippocastanaceae

Parte da planta utilizada: Sementes

APRESENTAÇÕES

Forma Farmacêutica: Comprimido revestido.

VARIVAX 100mg/com (menor concentração)

Linha Farma: Cartucho contendo blister de alumínio plástico com 30 comprimidos revestido.

VARIVAX 300mg/com (maior concentração)

Linha Farma: Cartucho contendo blister de alumínio plástico com 30 comprimidos revestido.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO FÓRMULA VARIVAX 100mg/com

Cada comprimido revestido contém:

Extrato seco de *Aesculus hippocastanum* (sementes) 100 mg

Excipiente* 1 comprimido

*(lactose spray-dried, celulose microcristalina PH-200, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, maltodextrina, hipromelose, etilcelulose, trietil citrato, triacetina, ácido oléico, monoglicérido acetilado, macrogol, dióxido de titânio, vermelho 40 laca LDL e amarelo laca 10)

CONCENTRAÇÃO DE PRINCÍPIOS ATIVOS

O Extrato seco está padronizado em 20% de glicosídeos triterpênicos, calculados como escina anidra. Cada comprimido revestido contém 20 mg de glicosídeos triterpênicos, calculados como escina anidra.

COMPOSIÇÃO FÓRMULA VARIVAX 300mg/com

Cada comprimido revestido contém:

Extrato seco de *Aesculus hippocastanum* (sementes) 300 mg
Excipiente* q.s.p. 1 comprimido

*(lactose spray-dried, celulose microcristalina PH-200, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, crospovidona, maltodextrina, hidroximetilpropilcelulose, polietilenoglicol, dióxido de titânio, vermelho nº 40 laca de alumínio, amarelo nº 10 laca de alumínio e álcool etílico)

CONCENTRAÇÃO DE PRINCÍPIOS ATIVOS

O Extrato seco está padronizado em 20% de glicosídeos triterpênicos, calculados como escina anidra. Cada comprimido revestido contém 60 mg de glicosídeos triterpênicos, calculados como escina anidra.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Para o tratamento de sintomas da insuficiência venosa, como sensação de dor e peso nas pernas, inchaço, câimbras e prurido, e fragilidade capilar (BLUMENTHAL, GOLDBERG, BRINCKMANN, 2000; WICHTL, 2004; ESCOP, 1997).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Atua aliviando os sintomas característicos da insuficiência venosa, como a sensação de dor e de peso nas pernas, inchaço, câimbras e prurido (BLUMENTHAL, GOLDBERG, BRINCKMANN, 2000; WICHTL, 2004). Proporciona aumento da resistência vascular periférica e melhora do retorno do fluxo venoso.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

(Handwritten signatures and initials)

Pacientes com histórico de hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos componentes da fórmula não devem fazer uso do produto.

Este medicamento é contraindicado para pessoas com hipersensibilidade a escina ou a extratos de *A. hippocastanum* e pacientes com insuficiência do fígado ou dos rins (MICROMEDEX, 2007).

Há indícios de que a absorção de escina seja maior em crianças, predispondo -as a uma maior toxicidade (FACHINFORMATION, 1995).

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças.

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

Toxicidade relacionada aos rins e ao fígado foi relatada com o uso de preparados a base de castanha da Índia (*A. hippocastanum*) em pacientes propensos a este tipo de distúrbios (MICROMEDEX, 2007).

Embora não existam restrições, pacientes idosos só devem utilizar o medicamento após orientação médica.

Este medicamento não deve ser administrado juntamente com anticoagulantes orais, pois pode potencializar seu efeito anticoagulante. Este medicamento pode interferir com a distribuição de outras drogas (BLUMENTHAL, 2003).

Este medicamento pode interagir com a distribuição de outras drogas (MICROMEDEX, 2007; BLUMENTHAL, 2003).

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

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

Informe ao profissional de saúde todas as plantas medicinais, fitoterápicos e outros medicamentos que estiver tomando. Interações podem ocorrer entre medicamentos e plantas medicinais e mesmo entre duas plantas medicinais administradas ao mesmo tempo.

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.

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?

VARIVAX 100mg/com

USO ORAL/ USO INTERNO

Ingerir 1 comprimido revestido de VARIVAX, três vezes ao dia.

VARIVAX 300mg/com

USO ORAL/ USO INTERNO

Ingerir 1 comprimido revestido de VARIVAX, uma vez ao dia.

Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros e com uma quantidade suficiente de água para que possam ser deglutidos.

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.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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

Natulab
Farmacêutica

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

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

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

Após ingestão do medicamento pode ocorrer, em casos isolados, pruridos, náuseas e desconforto gástrico (BLUMENTHAL, GOLDBERG, BRINCKMANN, 2000; WICHTL, 2004). Raramente pode ocorrer irritação gástrica e refluxo (BLUMENTHAL, 2003).

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 ingerido em altas doses este medicamento pode causar vômitos, diarreia, fraqueza, contrações musculares, dilatação da pupila, falta de coordenação, desordem da visão e da consciência (DERMADEROSIAN, BEUTLER, 2008).

Em caso de superdosagem, suspender a medicação imediatamente. Recomenda-se tratamento de suporte sintomático pelas medidas habituais de apoio e controle das funções vitais.

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.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em (24/09/2014).

DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.3841.0043

Farm. Responsável: Tales de Vasconcelos Cortes – CRF/BA nº 3745

NATULAB LABORATÓRIO S. A.

Rua H, nº 2, Galpão III – Urbis II

Santo Antonio de Jesus – Bahia - CEP 44.574-150

CNPJ 02.456.955/0001-83

INDÚSTRIA BRASILEIRA

SAC: (75) 3311 5555

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



010771
29

[Handwritten signatures and initials]

cefalexina

Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

Pó para suspensão oral

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Pó para suspensão oral, 250 mg/5 mL; embalagem contendo frasco com pó para preparação de 60 ou 100 mL de suspensão oral reconstituída, acompanhado de copo medida.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

Cada mL de suspensão oral reconstituída contém:
cefalexina monoidratada..... 52,592 mg*

*Equivalente a 50 mg de cefalexina

Excipientes: carmelose sódica, citrato de sódio, benzoato de sódio, metilparabeno, propilparabeno, dióxido de silício, dimeticona, corante amarelo crepúsculo, aroma de laranja e sacarose.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Leia atentamente este texto antes de começar a tomar o medicamento, ele informa sobre as propriedades deste medicamento. Se persistirem dúvidas ou estiver inseguro fale com seu médico.
Antes de utilizar o medicamento, confira o nome do rótulo e não administre caso haja sinais de violação e/ou danos na embalagem.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

A cefalexina é destinada ao tratamento de infecções do trato respiratório como sinusite, otite, amigdalite, faringite; infecções da pele e tecidos moles (tecidos que ficam por baixo da pele) como erisipela (infecção de pele); infecções dos ossos, infecções da bexiga e dos rins, infecções dos dentes.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A cefalexina é um antibiótico, que age destruindo as paredes das bactérias e assim impedindo a sua proliferação

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A cefalexina é contraindicada a pacientes com alergia à cefalexina, às penicilinas ou a quaisquer outros componentes da fórmula do produto.

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

Antes de você iniciar o tratamento com cefalexina, deve-se pesquisar cuidadosamente quanto a reações anteriores de hipersensibilidade à cefalexina e às penicilinas.

Qualquer paciente que tenha demonstrado alguma forma de alergia, particularmente às penicilinas e à cefalexina, deve receber antibióticos com cautela, não devendo haver exceção com a cefalexina.

Se ocorrer uma reação alérgica à cefalexina, suspenda o medicamento e procure o seu médico ou cirurgião-dentista que ele indicará outro tratamento. O uso prolongado com cefalexina poderá desenvolver bactérias resistentes

A cefalexina deve ser administrada cuidadosamente em pacientes com doença dos rins.

Uso na gravidez e amamentação

A cefalexina não deve ser utilizada por mulheres grávidas, que estejam tentando engravidar ou com suspeita de estarem grávidas ou que estejam amamentando, salvo sob rigoroso controle médico. Se engravidar durante o tratamento com cefalexina, pare de tomar o medicamento e procure seu médico ou cirurgião-dentista imediatamente

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

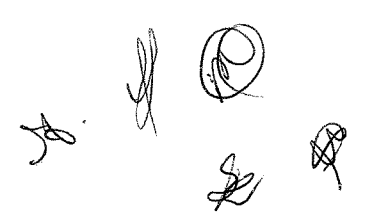
cefalexina

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Pó para suspensão oral

250 mg/5 mL

010772
89



Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Interações medicamentosas

Não é recomendado o uso combinado de cefalosporinas e anticoagulantes orais.
A administração concomitante com certos medicamentos tais como aminoglicosídeos, outras cefalosporinas ou furosemida e diuréticos potentes semelhantes, pode aumentar o risco de lesão dos rins.
A cefalexina pode reduzir os efeitos de anticoncepcionais orais, por essa razão recomenda-se o uso adicional de métodos contraceptivos alternativos.
Uma interação potencial entre a cefalexina e a metformina pode resultar em acúmulo de metformina.

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 em sua embalagem original e conserve em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da luz e umidade.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).
Após preparo, manter em geladeira (entre 2° e 8°C) por até 7 dias.

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

Aspecto físico (pó): pó para suspensão oral de coloração rosa.

Aspecto físico (após reconstituição): suspensão oral de cor laranja e sabor de laranja.

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Para preparar a cefalexina, coloque água (temperatura ambiente entre 15° e 30°C) até a marca indicada no rótulo e agite levemente o frasco, se necessário complete novamente com água até a marca; tampe e agite bem o frasco.
A cefalexina deve ser administrada por via oral.

Agite bem o frasco de cefalexina suspensão oral todas as vezes que utilizar o produto.

Uso em adultos

As doses para adultos variam de 1 a 4 g diárias, em doses fracionadas. A dose usual para adultos é de 250 mg a cada 6 horas. Para faringites estreptocócicas, infecções da pele e estruturas da pele e cistites não complicadas em pacientes acima de 15 anos de idade, uma dose de 500 mg pode ser administrada a cada 12 horas. O tratamento de cistites deve ser de 7 a 14 dias. Para infecções do trato respiratório causadas por *S. pneumoniae* e *S. pyogenes* uma dose de 500 mg deve ser administrada a cada 6 horas. Para infecções mais graves ou aquelas causadas por micro-organismos menos sensíveis poderão ser necessárias doses mais elevadas. Se doses diárias de cefalexina acima de 4 g forem necessárias, deve ser considerado o uso de uma cefalosporina parenteral, em doses adequadas.

Exemplos de doses de cefalexina suspensão oral 250 mg/5mL para adultos:

- 250 mg corresponde a 5 mL,
- 500 mg corresponde a 10 mL,
- 1 g corresponde a 20 mL.

Uso em idosos

A dosagem é como a de adultos. A dosagem deve ser reduzida caso a função renal fique acidentalmente comprometida.

Uso em crianças

A dose diária recomendada para crianças é de 25 a 50 mg por kg de peso em doses divididas. Para faringites em pacientes com mais de um ano de idade, infecções dos rins e infecções da pele e estruturas da pele e estruturas da pele, a dose diária total poderá ser dividida e administrada a cada 12 horas.
Exemplos de doses de cefalexina monoidratada suspensão oral 250 mg/5 mL, conforme o peso da criança:

Dose de 25 mg/kg/dia

- A criança com 20 kg de peso deve tomar 2,5 mL, quatro vezes ao dia ou 5,0 mL, duas vezes ao dia.
- A criança com 40 kg de peso deve tomar 5,0 mL, quatro vezes ao dia ou 10,0 mL, duas vezes ao dia.

Dose de 50 mg/kg/dia

- A criança com 20 kg de peso deve tomar 5,0 mL, quatro vezes ao dia ou 10,0 mL, duas vezes ao dia.
- A criança com 40 kg de peso deve tomar 10,0 mL, quatro vezes ao dia ou 20,0 mL, duas vezes ao dia.

Pacientes com comprometimento de função renal, reduza a dosagem caso a função renal fique acidentalmente comprometida.

Nas infecções graves, a dose pode ser dobrada.

No tratamento da otite média, os estudos clínicos demonstraram que são necessárias doses de 75 a 100 mg/kg/dia em 4 doses divididas.

No tratamento de infecções causadas por estreptococos beta-hemolíticos (bactérias), a dose deverá ser administrada por 10 dias, no mínimo.

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 uma das doses, tome-a assim que possível, no entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, espere por este horário. Nunca tome duas doses de uma só 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?

Foram observadas as seguintes reações adversas, das comuns para as muitas raras com o uso da cefalexina:

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): diarreia e náuseas.
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): vermelhidão da pele, urticária, inchaço idêntico à urticária.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): manifestação da inflamação de colôn (intestino grosso).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor de cabeça, tontura, náuseas, vômitos, má digestão, dor abdominal, inflamação do fígado, coloração amarela da pele, doença da pele com bolha, reação alérgica, inflamação do rim, vaginite, alteração na contagem do sangue, reação anafilática.

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): fadiga.

Desconhecidos (não podem ser estimados a partir dos dados disponíveis): candidíase vaginal, alucinações, agitação, confusão, dores e inflamações nas articulações.

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 superdose, podem surgir náuseas, vômitos, dor de estômago, diarreia e sangue na urina. Se outros sintomas surgirem, é provável que sejam consequência da doença que está sendo tratada, reação alérgica ou aos efeitos tóxicos de outra medicação.

Ao tratar uma superdose, o médico deverá considerar a possibilidade de superdose de múltiplos medicamentos, interação entre medicamentos e ação incomum do medicamento no paciente.

Não é necessária a descontaminação do estômago e intestino, a menos que tenha sido ingerida uma dose 5 a 10 vezes a dose normal.

O médico deverá ainda proteger a passagem de ar para o paciente e manter o oxigênio e a circulação.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ao 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 - I 0497.1355

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 Krenças
 CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril:
 Av. Prof. Olavo Gomes de Oliveira, 4.550
 Bairro São Cristóvão
 Pouso Alegre - MG - CEP: 37550-000
 CNPJ: 60.665.981/0005-41
 Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica		Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bula				
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Verbetes (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
21/01/2015	Gerado no momento do peticionamento	10462 - GÊNÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/01/2015	Gerado no momento do peticionamento	10462 - GÊNÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/01/2015	2. COMO ESTE MEDICAMENTO DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 3. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. QUAIS OS EFEITOS QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. RESULTADOS DE EFICÁCIA 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. ADVERSAS REAÇÕES 8. CONTRAINDICAÇÕES 9. FARMACOCINÉTICA 10. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP VPS	P6 para suspensão oral 250 mg/5 mL
17/07/2014	05705481/4-7	10462 - GÊNÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/07/2014	05705481/4-7	10462 - GÊNÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/07/2014	1. COMO DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 2. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 6. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP VPS	P6 para suspensão oral 250 mg/5 mL

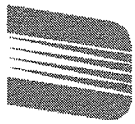
010774
 89

[Handwritten signatures and initials]

21/11/2013	0378052/13-7	10452 - GENEÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/11/2013	0378052/13-7	10452 - GENEÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/11/2013	- Correções ortográficas - Padronização das disposições e informações	VP VFS	Pó para suspensão oral 250 mg/5 mL
12/07/2013	0555-486/13-6	10459 - GENEÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	12/07/2013	0555-486/13-6	10459 - GENEÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	12/07/2013	Versão inicial	VP VFS	Pó para suspensão oral 250 mg/5 mL

6

[Handwritten signatures and initials]



UNIÃO QUÍMICA
FARMACEUTICA NACIONAL S/A

ARTRINID®
cetoprofeno

Solução injetável



UNION QUIMICA

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Solução injetável 50 mg/mL: embalagem 50 ampolas de 2 mL.

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada mL contém:

cetoprofeno 50 mg

Veículo: álcool benzílico, arginina, ácido cítrico e água para injetáveis

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

ARTRINID 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?

ARTRINID 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 cetoprofeno é rapidamente absorvido. A concentração plasmática máxima é obtida 20 a 30 minutos após administração de injeção intramuscular.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

ARTRINID 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 (como diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno). Nestes pacientes foram relatados casos de reações anafiláticas severas (reação alérgica grave e imediata), raramente fatais (ver item "8. 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 gastrointestinal (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 do coração, do fígado e/ou dos rins severas.**

Este medicamento é **contraindicado na faixa etária pediátrica.**

ARTRINID®
(cetoprofeno)

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Solução injetável

50 mg/mL

[Handwritten signatures and marks]

010776
9

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

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

Advertências e precauções

Embora 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.

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 ou agentes antiplaquetários como o ácido acetilsalicílico (ver "Interações medicamentosas" abaixo).

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 graves na pele, algumas fatais, incluindo dermatite esfoliativa (alteração da pele acompanhada de desamação), 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 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, na maioria dos casos ocorrendo no primeiro mês.

Assim como para os demais AINES, na presença de doença infecciosa, deve-se notar que as propriedades anti-inflamatória, analgésica e antitérmica do cetoprofeno podem mascarar os sinais habituais de progressão da infecção, como por exemplo, febre.

Converse com seu médico, caso você apresente os testes de função do fígado anormais ou tenha histórico de doenças no fígado. As enzimas do fígado devem ser analisadas periodicamente, principalmente, durante o 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.

Durante o primeiro e segundo trimestres da gestação

Como a segurança do cetoprofeno em mulheres grávidas não foi avaliada, seu uso deve ser evitado durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez.

Durante o terceiro trimestre da gestação

Todos os inibidores da síntese de prostaglandinas, inclusive o cetoprofeno, podem induzir toxicidade cardiopulmonar e renal no feto. No final da gravidez, pode ocorrer aumento do tempo de sangramento da mãe e do feto. Portanto, cetoprofeno é contraindicado durante o último trimestre da gravidez (ver item "3. Quando não devo usar este medicamento?").

Amamentação

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

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas (1º e 2º trimestre gestacional) sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Populações especiais

Idosos

É aconselhável reduzir a dose inicial e manter o tratamento na dose mínima eficaz. Um ajuste posológico individual pode ser considerado somente após o desenvolvimento de boa tolerância individual.

A frequência das reações adversas aos AINES é maior em idosos, especialmente sangramento e perfuração gastrintestinais, os quais podem ser fatais.

Crianças

A segurança e eficácia do uso de ARTINID em crianças não foram estabelecidas.

Outros grupos de risco

Converse com seu médico caso você tenha ou já teve úlcera péptica ou doença gastrintestinal (colite ulcerativa - inflamação do intestino grosso; Doença de Crohn - doença inflamatória crônica que pode atingir 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 nos 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 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.

Assim como para os demais 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].

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.

Interações medicamentosas

Associações medicamentosas não recomendadas

- Outros AINES [incluindo inibidores seletivos de 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 (heparina e varfarina) e inibidores da agregação plaquetária (ex.: ticlopidina e clopidogrel): aumento do risco de sangramento. Se o tratamento concomitante não puder ser evitado, o médico deverá realizar um cuidadoso monitoramento.

- lítio: risco de aumento dos níveis de lítio no plasma, devido à diminuição da sua excreção pelos rins, podendo atingir níveis tóxicos. Se necessário, os níveis de lítio no 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 fotosensibilizantes (medicamentos que causam sensibilidade à luz): pode causar efeitos fotosensibilizantes 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 o trato gastrintestinal.

Associações medicamentosas que requerem precauções

- Corticosteroides (prednisona, prednisolona, dexametasona): aumento do risco de ulceração ou sangramento gastrintestinal (ver "Advertências e precauções" neste item).

- Diuréticos (furosemida, hidroclorotiazida, clortalidona): pacientes utilizando diuréticos, particularmente os desidratados, apresentam maior risco de desenvolvimento de insuficiência renal devido a secundária a diminuição do fluxo sanguíneo nos rins. Portanto, estes pacientes devem ser reidratados antes do início do tratamento concomitante e a função dos rins deve ser monitorada quando o tratamento for iniciado (ver "Advertências e precauções" neste item).

- Inibidores da ECA (enzima conversora da angiotensina) (captopril, lisinapril, enalapril) e antagonistas da angiotensina II (ribesartana, 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

[Handwritten signatures and marks]

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 da função dos rins. Durante as primeiras semanas do tratamento concomitante, a contagem sanguínea completa (hemograma) deve ser monitorada uma 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 o monitoramento clínico e do tempo de sangramento com maior frequência.

Associações medicamentosas a serem consideradas

- Agentes anti-hipertensivos tais como beta-bloqueadores (propranolol, atenolol, metoprolol), inibidores da enzima conversora de angiotensina, 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 (*cazarane*).
- Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (fluoxetina, paroxetina, sertralina): aumento do risco de sangramento gastrointestinal.

Exames de laboratório

O uso de cetoprofeno pode interferir na determinação de albumina urinária, sais biliares, 17-esteroídes e 17- hidrocorticosteróides que se baseiam na precipitação ácida ou em reação colorimétrica dos grupos carbonílicos.

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° a 30°C), proteger da luz.

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

Depois de aberto, este medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se houver solução remanescente após o uso, descartar.

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

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

Aspecto físico: solução límpida, incolor a levemente amarelada

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. 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?

ARTRINID solução injetável deve ser administrado somente por via intramuscular.

ARTRINID deve ser aplicado lentamente e profundamente no quadrante superior externo da nádega e não deve ser misturado com outros medicamentos na mesma seringa. É importante aspirar antes de injetar para assegurar que a ponta da agulha não esteja em um vaso sanguíneo.

Não deve ser administrado em altas doses, ou por períodos prolongados, sem controle médico.

Administração de 1 ampola por via intramuscular, 2 ou 3 vezes ao dia, a critério médico.

Dose máxima diária recomendada: 300 mg

Populações especiais

Crianças

A segurança e eficácia do uso de ARTRINID em crianças 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 na dose individual deve ser considerado pelo seu médico somente após ter apurado boa tolerância individual.

Pacientes com insuficiência do fígado

Estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e deve-se manter a menor dose eficaz diária. Não há estudos dos efeitos de cetoprofeno administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intramuscular 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 de seu médico.

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

Caso haja o esquecimento da administração de uma dose, ela deverá ser administrada assim que possível. No entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, deve-se esperar 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, do 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).

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

-Raro: anemia hemorrágica.

-Desconhecida: agranulocitose (diminuição acentuada na contagem de células brancas do sangue); trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas sanguíneas); aplasia medular (disfunção da medula óssea 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

-Desconhecido: reações anafiláticas, incluindo choque.

Distúrbios psiquiátricos

-Desconhecida: depressão, alucinação, confusão, distúrbios de humor.

Distúrbios no sistema nervoso

-Incomum: dor de cabeça, vertigem e sonolência

-Raro: 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)

Distúrbios visuais

-Raro: visão embaçada, tal como visão borrada (ver item "4. O que devo saber antes de usar este medicamento?").

Distúrbios auditivos e do labirinto

-Raro: zumbidos.

Distúrbios cardíacos

-Desconhecido: exacerbação da insuficiência cardíaca.

Distúrbios vasculares

-Desconhecida: hipertensão (pressão arterial elevada), vasodilatação (aumento do calibre dos vasos sanguíneos), vasculite (inflamação da parede do vaso sanguíneo), incluindo vasculite leucocitoclástica (um tipo específico de inflamação da parede do vaso sanguíneo).

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

-Raro: asma (doença pulmonar caracterizada pela contração das vias respiratórias ocasionando falta de ar).
-Desconhecido: 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: dispesia (má digestão), náusea, dor abdominal, vômito.
-Incomum: constipação (prisão de ventre), diarreia, flatulência (excesso de gases no estômago ou intestino) e gastrite (inflamação do estômago).
-Raro: estomatite (inflamação da mucosa da boca), úlcera péptica.
-Desconhecida: exacerbação da colite e doença de Crohn, hemorragia e perfuração gastrintestinais, pancreatite (inflamação no pâncreas).

Distúrbios hepatobiliares

-Raro: casos de hepatite (inflamação do fígado), aumento dos níveis das transaminases (enzimas presentes 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 Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e pustulose exantematosa aguda generalizada, que são tipos distintos de reações bolhosas na pele.

Distúrbios dos rins e urinário

-Desconhecido: insuficiência aguda dos rins, anormalidade nos testes de função dos rins, nefrite túbulointersticial (um tipo de inflamação nos rins) e síndrome nefrótica (condição grave caracterizada por presença de proteína na urina).

Distúrbios gerais e condições no local da administração

-Incomum: edema (inchaço).

Distúrbios do metabolismo e nutrição

-Desconhecido: hiponatremia (redução dos níveis de sódio no sangue).

Investigações

-Raro: ganho de peso.

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 DESTES 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 um quadro de cansaço, dificuldade de concentração e realização de simples tarefas), sonolência, náusea, vômito e dor no estômago.

Tratamento

Não existe nenhum antídoto específico para superdose com cetoprofeno. Em casos de suspeita de superdose, recomenda-se tratamentos sintomáticos e de suporte visando compensar a desidratação, monitorar a excreção urinária e corrigir a acidose, se presente.

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 – 1.0497.0004

UNIÃO QUÍMICA FARMACÉUTICA 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 Kirencas
CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril:

Av. Prof. Olavo Gomes de Oliveira, 4.550
Bairro São Cristóvão
Pouso Alegre – MG – CEP: 37550-000
CNPJ: 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



ANEXO B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Item de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas		
13/04/2015	Gerado no momento do peticionamento	10450 - SIMILAR - Notificação de texto de alteração de texto de bula - RDC 60/12	13/04/2015	5. ONDE, COMO E QUANTO POSSO GUARDECAR O MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. QUAS OS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSA	VP VPS	Pó injetável para solução injetável 100 mg Capsula 50 mg Solução injetável 50 mg/mL		
11/02/2015	0133695/15-9	10759 - SIMILAR - Notificação de texto de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade.	11/02/2015	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO	VP VPS	Solução injetável 50 mg/mL		
11/02/2015	0133608/15-1	10450 - SIMILAR - Notificação de texto de alteração de texto de bula - RDC 60/12	11/02/2015	5. ONDE, COMO E QUANTO POSSO GUARDECAR O MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP VPS	Pó injetável para solução injetável 100 mg		

21/07/2014	0579860/14-1	10450 - SIMILAR - Notificação de texto de alteração de texto de bula - RDC 60/12	21/07/2014	0579860/14-1	10450 - SIMILAR - Inciso inicial de alteração de texto de bula - RDC 60/12	21/07/2014	Versão inicial	VP VPS	Solução injetável 100 mg Pó injetável para solução injetável 100 mg
14/03/2014	0187422/14-5	10457 - SIMILAR - Inciso inicial de texto de bula - RDC 60/12	14/03/2014	0187422/14-5	10457 - SIMILAR - Inciso inicial de texto de bula - RDC 60/12	14/03/2014	Versão inicial	VP VPS	Pó injetável para solução injetável 100 mg

MIOREX[®]

Indústria Farmacêutica
Melcon do Brasil S.A.
Comprimidos revestidos
5mg e 10mg

MIOREX[®]

cloridrato de ciclobenzaprina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 5 mg. Caixas com 15 e 30 comprimidos.
Comprimidos revestidos de 10 mg. Caixas com 15 e 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

5 mg	10 mg
cloridrato de ciclobenzaprina	10 mg
Excipientes epi.....	1 comprimido

Excipientes: lactose monohidratada, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, dióxido de titânio, oparfiny (álcool polivinílico, macrogol, talco), corante azul FDC nº2, laca de alumínio.

Equivalência sal-base para o princípio ativo

5mg de cloridrato de ciclobenzaprina equivalem a 4,415mg de ciclobenzaprina.

10mg de cloridrato de ciclobenzaprina equivalem a 8,83mg de ciclobenzaprina.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de espasmos musculares associados com condições musculoesqueléticas agudas e dolorosas, como as lombalgias, torcicolos, periartrite escapular, e as isquiatalgias e no tratamento da fibromialgia. Além disso, é indicado como coadjuvante de outras medidas para o alívio dos sintomas, tais como fisioterapia e repouso.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um artigo de revisão que incluiu 101 estudos clínicos randomizados avaliou a eficácia e segurança de relaxantes musculares no tratamento de condições musculoesqueléticas e concluiu que a ciclobenzaprina é eficaz no tratamento da dor de origem muscular, quando comparada ao placebo (Chou R et al. *Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review*. Journal of Pain and Symptom Management 2004 28(2): 140-175).

Toth & Utis revisaram os riscos e benefícios dos relaxantes musculares mais comumente usados na prática clínica para o tratamento da fibromialgia. Para tanto, três estudos clínicos realizados com cersoprodol (n=197), dois estudos clínicos, randomizados, duplo-cegos e placebo-controlados com ciclobenzaprina (n=1.405) e três estudos clínicos duplo-cegos e placebo-controlados com metaxalona (n=428) foram incluídos. Os autores concluíram que a ciclobenzaprina tem os maiores e mais recentes estudos clínicos demonstrando seus benefícios. O cersoprodol e a metaxalona também são eficazes, mas a utilidade do cersoprodol é atenuada pelo seu potencial de abuso (Toth PP & Utis J. *Commonly used muscle relaxant therapies for acute low back pain: a review of cersoprodol, cyclobenzaprine hydrochloride, and metaxalone*. Clin Ther 2004 Sep; 26(9):1555-67).

Uma meta-análise avaliou a eficácia da ciclobenzaprina no tratamento da fibromialgia e analisou cinco estudos clínicos randomizados e placebo-controlados. Poljak D F em artigo sobre o tratamento de fibromialgia, relatou que a ciclobenzaprina em doses de 10 a 30 mg por dia é eficaz no combate à dor, à fadiga e ao distúrbio do sono. (Poljak DF. *Tratamento de fibromialgia*. Synops de Reumatologia 2000 9(1).

A Associação Médica Brasileira, em conjunto com o Conselho Federal de Medicina criou o Projeto Diretrizes sendo que o capítulo de Fibromialgia, que contou com a colaboração da Sociedade Brasileira de Reumatologia teve a sua publicação em 2004. No tratamento farmacológico e prescrito o uso de ciclobenzaprina, na dose de 10 a 30 mg ao dia, com eficácia significativa no alívio da maioria dos sintomas da fibromialgia. (Fibromialgia Revista AMIBRGS 2005 49(3): 202-11)

010781

186



Embora a maioria dos estudos tenha sido publicada antes de os critérios diagnósticos da fibromialgia pelo ACR (*American College of Rheumatology*) serem estabelecidos, os critérios de entrada dos estudos analisados incluíram pontos dolorosos e dor generalizada por mais de três meses. As doses de ciclobenzaprina usadas variaram de 10 a 40 mg, conforme a tolerabilidade do paciente. O *oudd rivian* (OR) para uma melhora global com a icapria foi de 3,0 (intervalo de confiança [IC] de 1,6 a 5,6) e concluiu-se que 4,8 pacientes precisam receber tratamento com a ciclobenzaprina para que 1 paciente experimente melhora dos sintomas. A melhora da dor é percebida precocemente, mas não há melhora da fadiga ou dos pontos dolorosos (Toliferi JK, et al. *Treatment of Fibromyalgia with Cyclobenzaprine: a meta-analysis*. Arthritis & Rheumatism [Arthritis Care & Research] 2004; 51(1): 9-13).

O uso de relaxantes musculares para tratamento da lombalgia ainda é alvo de controvérsias entre a classe médica, em especial por causa dos efeitos adversos, como sedação e sonolência. Entretanto, os resultados desta revisão indicam que o uso de relaxantes musculares pode ser benéfico para os pacientes, ao reduzir a duração de seu desconforto e acelerar a recuperação. Esses achados são consistentes com a revisão sistêmica do uso de ciclobenzaprina para lombalgia (Bowring, 2001), o qual mostrou que este fármaco é mais efetivo que o placebo, com alívio da dor e espasmos musculares. (van Tulder MW, Toumy T, Furlan AD, et al. *Muscle relaxants for non-specific low-back pain*. The Cochrane Library, Issue 1, 2006).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Farmacodinâmica

A ciclobenzaprina suprime o espasmo do músculo esquelético de origem local, sem interferir com a função muscular. Ela reduz a atividade motora iônica, influenciando os neurônios motores alfa e gama. A ciclobenzaprina não atua na junção neuromuscular ou diretamente na musculatura esquelética. Ela é ineficaz em espasmos musculares secundários a doenças do sistema nervoso central (SNC).

Farmacocinética

A ciclobenzaprina é absorvida após administração oral (biodisponibilidade variando de 33-55%) e a ligação às proteínas plasmáticas é elevada. O tempo até a concentração plasmática máxima (C_{max}) que varia de 15-25 mg/μL) é de 3 a 8 horas após uma dose oral única de 10 mg, e está sujeito a variações individuais. A duração da ação é de 12 a 24 horas. O metabolismo da droga é hepático, via CYP3A4, 1A2 e 2D6 e ela pode sofrer recirculação enterohepática. A ciclobenzaprina é excretada primariamente como glicuronídeos via renal e a meia-vida de eliminação é de 18 horas, podendo variar de 8 a 37 horas.

Tempo médio estimado para início da ação terapêutica:

O medicamento tem início de ação em, aproximadamente, 1 hora após a administração.

4. CONTRAINDICAÇÕES

MIOREX® é contraindicado nos pacientes:

- com hipersensibilidade à ciclobenzaprina ou a qualquer outro componente da fórmula do produto,
- com glaucoma ou retenção urinária,
- em fase aguda pós-infarto do miocárdio,
- que fazem uso de inibidores da monoaminooxidase (IMAO) ou que suspendam seu uso há menos de 14 dias,
- com arritmias cardíacas, bloqueios ou distúrbios de condução ou insuficiência cardíaca congestiva,
- com hipertiroidismo

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O cloridrato de ciclobenzaprina é relacionado estruturalmente aos antidepressivos tricíclicos (por exemplo, amitríptilina e imipramina); quando os doses administradas forem maiores do que as recomendadas, podem ocorrer reações adérgicas sérias no SNC. A ciclobenzaprina interage com a monoaminooxidase, podendo causar vômitos e morte, ocorrendo em pacientes que recebem concomitantemente ciclobenzaprina ou antidepressivos tricíclicos estruturalmente semelhantes a IMAO.

Síndrome serotoninérgica potencialmente fatal ocorreu quando a ciclobenzaprina foi usada em combinação com outros agentes serotoninérgicos (por exemplo inibidores da recaptação de serotonina, antidepressivos tricíclicos, buspirona, meprobamida, tramadol e IMAO), bupropiona e venlafaxina. Portanto, os pacientes em uso desses medicamentos devem ser cuidadosamente monitorados durante o início e a interrupção de dose para sintomas e sinais de Síndrome serotoninérgica, tais como: alucinações no estado mental (agitação, alucinações),

Mioresx Bula - Profissional_VP4



instabilidade autonômica (taquicardia, hipotensão da pressão arterial), alterações neuromusculares (tremores, rigidez, mioclonia), sintomas gastrointestinais (náusea, vômitos, diarreia) e convulsões. A ciclobenzaprina deve ser descontinuada imediatamente se esses sintomas e sinais surgirem.

A ciclobenzaprina pode potencializar os efeitos do álcool, barbitúricos e de outros drogas depressoras do SNC.

Precauções

Devido à sua ação atropínica, a ciclobenzaprina deve ser utilizada com cautela em pacientes com história de retenção urinária, glaucoma de ângulo fechado, pressão intra-ocular elevada, taquicardia, hipertrofia prostática benigna ou naqueles em tratamento com medicamentos anticolinérgicos.

A utilização de MIOREX® por períodos superiores a duas ou três semanas deve ser feita com o devido acompanhamento médico

Os pacientes devem ser advertidos de que a sua capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas perigosas pode estar comprometida durante o tratamento com MIOREX®.

Insuficiência hepática

Em um estudo de farmacocinética realizado em pacientes com insuficiência hepática, observou-se que a exposição à ciclobenzaprina dobrou em relação a indivíduos saudáveis.

Com base nesses achados, a ciclobenzaprina deve ser iniciada na dose de 5 mg e lentamente titulada para doses maiores nos pacientes com insuficiência hepática leve. Devido à falta de dados, o uso da ciclobenzaprina não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave.

Gravidez

Estudos sobre a reprodução realizados em ratos, camundongos e coelhos, com doses de ciclobenzaprina até 20 vezes a dose para humanos não evidenciaram alterações sobre a fertilidade ou danos ao feto. Entretanto, não há estudos adequados e bem controlados sobre a segurança do uso de ciclobenzaprina em mulheres grávidas. Como os estudos em animais nem sempre reproduzem a resposta em humanos, não se recomenda a administração de MIOREX® durante a gravidez.

O cloridrato de ciclobenzaprina está classificado na categoria B de risco na gravidez.

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

Amamentação

Não é conhecido se a droga é excretada no leite materno. Como a ciclobenzaprina é quimicamente relacionada aos antidepressivos tricíclicos, alguns dos quais são excretados no leite materno, cuidados especiais devem ser tomados quando o produto for prescrito a mulheres que estejam amamentando.

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia de ciclobenzaprina não foram estabelecidas em crianças menores de 15 anos

Geriatría

Em um estudo de farmacocinética realizado em idosos (≥65 anos), os valores da área sob a curva de ciclobenzaprina foram aproximadamente 1,7 vezes maiores que aqueles observados em adultos jovens; após estandardização por sexo, observou-se que esses valores foram maiores nos idosos do sexo masculino (2,4) que nos do sexo feminino (1,2).

Com base nesses achados, recomenda-se que em idosos, a ciclobenzaprina seja iniciada na dose de 5 mg e lentamente titulada para doses maiores.

Otolotologia

Os ciclos aminomiscinicos profundos da droga podem impedir o fluxo salivar, contribuindo para o desenvolvimento de cines labiais, periodontais e candidíase oral

Características, Mutagenicidade e Alterações Sobre a Fertilidade

Mioresx Bula - Profissional_VP4



Os estudos em animais com doses de 5 a 40 vezes a dose recomendada para humanos não revelaram propriedades carcinogênicas ou mutagênicas da droga. A ciclobenzaprina não afetou a incidência ou a distribuição de neoplasias nos estudos realizados em ratos e camundongos.

Doses únicas de ciclobenzaprina, até 10 vezes a dose para humanos não afetaram adversamente o desempenho ou a fertilidade de ratos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A ciclobenzaprina pode potencializar os efeitos do álcool, dos barbitúricos e dos outros depressores do SNC.

Para a prescrição de IMAO, é necessário um intervalo mínimo de 14 dias entre a administração dos mesmos e da ciclobenzaprina, para evitar reações adversas (ver Contra-indicações).

Recomenda-se cautela em casos de administração concomitante de MIOREX® e inibidores da recaptação de serotonina, antidepressivos tricíclicos, bupropiona, meperidina, tramadol, bupropiona e venlafaxina, pelo potencial de ocorrência de Síndrome serotoninérgica (ver Advertências e Precauções).

Medicamentos antidiabéticos e anticolinérgicos podem ter sua ação atenuada pelo MIOREX®, levando a problemas gliceméticos e a ileo paralisico.

Interferência em exames laboratoriais

Além o momento não existem dados disponíveis relacionados à interferência de MIOREX® sobre o resultado de exames laboratoriais.

7. CUIDADOS COM O ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

MIOREX® deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e da umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação. Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

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

O comprimido revestido de MIOREX® 5 mg é azul claro, redondo biconvexo, sulcado em uma das faces e "bego" ACHE na outra face.

O comprimido revestido de MIOREX® 10 mg é azul, redondo, biconvexo, sulcado em uma das faces e liso na outra face.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Tudo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

MIOREX® é de uso oral.

MIOREX® é apresentado na forma de comprimidos revestidos de 5 mg e 10 mg de cloridrato de ciclobenzaprina.

Uso Adulto

A dose usual é de 20 a 40 mg de cloridrato de ciclobenzaprina, em dias e quatro administrações no dia (a cada 12 horas ou a cada 6 horas), por via oral.

Limite máximo diário:

A dose máxima diária é de 60 mg de cloridrato de ciclobenzaprina.

O uso do produto por períodos superiores a dias ou três semanas deve ser feito com o devido acompanhamento médico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Reações muito comuns (> 10 %): sonolência, tontura e xerostomia.

Reações comuns (> 1% e < 10%):

Síndrome nervoso central (fadiga, cefaleia, confusão, diminuição da acuidade mental, instabilidade e nervosismo). Gastrointestinais: dispêpsia.

Miores: Bula Profissional VP4



dor abdominal, refluxo gastroesofágico, constipação, diarreia, náusea e sabor desagradável na boca. Esqueletico e neuromusculares: astenia.

Oftalmológicos: visão embaçada.

Respiratórios: faringite e infecções das vias aéreas superiores.

Reações incomuns (> 0,1% e < 1 %): mal estar, vômitos, anafilaxia, angioedema, edema de língua, vasodilatação, urticárias cutâneas, alterações das funções hepáticas, hepatite, icterícia, colúscase, hipertonia, hipotensão, parästesias psicose, contúlcas. Síndrome serotoninérgica, edema facial, rash, erupções cutâneas, urticária, prurido, taquicardia, síncope, anorexia, gastrite, flatulência, rigidez/muscular, ataxia, disartria, tremores, ataxiações, agitação, ansiedade, sudorese, depressão, insônia, diplopia, agonia, fraqueza e incontinência urinária aumentada e/ou retenção urinária.

A similaridade farmacológica da ciclobenzaprina com os antidepressivos tricíclicos faz com que certos sintomas de retirada devam ser considerados quando da interrupção do tratamento. A interrupção abrupta após tratamento prolongado pode, raramente, causar sintomas cefálicos e mal-estar.

Não há indícios de interação com a ciclobenzaprina.

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

10. SUPERDOSE

Os sintomas mais comumente associados à superdose de ciclobenzaprina são sonolência e taquicardia. Manifestações menos frequentes incluem tremor, agitação, coma, ataxia, hipertensão, confusão mental, tontura, náuseas, vômitos e alucinações. Raramente podem ocorrer fibrilção precordial, arritmias, lipotensão grave, convulsões, Síndrome neuroleptica maligna e parada cardíaca. Alterações no eletrocardiograma (ECG), particularmente no eixo QRS, são indicadores importantes de toxicidade da ciclobenzaprina.

Na eventualidade da ingestão de doses muito acima das preconizadas, recomenda-se adotar as medidas habituais de controle das funções vitais, como pressão arterial, frequência e ritmo cardíaco, frequência respiratória e nível de consciência.

Recomenda-se a realização de lavagem gástrica seguida da utilização de carvão ativado. Em caso de diminuição dos níveis de consciência, deve-se garantir a permeabilidade das vias aéreas antes da lavagem gástrica e a indução de vômito de emergência está contraindicada.

A diálise não é eficaz para retirar a ciclobenzaprina do organismo.

Nos casos de efeitos antimuscarínicos graves ou de risco para a vida do paciente, recomenda-se a administração de sulfato de fisostigmina (1 a 3 mg IV).

Nos casos de insuficiência cardíaca, deve ser considerada a administração de um preparado digitalico de ação curta. Recomenda-se um estrito controle da função cardíaca, pelo menos durante cinco dias.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6004, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS



8:00h às 18:00h (seg. à sex.)

“VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA”

Registro MS Nº 1 5589 0006

Farm. Responsável: Olívia M.C. de Queiroz

CRF-GO 10/985

Nº do Lote; Data de Fabricação e Data de Validade: vide Cartucho

Registrado por

INDÚSTRIA FARMACÊUTICA MELCON DO BRASIL S.A.

Rua VP-2, Qd 05, Módulo 7 - DALA - CEP 75132-055

Anápolis - GO

CNPJ 04.338.710/0001-54

Anápolis, Bula Profissional VP4

010783
eg

(Handwritten signatures and initials)



Indústria Brasileira
Fabricado por:
ACHÉ LABORATORIOS FARMACÊUTICOS S.A
Via Dutra, km 222,2
Carulhos - SP
CNPJ 60.659.463/000-91
Indústria Brasileira



ANEXO B

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da notificação			Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Assunto	Data da aprovação	Item de bula	Versões (CPV/PS)	Apresentações regulamentadas
27/10/2016	XXX	10.456- SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	8 Quais os limites de medicamento pode me causar? 9 Reações adversas	VP	- 5 mg x 15 comp. revestidos. - 5 mg x 30 comp. revestidos. - 10 mg x 15 comp. revestidos. - 10 mg x 30 comp. revestidos.
02/02/2016	NA	10.456- SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	Alteração do Registro MS de para 1.5395.0008, de acordo com o de	VPS	- 5 mg x 15 comp. revestidos. - 5 mg x 30 comp. revestidos. - 10 mg x 15 comp. revestidos. - 10 mg x 30 comp. revestidos.
25/11/2015	102710715-4	Notificação de alteração de texto de bulas para adequação a intercomunalidade	25/11/2015	Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercomunalidade	NA	Inclusão de texto de bula adequado a RDC 472/09 e a intercomunalidade	VPS	- 5 mg x 15 comp. revestidos. - 5 mg x 30 comp. revestidos. - 10 mg x 15 comp. revestidos. - 10 mg x 30 comp. revestidos.

(Handwritten signatures)

010785
8

208



União Química
FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

cloridrato de clindamicina

União Química Farmacêutica Nacional S/A

cápsula

300 mg

cloridrato de clindamicina

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

Cápsula



uniaoquimica.com.br

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:
Cápsula 300 mg; embalagem com 16 cápsulas

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido contém:
cloridrato de clindamicina monoidratada.....338,46 mg
(contém 300 mg de clindamicina base)
Excipientes: lactose monoidratada, amido, óleo e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

cloridrato de clindamicina cápsulas é indicado no tratamento das infecções causadas por bactérias anaeróbicas suscetíveis, por cepas suscetíveis de bactérias aeróbias Gram-positivas como estreptococos, estafilococos e pneumococos, tais como:
 Infecções do trato respiratório superior, incluindo amigdalite, faringite, sinusite, otite média;
 Infecções do trato respiratório inferior, incluindo bronquite e pneumonia;
 Infecções da pele e partes moles, incluindo acne, furúnculos, celulite, impetigo, abscessos e feridas infeccionadas. Para infecções específicas de clindamicina;
 Infecções ósseas e infecções das articulações, incluindo osteomielite aguda ou crônica e artrite séptica;
 Infecções de pele e partes moles, incluindo abscesso periodontite, periodontite, gengivite e abscessos parodontais;
 Infecções da pele e partes moles, tais como endometrite, abscessos tubo-ovarianos não gonocócicos, celulite pélvica, infecção vaginal pós-cirúrgica, salpingite e endometrite pélvica (PID), quando associado a um antibiótico apropriado de espectro Gram-negativo aeróbico. Em casos de cervicite por *Chlamydia trachomatis*, a monoterapia com clindamicina tem se mostrado eficaz na erradicação do organismo.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Infecções de trato respiratório superior

No tratamento de sinusite a clindamicina (150 mg, por via oral, a cada 6 horas, por 10 dias) é mais eficaz que a penicilina V (250 mg, por via oral, a cada 6 horas, por 10 dias) e que a eritromicina (250 mg, por via oral, a cada 6 horas, por 10 dias)

Infecções de trato respiratório inferior

A clindamicina é superior ao metronidazol no tratamento de infecções pulmonares (incluindo abscessos e pneumonias necrotizantes) causadas por agentes anaeróbios.

Infecções de pele e partes moles

No tratamento de infecções de pele e partes moles a combinação intravenosa de clindamicina (5mg/kg a cada 6 horas) e gentamicina (1,5 mg/kg, a cada 8 horas) mostrou-se tão eficaz quanto cefazolin (20 mg/kg, a cada 6 horas). Os tratamentos duraram de 5 a 10 dias e as taxas de cura foram de 73% para a combinação clindamicina/gentamicina e 71% para o tratamento cefazolin.
A clindamicina (300 mg, a cada 8 horas, por 7 dias) foi tão eficaz quanto cloxacilina (300 mg, a cada 8 horas, por 7 dias, via oral) no tratamento de 61 pacientes com infecção de pele e tecido subcutâneo.

Infecções ósseas e articulares

A clindamicina (300 a 600 mg, a cada 6 horas, intravenosa, por 72 horas) é mais eficaz que a cloxacilina (2 g a cada 6 horas, intravenosa, por 72 horas) para a profilaxia de infecção após fraturas expostas tipo I, II e III do Ombro. Dos pacientes que usaram a clindamicina, 3,3% evoluíram com infecção vs 20% dos que usaram cloxacilina.

Infecções dentárias

A clindamicina (150 mg, a cada 6 horas) tem eficácia comparável a da ampicilina (250 mg, a cada 6 horas) no tratamento de abscessos odontogênicos.
Infecções gonocócicas
No tratamento de infecções gonocócicas a clindamicina alcança eficácia similar a do metronidazol, tanto oral como injetivamente. A taxa de cura de ambos fica entre 80 a 90%.

A clindamicina (900 mg, a cada 8 horas, por via intravenosa) é tão eficaz quanto ampicilina/sulbactam (2 g / 1 g, a cada 6 horas, por via intravenosa) no tratamento da endometrite pós-parto. As taxas de cura foram de 83% e 83%, respectivamente. Resultados similares foram observados comparando clindamicina e gentamicina (900 mg / 1,5 mg/kg, a cada 8 horas) com ampicilina/sulbactam (2 g/1g, a cada 6 horas, por via intravenosa).

Outro trabalho sobre endometrite pós-parto mostrou que a clindamicina (600 mg, a cada 6 horas) combinada com gentamicina sobre definida através de nível sérico, a cada 8 horas) é tão eficaz quanto a cefotaxima (2 g, a cada 6 horas, por via intravenosa) e gentamicina (1,5 mg/kg, a cada 6 horas, por via intravenosa). A taxa de cura foi de 92%, 82% e 87%, respectivamente. Os tratamentos duraram de 4 a 10 dias. Resultados similares foram obtidos por Herman *et al* (1986) comparando a combinação clindamicina e gentamicina fixa de cura clínica 76% com cefotaxima (2 g, a cada 12 horas, via intravenosa) a combinação clindamicina (600 mg, a cada 6 horas, via intravenosa) e gentamicina (1 a 1,5 mg/kg, a cada 6 horas, via intravenosa) mostraram eficácia similar em um estudo duplo-cego, randomizado no tratamento de endometrite pós-parto realizado com 102 mulheres.

Em pacientes com abscesso odontogênico pérvico o tratamento intravenoso combinado de clindamicina (900 mg, a cada 8 horas) e gentamicina (dose de ataque de 120 mg e manutenção de 80 mg, a cada 8 horas) foi eficaz quanto cefotaxima intravenosa (2 g, a cada 8 horas). Também

Handwritten signatures and marks at the bottom of the page.

nestes casos quando comparados a clindamicina combinada com um aminoglicosídeo (amicacina ou gentamicina) com a combinação cefotaxima e ibuprofeno, observamos que ambas as opções têm eficácia semelhante.

Interação por *Chlamydia trachomatis*
A clindamicina (450 mg, a cada 6 horas, por via oral, durante 10 dias) é mais eficaz e melhor tolerada do que a eritromicina (500 mg, a cada 6 horas, por via oral, durante 10 dias).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
cloridrato de clindamicina é um antibiótico semi-sintético produzido pela substituição do grupo 7(R)-hidroxila de um derivado da lincomicina pelo grupo 7(S)-cloro. O cloridrato de lincomicina é o sal cloridrato hidratado da clindamicina.

Propriedades Farmacodinâmicas
cloridrato de clindamicina é um antibiótico inibidor de síntese proteica bacteriana.

clindamicina inibe a atividade *in vitro* contra os seguintes microrganismos isolados:
Gêneros Gram-positivos: *Streptococcus aureus*; *Staphylococcus epidermidis* (cepas produtoras de penicilinase e não penicilinase);
Espécies de *Staphylococcus* resistentes à tetramicina, rapidamente desenvolvidas resistência à clindamicina; estreptococo (exceto *Streptococcus faecalis*) e pneumococo.

Gêneros Gram-negativos: *Bacteroides* spp. (incluindo os grupos: *Bacteroides fragilis* e *Bacteroides melanocephalicus*); *Fusobacterium* spp.

Bactérias Anaeróbicas Gram-positivas não formadoras de esporos: *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Actinomyces* spp.

Cocos Anaeróbicos e Microaerófilos Gram-positivos: *Peptococcus* spp.; *Peptostreptococcus* spp.; *Micrococcus*; *Streptococcus*.
Clamidrías: *Chlamydia* é mais resistente que os outros microrganismos anaeróbicos à clindamicina. Muitos *Chlamydia*, *Parachlamydia* são sensíveis, mas, outras espécies como *Chlamydia spirochaetae* e *Chlamydia trachomatis* são frequentemente resistentes à clindamicina.

Testes de susceptibilidade devem ser feitos.
Os seguintes organismos também mostram susceptibilidade *in vitro* à clindamicina: *B. melanocephalicus*, *B. distans*, *B. lysis*, *Peptostreptococcus* spp., *C. jejuni*, *M. magerit*, *M. raris* e *Mycoplasma hominis*.

Resistência cruzada foi demonstrada entre clindamicina e lincomicina. Antagonismo foi demonstrado entre clindamicina e eritromicina.

Propriedades Farmacocinéticas
Estudos de níveis séricos realizados com uma dose oral de 150 mg de cloridrato de clindamicina em 24 voluntários adultos normais, mostraram que a clindamicina foi rapidamente absorvida, e os níveis séricos foram em média de 1,51 µg/mL em 3 horas e de 0,70 µg/mL em 6 horas. A absorção de uma dose oral é quase completa (90%) e a administração consecutiva de doses em intervalos regulares mantém níveis séricos consistentes, as concentrações séricas os níveis séricos foram uniformes e previsíveis de pessoa para pessoa e entre doses consecutivas. Os níveis séricos controlados após doses múltiplas de clindamicina por até 14 dias, não apresentaram evidências de saturação ou de efeitos metabólicos do medicamento. A meia-vida sérica da clindamicina aumentou discretamente em pacientes com função renal comprometida.

A hemodiálise e a diálise peritoneal não são eficazes na remoção da clindamicina do soro. As concentrações séricas da clindamicina aumentam de forma linear com o aumento de dose. Os níveis séricos superam um LIM (concentração inibitória mínima) para a maioria dos microrganismos indicados por, pelo menos, seis horas após a administração de doses usualmente recomendadas. A clindamicina é amplamente distribuída nos líquidos e tecidos corporais (incluindo ossos). A meia-vida biológica média é de 2,4 horas. Aproximadamente 10% do ativo são excretado e 5% em fezes e urina em pacientes normais. Doses de até 2 gramas de clindamicina por dia, durante 14 dias, não afetam a função renal voluntários saudáveis, com exceção da incidência de efeitos colaterais gastrointestinais ser maior com doses mais altas. Nenhum efeito tóxico ou anérgico no líquido cerebrospinal, mesmo na presença de meningites inflamatórias. Estudos farmacocinéticos em voluntários saudáveis e em pacientes com insuficiência renal (ClCr 10-30 ml/min) mostraram que a farmacocinética da clindamicina não é afetada por insuficiência renal (ClCr 10-30 ml/min) e não altera a farmacocinética da clindamicina. *tolerância* - A administração de doses de 150 mg de clindamicina por via oral, duas vezes ao dia, durante 14 dias, não altera a função renal voluntários saudáveis. A administração de doses de 150 mg de clindamicina por via oral, duas vezes ao dia, durante 14 dias, não altera a função renal voluntários saudáveis. O grau de absorção, no entanto, não é diferente entre os fânxas cefálicas e não é necessária alteração posológica para idosos com função hepática normal e função renal normal (ajustada para a idade).

Dados de Segurança Pré-Clinicos
Cardiotoxicidade
Estudos de longa duração não foram realizados em animais para avaliar o potencial cardiocárdico.

Neutropenicidade
Testes de neutropenicidade realizados incluíram o teste do micrótico em ratos e um teste de Ames *Salmonella* invertido. Ambos foram negativos.

Alterações na Fertilidade
Estudos de fertilidade em ratos tratados com até 300 mg/kg/dia (aproximadamente 1,1 vezes a maior dose recomendada em adultos humanos; dose calculada em mg/m²) por via oral, não revelaram efeitos na fertilidade ou no desenvolvimento.

Em estudos de desenvolvimento fetal em ratos com clindamicina oral não foi observado desenvolvimento de toxicidade, exceto em doses que produziram toxicidade materna.

4. CONTRAINDICAÇÕES
cloridrato de clindamicina é contraindicado a pacientes que já apresentaram hipersensibilidade à clindamicina ou à lincomicina ou a qualquer componente do fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Cuidado posológico deve ser tomado em associação a quase todos agentes antibacterianos, inclusive clindamicina, e pode causar, em gravidade, de leve até risco de morte. Portanto, é importante considerar esse diagnóstico em pacientes que apresentam diarreia subsequente à terapia com agentes antibacterianos.

O tratamento com clindamicina altera a flora normal do cólon e pode permitir o supercrescimento de clostrídios. Os estudos indicam que a toxina produzida pelo *Clostridium difficile* é a principal causa de diarreia associada a antibiótico. Após se estabelecer diagnóstico de colite pseudomembranosa, as medidas terapêuticas devem ser iniciadas. Casos de colite pseudomembranosa geralmente respondem à interrupção do fármaco isoladamente. Em casos moderados a graves, deve-se considerar a hidrocortisona, suplementação proteica e tratamento com um fármaco antibacteriano clinicamente eficaz contra colite por *Clostridium difficile*. A clindamicina não deve ser usada no tratamento da meningite, pois não penetra adequadamente no líquido cefalorraquidiano.

Durante terapia prolongada, devem ser realizados testes periódicos de função hepática e renal.

Diarreia associada a *Clostridium difficile* (CDAD) foi relatada com o uso de quase todos os agentes antibacterianos.

Em pacientes com insuficiência renal e hepática

Doses em pacientes com insuficiência renal e hepática

Tratamento de infecções por estreptococos beta-hemolíticos em infecções por estreptococos beta-hemolíticos, o tratamento deverá continuar pelo menos durante dez dias.

Tratamento intra-hospitalar de doença inflamatória pélvica com doença inflamatória pélvica (DIP), o tratamento deve ser iniciado com 940 mg de fosfato de clindamicina por via intravenosa a cada 8 horas, concomitantemente com um antibiótico específico aeróbio Gram-negativo apropriado, como gentamicina 2,0 mg/kg, administrado por via IV, seguido de 1,5 mg/kg a cada 8 horas após a recuperação da paciente com função renal normal. O tratamento IV deve ser continuado por pelo menos 4 dias e por pelo menos 48 horas após a recuperação da paciente com função renal normal. Continua-se então o tratamento com cloridrato de clindamicina oral, administrando-se 450-600 mg a cada 6 horas até completar 10 - 14 dias de tratamento total.

Dose Usual de amilidil e Farmigite agulhas causticas por estreptococos: 3/0 mg (1 cápsula) 2 vezes ao dia, durante 10 dias.

Dose Usual

antibacterianos, inclusive clindamicina, podendo variar em gravidade de diarreia leve a colite fatal. O tratamento com antibacterianos altera a flora normal do cólon resultando em um crescimento excessivo das cepas de *C. difficile*.

As toxinas A e B produzidas por *C. difficile* contribuem para o desenvolvimento da CDAD. Hipertoxina produzida por cepas de *C. difficile* resultam em aumento da morbidade e mortalidade, uma vez que estas infecções podem ser refratárias a antimicrobianos e a medidas de controle da CDAD. CDAD deve ser considerado para todos os pacientes que apresentam diarreia durante o uso de antibióticos. Há relatos que CDAD pode ocorrer em até dois meses após a administração de antibacterianos, portanto, é necessário cuidado na tomada do histórico médico e acompanhamento.

Não é necessária a redução de dose em pacientes com função renal e hepática. Entretanto, determinações periódicas de enzimas hepáticas devem ser realizadas durante o tratamento com cloridrato de clindamicina de pacientes com doença hepática grave.

Estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos com clindamicina oral não revelaram qualquer evidência de diminuição da fertilidade ou dano ao feto, exceto em doses que causaram toxicidade materna. Estudos de reprodução em animais nem sempre reproduzem a resposta em humanos.

A clindamicina atravessa a placenta em humanos. Após doses múltiplas, as concentrações no líquido amniótico foram de aproximadamente 30% das concentrações sanguíneas maternas.

Um estudo clínico com mulheres grávidas, administração sistêmica de clindamicina durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez não tem sido associada a um aumento da frequência de anomalias congênitas. Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas durante o primeiro trimestre de gravidez.

A clindamicina deve ser utilizada na gravidez apenas se claramente necessária.

cloridrato de clindamicina é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez.

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

Usos especiais
A clindamicina é indicada nos seguintes casos:
Efeito na Habilitação da Digestão
O efeito do cloridrato de clindamicina na habilidade de dirigir ou operar máquinas ainda não foi sistematicamente avaliado.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco
Em idosos, crianças e outros grupos de risco não é necessário em pacientes idosos com a função hepática normal e função renal normal (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Uso em pacientes pediátricos, quando cloridrato de clindamicina é administrado para pacientes pediátricos (menores de 16 anos), é recomendado que as funções sistêmicas sejam monitoradas (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Uso em pacientes com insuficiência renal e hepática: não é necessário o ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal e hepática (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Em demonstrado antagonismo *in vitro* entre a clindamicina e a eritromicina. Devido ao passivo significado clínico, os dois fármacos não devem ser administrados concomitantemente.

Estudos demonstraram que clindamicina apresenta propriedades de bloqueio neuromuscular que podem intensificar a ação de outros fármacos com atividade semelhante. Portanto, cloridrato de clindamicina deve ser usado com cautela em pacientes sob terapia com tais agentes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
cloridrato de clindamicina deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), e protegido da luz e umidade. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Tudo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características do produto: cápsulas de gelatina dura (70), corpo amarelo, tampa vermelha contendo pó branco cristalino.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
cloridrato de clindamicina deve ser utilizado com um copo cheio de água (200 mL).

Cada cápsula de 300 mg de cloridrato de clindamicina contém cloridrato de clindamicina equivalente a 300 mg de clindamicina base.

Uso em Adultos
A dose diária recomendada é de 600 - 1800 mg, dividida em 2, 3 ou 4 doses diárias.

A dose máxima recomendada é de 1800 mg por via oral, divididos em 2, 3 ou 4 doses diárias.

Uso em Idosos
Estudos farmacocinéticos com clindamicina mostraram que não há diferenças importantes entre pacientes jovens e idosos com a função hepática e renal normal (ajustado pela idade), após administração oral ou intravenosa.

Portanto, o ajuste da dose não é necessário em pacientes idosos com a função hepática e renal normal (ajustado pela idade) (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

Não em Pacientes com Insuficiência Renal e Hepática
Doses em pacientes com insuficiência renal e hepática

Tratamento de infecções por estreptococos beta-hemolíticos em infecções por estreptococos beta-hemolíticos, o tratamento deverá continuar pelo menos durante dez dias.

Tratamento intra-hospitalar de doença inflamatória pélvica com doença inflamatória pélvica (DIP), o tratamento deve ser iniciado com 940 mg de fosfato de clindamicina por via intravenosa a cada 8 horas, concomitantemente com um antibiótico específico aeróbio Gram-negativo apropriado, como gentamicina 2,0 mg/kg, administrado por via IV, seguido de 1,5 mg/kg a cada 8 horas após a recuperação da paciente com função renal normal. O tratamento IV deve ser continuado por pelo menos 4 dias e por pelo menos 48 horas após a recuperação da paciente com função renal normal. Continua-se então o tratamento com cloridrato de clindamicina oral, administrando-se 450-600 mg a cada 6 horas até completar 10 - 14 dias de tratamento total.

Dose Usual de amilidil e Farmigite agulhas causticas por estreptococos: 3/0 mg (1 cápsula) 2 vezes ao dia, durante 10 dias.

Dose Usual

Histórico de Alteração para a Bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados

Caso o paciente esqueça-se de administrar o horário estabelecido, ele deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, o paciente deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve utilizar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Pode medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
 Sangue e sistema linfático: foram relatadas neutropenia transitória (leucopenia) e eosinofilia, agranulocitose e trombocitopenia. Entretanto, não foi estabelecida relação direta entre esses sintomas e terapia com Etoricoxib em contexto de clindamicina.
 Sistema imunológico: foram observados poucos casos de reações autoimunes.

Gastrointestinais: dor abdominal, náusea, vômito, diarreia, esofagite e flicena esofágica (vide item 5.4 Reações e Precauções).
Hepatobiliar: foram observadas anormalidades em testes de função hepática e icterícia durante o tratamento com clindamicina.
Pele e tecido subcutâneo: zoster multilobular e urticária foram observados durante a terapia. Erupções cutâneas generalizadas leves a moderadas foram as reações adversas mais frequentemente relatadas. Raros casos de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e casos de síndrome de Stevens-Johnson foram relatados. Raros casos de necrose lítica epidêmica e casos de síndrome de Stevens-Johnson foram relatados no período pós-comercialização.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotline/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE
 Hemostático e dilúcio periclonal não são meios eficazes para a eliminação do componente do sangue, em caso de superdose. Em caso de superdose, empregar tratamento sintomático e de suporte.
 Em caso de intoxicação ligue para 0800 11 1559, se você precisar de mais orientações.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
 SO PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

Nº de lote, data de fabricação e data da validade: vide cartucho
 Registro MS – 1.0497.1322
UNIÃO QUÍMICA FARMACÉUTICA NACIONAL S/A
 Rua Cel. Luiz Tomé de Brito, 90
 Embu-Grande – SP CEP: 06900-400 SAC (0800 11 1559)
 CNPJ: 00.663.981/0001-18 Indústria Brasileira
 Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krenows
 CRF-SP: 49136

Fabricado na Unidade Fabril:
 Tecno 1 Conjunto 11 Lote 012 Polo de Desenvolvimento JK
 Rua Cel. Luiz Tomé de Brito, 90
 Embu-Grande - SP CEP: 06900-400
 CNPJ: 00.663.981/0007-03 Indústria Brasileira



Handwritten signatures and marks at the bottom of the page.

221

010788

89

Nasojet
cloreto de sódio
9 mg/mL

Alivia a congestão nasal
Ação fluidificante e
descongestionante nasal

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS
Solução nasal de cloreto de sódio 0,9%

Natulab 30 mL

Composição: cada mL de solução nasal contém 9 mg de cloreto de sódio.
Excipientes: cloreto de benzalcônio e água purificada.

Indicação: Fluidificante e descongestionante nasal.

Modo de usar: Aplicar 1 a 2 gotas nas narinas conforme necessidade.

Contraindicações: pacientes com intolerância de hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Não deve ser utilizado por pacientes com hipersensibilidade ao alérgeno da formulação.

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Para correção de falhas de medicamento, consulte orientação do farmacêutico.

NO PERSISTIR EM OS SINTOMAS O MÉDICO DEVERIA SER CONSULTADO

AVANÇAMENTO DE NUTRIÇÃO EMPLURADA HOJE MANHA 14/09/2018 JUIZ DE FORA

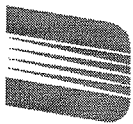
7899470803306

REBALAGEM HOSPITALAR
SOLICITA A VENDA NO COMÉRCIO

Reservado o direito de propriedade intelectual.
Tudo os direitos reservados. © 2018 Natulab.
CNPJ: 07.045.204/0001-00

SAC:
75-3311-5555
www.natulab.com.br

R
R
R
R
R



UNIÃO QUÍMICA
FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

225

SUCCINIL COLIN

cloreto de suxametonio

Pó para solução injetável



IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Pó para solução injetável 100 mg; embalagem contendo 1 frasco-ampola.
Pó para solução injetável 500 mg; embalagem contendo 1 frasco-ampola.

USO ENDOVENOSO / INTRAMUSCULAR

USO EXCLUSIVO EM ANESTESIOLOGIA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

Pó para solução injetável 100 mg

Cada frasco-ampola contém:

cloreto de suxametonio anidro..... 100 mg

Pó para solução injetável 500 mg

Cada frasco-ampola contém:

cloreto de suxametonio anidro..... 500 mg

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

SUCCINIL COLIN é um agente bloqueador neuromuscular utilizado como relaxante muscular em anestesia de curta duração, também é utilizado para intubação endotraqueal e para reduzir a intensidade das convulsões induzidas farmacologicamente ou eletricamente.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em 26 estudos analisados, o ocorrido foi inferior à succinilcolina, com um Risco Relativo = 0,87 (95% condições de intubação = 0,81 a 0,94) (N = 1.066). No entanto condições de intubação foram semelhantes ao subgrupo de propofol, com risco relativo = 0,96 (95% condições de intubação = 0,87 a 1,06) (N = 640).

A succinilcolina possuiu excelentes condições para intubação mais confiáveis que o rocurônio. Se um segundo agente foi necessário, o rocurônio associado ao propofol possibilitou condições de intubação equivalente à proporcionada pela succinilcolina.¹

As condições de intubação foram clinicamente aceitáveis (excedente ou bom) em 91,8% dos pacientes que receberam succinilcolina e em 81,1% a 87,6% dos pacientes que receberam 2,0 e 2,5 mg/kg de rapacurônio, respectivamente.

Em relação à necessidade de resuscitação, os resultados clinicamente aceitáveis de intubação, a diferença calculada (e o limite superior do intervalo de confiança inferior) de 97,5% para succinilcolina e rapacurônio 2,0 mg/kg foi de 7,8% (14,9%) e entre succinilcolina e rapacurônio 2,5 mg/kg foi de 4,0 (10,2%).²

Referências Bibliográficas

1. Perry J, Lee J, Wells G. An intubation conditions using rocuronium equivalente to those using succinylcholine. *Academic Emergency Medicine*. Aug 2002; 9 (8): 811-813.
2. Blobhar M, Mirakhur R, K. Wierda J, M. H. et al. Rapacurônio 2,0 or 2,5 mg kg⁻¹ for rapid-sequence induction: comparison with succinylcholine 1,0 mg kg⁻¹. *British Journal of Anaesthesia* 05 (5): 724-31 (2006).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Os agentes bloqueadores neuromusculares produzem paralisia do músculo esquelético pelo bloqueio de transmissão neural na junção neuromuscular. Inicialmente a paralisia é seletiva e normalmente aparece na seguinte sequência: músculo dos pálpebras, músculo da mastigação, músculos dos membros, músculos abdominais, músculos da glote e, finalmente, os músculos intercostais e o diafragma.

Bloqueadores neuromusculares não possuem efeitos conhecidos sobre a consciência e sobre o limite da dor.

Bloqueadores neuromusculares despolariantes competem com a acetilcolina pelos receptores nicotínicos da placa motora terminal, e se ligam a esses receptores para produzir a despolarização. Entretanto, devido sua alta afinidade pelos receptores colinérgicos e sua resistência à acetilcolinesterase, eles produzem uma despolarização mais prolongada do que a acetilcolina. Isso resulta inicialmente em contrações musculares transitórias, seguidas da inibição da transmissão neuromuscular. Este tipo de bloqueio não é antagonizado e pode ser acentuado por agentes anticolinérgicos. Com o uso prolongado, o período dos bloqueadores neuromusculares despolariantes, um bloqueio neuromuscular semelhante a um bloqueio despolariante pode ser produzido, resultando em depressão respiratória ou apneia prolongada.

Farmacocinética

O suxametonio é rapidamente hidrolisado a succinilmonocolina, e depois, a ácido succínico e colina. Cerca de 10% da droga é excretada na forma inalterada. O suxametonio não possui ação direta sobre o útero ou outros estruturas com musculatura lisa. Ocorre taquiflaxia com administrações repetidas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

SUCCINIL COLIN

(cloreto de suxametonio)

União Química Farmacêutica Nacional S.A

Pó para solução injetável

100 mg e 500 mg

010789

(Handwritten signatures and marks)

o saxametônio (1 mg/mL) por infusão endovenosa lenta. Aparece (parada respiratória transitória) ou paralisia muscular prolongada devem ser tratadas com respiração controlada.

Gravidez

Não se sabe se o saxametônio pode causar danos fetais quando administrado à mulheres grávidas. O saxametônio só pode ser dado a gestantes quando absolutamente necessário. Entretanto, o saxametônio é normalmente usado para produzir relaxamento muscular durante o parto por cesariana. Sabe-se que em pequenas quantidades o saxametônio atravessa a barreira placentária, mas não deve causar danos ao feto. Uma vez que a quantidade da droga que entra na circulação fetal após uma única dose de 1 mg/kg administrada à mãe não deve causar entre a circulação materno e fetal, pode ocorrer bloqueio neuromuscular residual (apenas ou frações) ao respirar-ascido após altas doses repetidas ou na presença de colinesterase plasmática alélica na mãe.

Categoria de risco na gravidez: C.

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

Amamentação

Não se sabe se o saxametônio é excretado no leite materno. A administração de saxametônio em lactantes (mulheres que estão amamentando) deve ser feita com cautela.

Pediatria

Existem nos relatos de disfunção ventricular e parada cardíaca secundárias à rabdomiólise com hipercalemia em crianças que recebem doses altas de saxametônio. Muitas dessas crianças apresentaram, posteriormente, miopatia do músculo esquelético. Existem relatos também em adolescentes.

Podem não haver sinais ou sintomas para indicar ao médico quais são os pacientes de risco. Uma vez que é difícil identificar quais são os pacientes de risco, é recomendado que o uso do saxametônio em crianças seja reservado para situações de emergência ou situações em que a injeção gástrica das vias respiratórias for necessária, por exemplo, laringoespasmo, dificuldades respiratórias, ou para uso intramuscular quando um vaso adequado for inaccessível.

Idosos

São mais susceptíveis à insuficiência renal, podendo assim, diminuir o clearance do saxametônio e prolongar seus efeitos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As drogas que podem interferir com o bloqueio neuromuscular do saxametônio incluem: promozina, xilocina, alguns antibióticos não penicílicos (oxitetraciclina, tetraciclina, bifenoloxona, bencidoloxona, pivaloxona, tetraciclina, trimetoprim, carbamoilato de lítio, sais de magnésio, glicílios, clopropridil, difelíaxil, tofranor, destromín, metoprololamida e terbutalina). O efeito bloqueador neuromuscular do saxametônio pode ser exacerbado por drogas que reduzem a atividade da colinesterase plasmática (por exemplo, a administração oral crônica de contraceptivos orais, estrofantina e alguns inibidores da MAO) ou por drogas que inibem a colinesterase plasmática invertebrável. Caso outros agentes bloqueadores neuromusculares sejam usados durante o mesmo procedimento, a possibilidade de um efeito sinérgico ou antagonista deve ser considerada.

Interferência em exames laboratoriais

O saxametônio pode aumentar a concentração sérica de potássio.

7. CUIDADOS DE ARMazenamento DO MEDICAMENTO

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C). O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

Após preparo manter sob refrigeração (entre 2°C e 8°C) por 24 horas.

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

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

Aspecto físico (após preparo): pó cristalino branco.

Aspecto físico (antes do preparo): solução límpida, incolor e isenta de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Tudo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de preparo

Preparar uma solução inicial, adicionando-se ao frasco ampola 2 mL a 10 mL de diluente, obtendo-se uma concentração de: Concentração após reconstituição em

Clorureto de saxametônio	Concentração após reconstituição em
100 mg	2 mL
500 mg	10 mL
1000 mg	20 mL
2000 mg	40 mL

A seguir, as soluções diluídas podem ser preparadas de modo que a concentração final seja de 1 a 2 mg/mL.

Compatibilidade e diluente

O saxametônio é ácido (pH 3,5) e não deve ser misturado com soluções alcalinas (como um pH maior que 8,5 por exemplo, soluções barbitúricas). Soluções diluídas contendo 1 a 2 mg/mL podem ser preparadas pela adição de 1 cc de saxametônio em 500 mL ou 1.000 mL de solução estéril, por exemplo, dextrose 5% ou cloreto de sódio 0,9%. Soluções diluídas de saxametônio de 500 mg de saxametônio devem ser preparadas para o uso de um único paciente. Técnicas assépticas devem ser usadas na preparação da diluição. As soluções de saxametônio devem ser preparadas para o uso de um único paciente. A porção não utilizada da solução diluída de saxametônio deve ser descartada.

O saxametônio é contraindicado para pacientes com história pessoal ou familiar de hipertensão maligna, miopatia da musculatura esquelética e conhecida hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Também é contraindicado em casos de quadros de graves toxicidade digitalica, por que alguns dos pacientes recentemente digitalizados, deprecia neuromuscular de curta duração ou distúrbios paraplégicos, dorca na medula espinal ou trauma múltiplo, uma vez que o saxametônio pode provocar uma hiperemia severa que pode resultar em parada cardíaca. O risco de hipercalemia nestes pacientes aumenta com o tempo e frequência de extensão e intensificação da patologia e atingiu seu pico em 7 a 10 dias após ocorrer a patologia. O tempo exato para cada início e a duração do período de risco não são conhecidos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

O saxametônio pode ser usado somente nos casos indicados no controle da respiração artificial e somente quando houver capacidade para instituir respiração por intubação traqueal e para garantir adequada ventilação no paciente, incluindo a administração de oxigênio sobre pressão positiva e eliminação do dióxido de carbono. O médico deve estar preparado para auxiliar e controlar a respiração.

Para evitar o desconforto do paciente, o saxametônio não deve ser administrado antes da indução de inconsciência. Entretanto, em casos de emergência a administração do saxametônio antes da indução da inconsciência pode ser necessária. O saxametônio é metabolizado pela colinesterase sangüinea e deve ser usado com cautela em pacientes que sabe-se serem ou suspeitos de serem homozigotos para gene colinesterase plasmático alélico.

Hipertensão maligna

O saxametônio deve ser administrado com grande atenção nos pacientes sofrendo de desequilíbrio eletrolítico e que podem estar com toxicidade digitalica, porque nessas condições o saxametônio pode induzir arritmia cardíaca grave ou parada cardíaca devido à hipercalemia. Pacientes com inflexão abdominal crônica, hemorragia subaracnoide ou condições que causam a depuração hipercalcêmica severa, devem receber o saxametônio com grande cautela devido à possibilidade de ocorrer hipercalcemia severa.

Hipertemia maligna

A administração de saxametônio tem sido associada com hipertermia maligna aguda, um estado metabólico potencialmente fatal do músculo esquelético. O risco de ocorrer hipertermia maligna do saxametônio aumenta com a administração concomitante de anestésicos voláteis. O reconhecimento da síndrome é um sinal para descontinuar a anestesia, atenuar para o aumento do consumo de oxigênio e voláteis, garantir a circulação, garantir a produção adequada de urina e instituir medidas de controle do aumento da temperatura.

A monitoração continua da temperatura e do volume de CO₂ expirado é recomendada para auxiliar no reconhecimento precoce da hipertermia maligna.

Bradicardia

Em crianças e adultos, a incidência da bradicardia que pode progredir para asistolia, é maior após a segunda dose de saxametônio. A incidência e a severidade da bradicardia são maiores nas crianças do que nos adultos. O tratamento prévio com anticolinérgicos (por exemplo, atropina) pode reduzir a ocorrência de bradicardias.

Pressão intracranial

O saxametônio provoca aumento da pressão intracranial. Não deve ser usado em casos em que o aumento da pressão intracranial é indesejado (por exemplo, glaucoma de ângulo fechado, ferimentos penetrantes no olho), a menos que os benefícios justifiquem os riscos potenciais.

Mistura com outras substâncias

O saxametônio é ácido (pH=3,5) e não deve ser misturado com soluções alcalinas cujo pH seja maior que 8,5 (por exemplo, soluções com antibióticos). Dependendo da dose e do tempo de administração do saxametônio, o bloqueio neuromuscular despoliarizante característico (bloqueio da fase I) pode mudar para um bloqueio com características superficialmente espalhadas, a um bloqueio não despoliarizante (bloqueio da fase II). Isto pode estar associado com a paralisia prolongada do músculo esquelético ou fraqueza nos pacientes que manifestam transição para bloqueio da fase II. Quando este diagnóstico é confirmado a extirpação do nervo periférico, às vezes ele pode ser revertido com drogas anticolinesterase como a neostigmina. Não sempre essas drogas são efetivas. Se administradas antes do saxametônio ser metabolizado pela colinesterase, as drogas anticolinesterase podem prolongar mais do que encerrar a paralisia.

O saxametônio deve ser usado com cautela em pacientes com fraturas ou espasmos (contrações involuntárias) musculares devido à fasciculação muscular (pequenas contrações de diferentes grupos musculares de forma alternada e repetitiva) inicial que pode causar trauma adicional.

O saxametônio pode causar um aumento transitório na pressão intracranial; entretanto a indução anestésica adequada antes da administração do saxametônio irá minimizar este efeito. O saxametônio pode aumentar a pressão intragástrica que pode resultar em regurgitação (refluxo) e possível aspiração do conteúdo gástrico. O bloqueio neuromuscular pode ser prolongado em pacientes com hipocalcemia ou hipocalcemia (baixa concentração de cálcio no sangue).

Atividade reduzida da colinesterase plasmática

O saxametônio deve ser usado com cuidado em pacientes com alta idade reduzida da colinesterase plasmática (psicofarmacotensivos). A possibilidade de prolongamento do bloqueio neuromuscular após administração do saxametônio deve ser considerada em cada paciente. A atividade da colinesterase plasmática pode estar diminuída na presença de anormalidades genéticas da colinesterase plasmática (por exemplo, pacientes heterozigotos ou homo-zigotos para o gene da colinesterase plasmática alélica) ou devido a drogas hepáticas ou renal severas, tumores malignos, infecções, quimioterápicos, acromi, descompensação cardíaca, úlcera péptica ou úlcera duodenal. A atividade da colinesterase plasmática também pode ser diminuída pela administração crônica dos contraceptivos orais, glaucosmáticos ou certos inibidores da MAO e por inibidores irreversíveis da colinesterase plasmática (por exemplo, misticídios organofosforados ou certos drogas antiulcerosivas).

Pacientes homozigotos para o gene da colinesterase plasmática alélica (1 em cada 2.500 pacientes) são extremamente sensíveis ao bloqueio neuromuscular do saxametônio. Nesses pacientes, uma dose de 5 a 10 mg de saxametônio pode ser administrada para induzir a suscetibilidade a droga ou bloqueio neuromuscular pode ser produzido pela administração cuidadosa de uma solução de

Brasão São Cristóvão
Pouso Alegre - MG - CEP: 37550-000
CNPJ: 00.665.981/0003-41
Instituição Brasileira
SAC 0800 11 1559



Posologia
A posologia do suxametônio deve ser individualizada e determinada pelo médico, após cuidadosa avaliação do paciente.

Adulterios

- **Procedimentos cirúrgicos leves:** a dose média necessária para produzir o bloqueio neuromuscular e para facilitar a intubação traqueal é de 0,6 mg de suxametônio por kg de peso administrado por via endovenosa. A dose ótima varia de indivíduo para indivíduo, e pode ser de 0,3 a 1,1 mg/kg para adultos. Após administração de doses nesse intervalo, o bloqueio se desenvolve em cerca de 1 minuto; o bloqueio máximo persiste por 2 minutos e a recuperação ocorre dentro de 4 a 6 minutos. Doses muito maiores podem resultar em bloqueios mais prolongados. Uma dose teste de 5 ou 10 mg pode ser usada para determinar a sensibilidade do paciente e o tempo de recuperação individual.
- **Procedimentos cirúrgicos prolongados:** a dose de suxametônio administrada por infusão depende da duração do procedimento e do relaxamento muscular necessário. A dose média para um adulto varia entre 2,5 mg e 4,3 mg por minuto.
- **As soluções contendo de 1 a 2 mg/mL de suxametônio têm sido usadas comumente para infusão contínua. A solução mais diluída (1 mg/mL) é, provavelmente, a preferida pela facilidade do controle da velocidade de administração e, por isso, do relaxamento. Esta solução EV contendo 1 mg/mL pode ser administrada a uma velocidade de 0,5 mg (0,5 mL) a 10 mg (10 mL) por minuto, para obter o grau de relaxamento necessário. A quantidade necessária por minuto irá depender da resposta individual e do grau de relaxamento necessário. Deve-se evitar a sobrecarga da circulação com o uso de grande volume de fluidos. É recomendado que a função neuromuscular seja cuidadosamente monitorada com um estimulante do nervo periférico durante o uso do suxametônio por infusão com o intuito de evitar a overdose, detectar o desenvolvimento de bloqueio de fase II, acompanhar o grau de recuperação e avaliar os efeitos dos agentes de reversão. Injeções EV intermitentes do suxametônio podem também ser usadas para produzir o relaxamento muscular em procedimentos prolongados. Um injeção EV de 0,3 mg/kg a 1,1 mg/kg pode ser aplicada inicialmente, seguida, em intervalos apropriados, de outras injeções de 0,04 mg/kg a 0,07 mg/kg para manter o grau de relaxamento adequado.**

Crianças
Para intubação imediata de emergência ou em casos em que a imediata garantia das vias respiratórias for necessária, a dose EV do suxametônio é de 2 mg/kg para crianças pequenas; para crianças maiores e adolescentes a dose é de 1mg/kg. Raramente a administração de *bolus* EV de suxametônio em crianças pode resultar em arritmia ventricular maligna e parada cardíaca por arritmias com hiperexcitabilidade. Nesses casos, deve-se suspender de uma miopatia subjacente. A administração de *bolus* EV em crianças pode resultar em bradicardia profunda ou, raramente, asistolia. Administração de suxametônio por infusão endovenosa contínua não é considerado seguro em neonatos e crianças devido ao risco de hipertermia maligna.

Uso Intramuscular
Se necessário, o suxametônio pode ser administrado por via intramuscular quando um vaso adequado estiver inaccessível. Uma dose de até 3 a 4 mg/kg pode ser dada, mas não mais do que 150 mg da dose total deve ser administrada por essa via. O início da ação do suxametônio administrado por via intramuscular é normalmente observado em cerca de 2 a 3 minutos.

9. REAÇÕES ADVERSAS
As reações adversas do suxametônio consistem inicialmente no prolongamento de efeitos farmacológicos. O suxametônio causa relaxamento muscular profundo, resultando em depressão respiratória profunda a ponto de apnéia; este efeito pode ser prolongado. As reações de hiperexcitabilidade, incluindo mioclonia, raramente ocorrem. As seguintes reações adversas adicionais têm sido reportadas: parada cardíaca, bradicardia, hipotermia, mioclonia, bradicardia, taquicardia, hipertensão, hipotensão, hipercalemia, depressão respiratória profunda ou apnéia, aumento do peso intracranial, instabilidade muscular, rigidez maxilar, dor muscular pós-operatória, rabdomiólise com possível falência renal aguda, mioglobinúria, salivação excessiva e *risk*.

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

10. SUPERDOSE
A superdose de bloqueadores neuromusculares pode produzir depressão respiratória prolongada ou apnéia e colapso cardiovascular. Para apnéia ou paralisia prolongada, deve-se manter a via aérea adequada e administrar ventilação manual ou mecânica. Deve-se manter a respiração artificial até que se comprove a recuperação total da respiração normal. Pode-se determinar a náusea e o grau de bloqueio neuromuscular usando um estimulante do sistema nervoso periférico. Recomendase administrar atropina para reverter os efeitos secundários muscarínicos. Administrar líquidos e vasopressores, segundo as necessidades, para tratar a hipotensão grave e choque.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Registro MS – 1.0497.0206
UNIÃO QUÍMICA FARMACÉUTICA NACIONAL S/A
 Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
 Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
 CNPJ: 00.665.981/0001-18

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krenzas
 CRP-SP: 49136

Fabricado nas unidades fabris:
 Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
 Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
 CNPJ: 00.665.981/0001-18
 Indústria Brasileira

At: Prof. Olmo Gomes de Oliveira, nº 4.550

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
15/02/2016	Gerado no momento do pedido de peticionamento	10450 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	15/02/2016	Gerado no momento do peticionamento	10450 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	15/02/2016	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO (COMPOSIÇÃO)	VPS	P6 para solução injetável 100 mg e 500 mg
09/12/2015	1071684/15-5	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	09/12/2015	1071684/15-5	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	09/12/2015	Versão inicial	VP VPS	P6 para solução injetável 100mg e 500 mg



União Química
FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

OCUPRESS (cloridrato de dorzolamida)

União Química Farmacêutica Nacional S.A

Solução Oftálmica

20 mg/mL

OCUPRESS

cloridrato de dorzolamida

Solução Oftálmica Estéril

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Solução oftálmica 20 mg/mL, embalagem contendo frasco de 5 mL

USO ADULTO

VIA OFTÁLMICA

COMPOSIÇÃO:

Cada mL (24 gotas) da solução oftálmica contém:
cloridrato de dorzolamida

(equivalente a 20 mg de dorzolamida - 0,83 mg/gota)

Veículo: hietelose, nanitol, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de benzalcônio, ácido clorídrico, água para injetáveis. 22,3 mg

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

OCUPRESS solução oftálmica é indicado para reduzir a pressão intraocular elevada e tratar o glaucoma. OCUPRESS pode ser usado sozinho ou com outros medicamentos para diminuir a pressão intraocular (denominados betabloqueadores).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

OCUPRESS é um inibidor da anidrase carbônica de uso oftálmico que diminui a pressão ocular.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve usar OCUPRESS se for alérgico a qualquer um de seus componentes.

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

Informe seu médico sobre todos os problemas de saúde atuais ou passados e se é alérgico a qualquer medicamento. Se você apresentar qualquer irritação nos olhos ou qualquer problema ocular novo, como vermelhidão dos olhos ou inchaço das pálpebras, entre em contato com seu médico imediatamente. Se você suspeitar que OCUPRESS está causando uma reação alérgica (por exemplo, lesões na pele ou prurido), interrompa o tratamento e entre em contato imediatamente com seu médico.

Informe o médico se você apresenta ou já apresentou problemas nos rins ou no fígado.

OCUPRESS contém cloreto de benzalcônio como conservante. Esse conservante pode se depositar nas lentes de contato gelatinosas. Se você usa esse tipo de lentes, consulte seu médico antes de usar OCUPRESS.

Gravidez e Amamentação: informe seu médico se estiver amamentando ou se pretende amamentar. Ele decidirá se você deve usar OCUPRESS.

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

Uso pediátrico: OCUPRESS não é recomendado para crianças.

Uso em idosos: nos estudos clínicos, os efeitos de OCUPRESS observados em pacientes idosos foram semelhantes aos observados em pacientes mais jovens.

Dirigir ou Operar Máquinas: existem efeitos adversos associados com este medicamento, como tontura e visão embaçada, que podem afetar sua habilidade para dirigir e/ou operar máquinas. Não dirija ou opere máquinas até que se sinta bem ou que sua visão esteja nítida.

Interações Medicamentosas: informe seu médico sobre todos os medicamentos (incluindo os de uso oftálmico) que esteja usando ou planeje usar. Não se esqueça de mencionar os medicamentos obtidos sem

GENOM

239

010793
rg

prescrição médica, principalmente se você toma doses altas de ácido acetilsalicílico (aspirina) ou medicamentos a base de sulfá.

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); 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.
Após aberto, válido por 28 dias.

Aspecto físico
OCUPRESS é uma solução límpida, livre 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.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Dosagem

A posologia e a duração apropriadas do tratamento serão estabelecidas pelo seu médico. Quando utilizado isoladamente, sem outra medicação, a posologia de OCUPRESS solução oftálmica é de uma gota no(s) olho(s) afetado(s) pela manhã, à tarde e à noite.
Se o seu médico prescreveu OCUPRESS e um colírio betabloqueador oftálmico para diminuir a pressão ocular, a posologia será uma gota de OCUPRESS no olho(s) afetado(s) pela manhã e outra à noite.
Se você for utilizar mais de uma medicação oftálmica que deva ser aplicada diretamente no(s) olho(s), o intervalo de administração entre um e outro medicamento deverá ser de pelo menos 10 minutos.
Não modifique a posologia do medicamento sem consultar seu médico. Se precisar descontinuar o tratamento, avise seu médico imediatamente.

Como usar

Não deixe que a ponta do frasco toque o(s) olho(s) ou as áreas ao redor do(s) olho(s). A fim de evitar uma possível contaminação, mantenha a ponta do frasco longe do contato com qualquer superfície.
NÃO TOQUE A PONTA DO FRASCO NOS OLHOS OU NAS PÁLPEBRAS.
Se manuseados inadequadamente, os medicamentos oftálmicos podem ser contaminados por bactérias comuns, conhecidas por causar infecções oculares. O uso de medicamentos oftálmicos contaminados pode causar lesões oculares graves e perda da visão. Se você suspeitar que seu medicamento possa estar contaminado ou se você desenvolver uma infecção ocular, contate seu médico 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?

É importante utilizar OCUPRESS de acordo com a orientação de seu médico. Se esquecer de aplicar uma dose, faça isso assim que possível. No entanto, se já estiver perto do horário da próxima dose, ignore a dose esquecida e volte ao esquema posológico regular.

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 todos os medicamentos, OCUPRESS pode causar efeitos adversos, embora nem todos possam apresentá-los.
Os seguintes efeitos adversos foram relatados com cloridrato de dorzolamida durante estudos clínicos ou durante a experiência pós-comercialização:

Efeitos adversos muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):
queimadura e ardência dos olhos.

Efeitos adversos comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):
doença da córnea com olho dolorido e visão turva (ceratite pontilhada superficial), lacrimejamento com coceira nos olhos (conjuntivite), irritação/inflamação da pálpebra, visão turva, dor de cabeça, náuseas, gosto amargo e fadiga.

Efeitos adversos incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):
inflamação da íris

Efeitos adversos raros (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):
formigamento ou dormência das mãos e pés, miopia transitória (que pode desaparecer quando o tratamento for interrompido), desenvolvimento de fluido sob a retina (descolamento da coróide, após cirurgia de filtração), dor ocular, erosta palpebral, irritação ocular (incluindo vermelhidão), cálculos renais, sangramento nasal, irritação da garganta, boca seca, erupção cutânea localizada (dermatite de contato), reações do tipo alérgico, como erupção cutânea, urticária, coceira, em raros casos, possível inchaço dos lábios, olhos e boca, e, mais raramente, espíritos e reações cutâneas graves.
Se alguns desses efeitos adversos ficarem sérios ou se perceber algum efeito adverso não listado na bula, entre em contato com seu médico ou com o farmacêutico.

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?

Se o medicamento for ingerido acidentalmente, procure um médico imediatamente.
Os seguintes sintomas foram relatados em caso de:
- Ingestão: sonolência;
- Aplicação tópica: náusea, tontura, dor de cabeça, cansaço, sono conturbado e disfagia (dificuldade para engolir).

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 - I.0497.1295

GENOM

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu - SP - CEP: 06900-400
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

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

SAC 0800 11 1559



Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.

Histórico de Alteração para a Bula

Número do expediente	Nome do Assunto	Data da notificação/petição	Data da aprovação da petição	Itens alterados
Gerado no momento do peticionamento	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/07/2013	Não se aplica	Não se aplica (versão inicial)

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



União Química

FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

250

Desenvolvimento Material de Embalagem - (DME)

BULA:
UNINALTREX
CÓD. 4007320

Dimensão: 250x150 mm
Escala: 100 %
Plataforma: MAC
Software: INDESIGN CS5
Criado por: Ed Carlos 22/03/2010
Adequado por: Fred - 13/05/2013
Revisado por: Registro

ATENÇÃO: As cores desta prova são indicativas. A Impressão final deverá obedecer o padrão oficial estabelecido em especificação.

■ Pantone Process Black U

Anotações:

- Alteração do código de 4005460 para 4007320
- Inclusão do local de fabricação Brasília - DF
- Exclusão da Frase: "Genom - Divisão de medicamento..."

010796
9

[Handwritten signatures and initials]

UNINALTrex

cloridrato de naltrexona

Comprimido Revestido

UNIMALTrex

UNIMALTrex

UNIMALTrex

UNIMALTrex

UNIMALTrex

UNIMALTrex

UNIMALTrex

UNIMALTrex

UNIMALTrex

UNIMALTrex

UNIMALTrex

UNIMALTrex

UNIMALTrex

UNIMALTrex

UNIMALTrex

UNIMALTrex

UNIMALTrex

UNIMALTrex

UNIMALTrex

UNIMALTrex

UNIMALTrex

UNIMALTrex

UNIMALTrex

UNIMALTrex

UNIMALTrex

UNIMALTrex

UNIMALTrex

UNIMALTrex

UNIMALTrex

UNIMALTrex

UNIMALTrex

UNIMALTrex

UNIMALTrex

UNIMALTrex

UNIMALTrex

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INGESTÃO CONCOMITANTE COM OUTRAS SUBSTÂNCIAS:

Não há restrições específicas quanto à ingestão concomitante com alimentos e bebidas.

CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES:

O produto não deve ser usado por pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula, pacientes que estejam recebendo analgésicos opiáceos ou que sejam altamente dependentes de opiáceos; pacientes com síndrome de abstinência aguda de opiáceos; pacientes nos quais o teste com naloxona tenha falhado ou com urina positiva para o teste de opiáceos; pacientes com hepatite aguda ou de icterícia hepática.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

Não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação.

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

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS:

A naltrexona é um congenero sintético da oximorfina, diferindo na estrutura pelo fato de o grupo acetila no átomo de nitrogênio ser substituído pelo grupo ciclopropilmetilamida. O sal cloridrato é um composto cristalino branco, solúvel em água. A naltrexona é um antagonista opiáceo puro que atua no bloqueio completamente, reversivelmente, os efeitos subjetivos dos opiáceos administrados entorvenosamente. É indicada como parte do tratamento do alcoolismo e como antagonista no tratamento da dependência de opiáceos administrados exogenamente.

A naltrexona é indicada para proporcionar efeito terapêutico benéfico no programa de tratamento descontinuado a vicários. Quando é administrado com a morfina, em situação crônica, o produto bloqueia a dependência física a morfina, heroína e outros opiáceos. A naltrexona tem poucas ações intrínsecas além de suas propriedades de bloqueio de opiáceos. Contudo, pode produzir alguma constrição da pupila, por um mecanismo desconhecido. A administração da naltrexona não está associada com o desenvolvimento de tolerância ou dependência. Em pacientes fisicamente dependentes de opiáceos, a naltrexona precipita a síndrome de abstinência. Os estudos clínicos indicam que 50 mg de naltrexona bloqueiam os efeitos farmacológicos de 25 mg de heroína administrada entorvenosamente por períodos de até 24 horas. Outros dados sugerem que, durante a dose de naltrexona, ocorre bloqueio por 48 horas e tipicamente a dose, ocorre bloqueio por cerca de 72 horas. A naltrexona bloqueia os efeitos de opiáceos pela ligação competitiva (antágonista) à inibição competitiva de enzimas) aos receptores opiáceos. Isto faz com que o bloqueio produzida seja potencialmente superável, mas ocorrendo bloqueio eficaz com naltrexona, com a administração de doses muito altas de opiáceos, resultam em sintomas excessivos de liberação de histamina em pacientes experimentais. O mecanismo de ação da naltrexona no alcoolismo não é compreendido, contudo, o envolvimento do sistema encefálico opiáceo é sugerido nos resultados pré-clínicos. A naltrexona, um antagonista opiáceo receptor, liga-se competitivamente a tais receptores e pode bloquear os efeitos dos opiáceos endógenos. Os antagonistas dos opiáceos (sem

mostrado a redução de consumo de álcool pelos animais e a naltrexona tem mostrado a redução de consumo de álcool nos estudos clínicos. A terapia com naltrexona não é adrenergica e não causa reação do tipo disulfiram mesmo como resultado do uso de opiáceos ou com a ingestão de álcool.

Farmacocinética: a naltrexona é um antagonista receptor opiáceo puro. Embora bem absorvida oralmente, está sujeita a metabolismo significativo do primeiro passo com biotransformação oral estimada em 5 a 40%. Attribui-se a atividade da naltrexona a droga e seu metabólito 6-*n*-naltrexol. A droga e seus metabólitos são excretados urinariamente pelo rim (53% a 79% da dose). Após a excreção oral e a excreção fecal é de cerca de 2% de uma dose de 4 mg e 13 horas respectivamente. A naltrexona e o 6-*n*-naltrexol são doses proporcionalmente em termos de AUC e *C*_{max} na faixa de 30 a 200 mg e não acumulam após doses diárias de 100 mg.

Absorção: após absorção oral, a naltrexona é rápida e quase completamente absorvida, sendo cerca de 96% da dose absorvida pelo trato gastrointestinal. Os níveis de pico plasmático da naltrexona e do 6-*n*-naltrexol ocorrem dentro de uma hora após ingestão da dose.

Distribuição: o volume de distribuição da naltrexona após administração endovenosa é estimado em 1.350 litros. Testes in vitro com plasma humano mostram que a naltrexona é ligada em 21% às proteínas plasmáticas na faixa de dose terapêutica. Metabolismo: o *n*-naltrexol é o principal metabólito endovenoso de naltrexona e de aproximadamente 3,5 litros/minuto, que exerce o fluxo de sangue hepático (1,2 litros/minuto). Isto sugere que a naltrexona é uma droga muito curável (>98% metabolizada) e que os sítios extr-hepáticos de metabolismo da droga existem. O maior metabólito da naltrexona é o 6-*n*-naltrexol. Existem dois metabólitos menores que são o 2-*n*-naltrexol-3-*n*-metil-6-*n*-naltrexona e o 6-*n*-naltrexol-3-*n*-metil-6-*n*-naltrexona. A naltrexona e seus metabólitos são também conjugados para formar metabólitos conjugados.

Eliminação: o *n*-naltrexol renal da naltrexona varia de 30 a 127 mL/minuto e sugere que a eliminação renal é feita primariamente por filtração glomerular. Em comparação o *n*-naltrexol renal para o 6-*n*-naltrexol varia de 230 a 369 mL/minuto, sugerindo um mecanismo adicional secretório renal tubular. A excreção urinária da naltrexona não modificada e de cerca de 24 da dose oral; a excreção urinária do 6-*n*-naltrexol não modificada e conjugado é de 43% da dose oral.

O perfil farmacocinético da naltrexona sugere que a mesma e seus metabólitos podem sofrer recirculação enterohepática.

Deficiência hepática e renal: a naltrexona parece ter efeitos extra-hepáticos para a metabolização da droga e seu metabólito principal sofre secreção tubular ativa. Estudos adequados em paciente com deficiências hepática e renal graves ainda não foram realizados.

INDICAÇÕES:

A naltrexona é indicada como parte do tratamento do alcoolismo e como antagonismo no tratamento da dependência de opiáceos administrados exogenamente. É indicada para proporcionar efeito terapêutico benéfico no programa descontinuado a vicários.

CONTRAINDICAÇÕES:

A naltrexona é contraindicada em: pacientes que estejam recebendo analgésicos opiáceos; pacientes que sejam altamente dependentes de opiáceos; pacientes com síndrome de abstinência aguda de opiáceos; pacientes nos quais o teste com naloxona tenha falhado ou com urina positiva para o teste de opiáceos; hipersensibilidade ao cloridrato de naltrexona ou a qualquer um dos componentes da fórmula (Não se conhece existência de sensibilidade cruzada com naltrexona ou opiáceos contendo *n*-naltrexol); pacientes com hepatite

ajuda ou deficiência hepática.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:

Gravidez: quando houver necessidade de reversão do bloqueio da naltrexona em situação de emergência em pacientes que recebem doses plenas do produto, sugere-se como monitoramento a análise regional, solução da consciência com um benzodiazepínico, o uso de analgésicos não-opiáceos ou anestesia geral.

Em situação em que se necessita de analgesia opióide, a quantidade do mesmo pode ser maior que a usada normalmente e a depressão respiratória resultante pode ser mais profunda e mais prolongada. Prele-se analgesia opióide de ação rápida que minimize a duração da depressão respiratória. A quantidade administrada de analgesia deve ser titulada sob supervisão de um médico experiente. Ações nefastas não exceções podem ocorrer e devem ser esperadas, provavelmente devido à liberação de histamina (como exemplo, edema da face, prurido, eritema generalizado ou broncoconstrição). Independentemente da droga escolhida para reverter o bloqueio da naltrexona, o paciente deve ser monitorado rigorosamente por pessoal treinado e equipado com ressuscitação cardiopulmonar.

Quando a síndrome for acidentalmente precipitada com naltrexona, sintomas de abstinência graves precipitados pela ingestão acidental de naltrexona têm sido relatados em pacientes dependentes de opiáceos. Os sintomas de abstinência têm aparecido 5 minutos após a ingestão de naltrexona e têm duração por até 48 horas. O estado mental se altera, incluindo confusão, sonolência e alucinações visuais. As náuseas significativas de vômitos, através de vômitos e diarreia, necessitam de reidratação venosa. Em todos os casos os pacientes foram rigorosamente monitorados e a terapia com medicação não opióide foi metida para atender às necessidades individuais.

Suicídio: sabe-se que o risco de suicídio é aumentado em pacientes com abuso de droga com ou sem depressão concomitante. O risco não é diminuído pelo tratamento com naltrexona.

Hepatotoxicidade: a naltrexona tem a propriedade de causar lesão hepatocelular quando administrada em doses excessivas. A naltrexona é contraindicada em hepatite aguda ou deficiência hepática e seu uso em pacientes com doença hepática ativa deve ser cuidadosamente considerado tendo em vista seus efeitos hepatotóxicos. O limite de segurança de dose da naltrexona e da dose que causa lesão hepática, parece ser somente de cinco vezes ou menos. A naltrexona não parece ser hepatotóxica nas doses recomendadas. Os pacientes devem ser avisados do risco de lesão hepática e aconselhados a suspender para com o uso de naltrexona, procurando assistência médica se houver sintoma de hepatite aguda. A evidência do potencial para hepatotoxicidade da naltrexona é proveniente de um estudo placebo-controlado em que a substância foi administrada a pacientes obesos, acima das aproximadas de 5 vezes a recomendada para o bloqueio de receptores opiáceos (300 mg/dia). Neste estudo, 5 a 26 pacientes descontinuaram elevações das transaminases séricas (pico ALT oscilando de 121 U/L a 552 U/L; ou 3 a 19 vezes os valores da linha basal) após três a oito semanas de tratamento. Embora os pacientes envolvidos estivessem clinicamente assintomáticos e os níveis de transaminase de todos os pacientes nos quais foi feito um acompanhamento tenham retornado aos valores da linha de base em questão de semanas, a ausência de elevações dos níveis de transaminase de grande similar, em qualquer dos pacientes placebo da mesma estudo, é evidência persuasiva de que a naltrexona é uma hepatotóxica, não hepatocelular. Esta conclusão é baseada na evidência de outros estudos placebo-controlados, em que a exposição à naltrexona em doses acima das quantidades recomendadas, produziu o aumento do alcoolismo ou bloqueio opiáceo (50 mg/dia), por elevações mais numerosas e mais significativas da transaminase sérica do que com o placebo. Foram relatadas em um estudo clínico aberto, elevações da transaminase em cerca de 30% das

pacientes com mal. de Alzheimer, que receberam naltrexona, doses de até 300 mg/dia, por 5 a 8 semanas. Apesar de não ter sido relatado nenhum caso de lesão hepática com o uso de naltrexona, os médicos são aconselhados a considerar isto como um possível risco ao tratamento e ter o mesmo cuidado com qualquer naltrexona que com outros drogas com potencial de causar dano hepático.

Síndrome de Abstinência precipitada/aceleradamente: para prevenir a ocorrência da síndrome aguda de abstinência, ou a exacerbação de uma síndrome de abstinência subclínica preexistente, os pacientes devem estar livres de naltrexona no mínimo há 7 a 10 dias antes de se iniciar o tratamento com a naltrexona. Considerando-se que a síndrome de uma droga opioide na urina não é prova definitiva de que o paciente esteja livre de opioide, deve ser realizada a prova com naltrexona, se o médico sentir que existe risco de precipitar uma reação de abstinência após a suspensão de naltrexona.

Gravidez: não existem estudos controlados e bem controlados em mulheres grávidas. A naltrexona somente deve ser administrada durante o planejamento, não se tem conhecimento se a naltrexona é excretada no leite materno. Deve-se evitar que mamas de lactantes não sejam expostas a administração de naltrexona somente deve ocorrer se o potencial benefício justificar o risco.

Pediatria: não há estabelecido o uso seguro de naltrexona em pacientes com menos de 18 anos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Não foram realizados estudos para avaliar as possíveis interações medicamentosas da naltrexona com outras substâncias que não os opióides. Conseqüentemente deve haver cuidado na administração concomitante com outras drogas. A segurança e a eficácia do uso concomitante de naltrexona e dissulfiram são desconhecidas. Desse modo, deve-se evitar o uso concomitante destas duas drogas hepatotóxicas, a não ser que os benefícios justifiquem o risco. O uso de florizina com a naltrexona demonstrou provocar fadiga e sonolência. Os pacientes em tratamento com naltrexona podem não se beneficiar quanto usam medicamentos contendo opióides como os preparatos com base e refinações e opióides analgésicos. Em situações emergenciais quando houver necessidade de analgesia opioide em pacientes recebendo naltrexona, a quantidade necessária do opioide pode ser maior que a usual, e a depressão respiratória resultante pode ser maior e mais prolongada.

INTERFERÊNCIA EM EXAMES LABORATORIAIS:

Com exceção dos testes de anormalidades hepáticas, os resultados de testes laboratoriais relatados em Adversidades, não têm mostrado modelo consistente de anormalidades que possam ser atribuídas ao tratamento com naltrexona.

REAÇÕES ADVERSAS:

Durante dois estudos aleatórios, de 3 meses, duplo-cego, placebo-controlado, para avaliar a eficácia da naltrexona como tratamento auxiliar na dependência de álcool, houve boa tolerância à naltrexona. Nestes estudos, os pacientes receberam diariamente 50 mg de naltrexona. Cinco por cento desses pacientes tiveram que abandonar o uso da substância devido a náuseas. Nenhuma reação adversa séria foi relatada durante esses dois estudos. Enquanto os extensos estudos que avaliaram o uso de naltrexona em pacientes detoxificados, anteriormente dependentes de opióides, não conseguiram identificar nenhum risco sério com o uso do produto, os estudos placebo-controlados, que usaram doses de até 5 vezes (até 300 mg/dia) maiores do que as recomendadas para uso em bloqueio dos receptores opióides, mostraram que

a naltrexona causa lesão hepatocelular em uma proporção substancial de pacientes submetidos a altas doses. An lado dessas descobertas e o risco da precipitação de abstinência opioide, as evidências disponíveis não indicam que a naltrexona usada em condições que seja capaz de qualquer outra reação adversa em pacientes que estejam livres de opióides. É crítico reconhecer que a naltrexona pode precipitar ou exacerbam os sinais e sintomas em um paciente que não esteja completamente livre de opióides exógenos. Pacientes tratados, especialmente em marfoides, tem risco de sofrer reações adversas e ter valores de resultados de laboratório anormais, incluindo-se aí as anormalidades funcionais hepáticas. Dados de estudos controlados e de observação sugerem que estas anormalidades, outras que a hepatotoxicidade, relacionadas à dose e descritas anteriormente, não estão relacionadas ao uso da naltrexona. Entre os pacientes livres de opióides, a administração de naltrexona em doses recomendadas não tem sido associada com o perigo previsível de reações adversas ou eventos desfavoráveis. Entretanto, como acima mencionado, entre os pacientes que usam opióides, a naltrexona pode causar sérias reações de abstinência. A naltrexona não tem demonstrado causar aumentos significativos de quotas em experimentos placebo-controlados em pacientes submetidos livres de opióides por mais que 7 a 10 dias. Estudos de farmacologia clínica com álcool e em voluntários têm sugerido que uma pequena fração de pacientes pode experimentar um sintoma complexo semelhante à síndrome de abstinência, consistindo de lacrimejamento, náusea moderada, calbura abdominal, inquietude, dores nas articulações, mialgia e sintomas nasais. Isto pode representar o mascaramento do uso oculto de opióides ou pode representar sintomas atribuíveis à naltrexona. Um número de doses padrões alternativas tem sido recomendado para tentar reduzir a frequência destas sérias quotas.

Alcoólio: em um estudo aberto com pacientes recebendo naltrexona, foram observadas as seguintes reações adversas em 2% ou mais pacientes: náusea (10%), cefaléia (7%), fadiga (4%), nervosismo (4%), fadiga (4%), insônia (3%), vômitos (3%), ansiedade (2%) e sonolência (2%). Em grupos controle concomitantes, sob tratamento de alcoólio, e recebendo naltrexona, foram relatados: depressão (5 a 7%), tentativas ao suicídio (2%) e tentativas de suicídio (< 1%). Embora não haja nenhuma relação de causa com a naltrexona, os médicos devem ter cuidado com o tratamento porque a naltrexona não reduz o risco de suicídio nesses pacientes.

Viciados com Narcóticos: as seguintes reações adversas foram relatadas tanto na linha de base como durante os ensaios clínicos com a naltrexona em viciados com narcóticos:

- náusea incidência maior que 10%; dificuldade de dormir, ansiedade, nervosismo, dor ou calbura abdominal, náusea e/ou vômito, adinamia, dores nas juntas e músculos, cefaléia.
- náusea incidência menor que 10%; perda de apetite, diarréia, constipação, sede aumentada, energia aumentada, depressão, irritabilidade, tonturas; exantema cutâneo, ejaculação retardada, diminuição da potência e calafrios.
- em incidência menor que 1%:
 - Respiratórios: congestão nasal, prurido, rinite, espirros, garganta inflamada, muco excessivo ou catarro, respiração pesada, rouquidão, tosse, respiração diminuída.
 - Cardiovasculares: sangramento nasal, tontura, aumento de pressão sanguínea, mudanças de ECG inespecíficas, palpitações, taquicardia.
 - Gastrointestinais: flatulência, hemorroidas, diarréia, vômito.
 - Musculo-Esqueléticos: ombros, pés ou joelhos doloridos, tremores, contraturas.
 - Genitourinárias: poliúria ou disúria, aumento ou diminuição de

interesses sexuais.

Dermatológicos: pele oleosa, prurido, acne, pé-de-atleta, herpes simples, herpes.

Psiquiátricos: depressão, paranóia, fadiga, inquietação, confusão, desorientação, atenuação, pesadelos.

Sensoriais: visão turva, queimadura, sensibilidade à luz, tufefação, dor, cansaço, obstrução de ouvido, dor, tinnito.

Gerais: aumento de apetite, perda de peso, ganho de peso, buchejos, inchaço, febre, boca seca, cabeça pesada, dor inguinal, glândulas salivares, dores laterais, pés frios, fases de calor.

Outros: pressão, suicídio, tentativa de suicídio têm sido relatados durante o uso de naltrexona no tratamento de dependência opioide sem nenhuma relação demonstrada de causa.

Foi relatada síndrome idiopática tromboticopurpúrica em um paciente que pode ter sido sensibilizado com naltrexona em um tratamento prévio com o medicamento. A condição foi resolvida sem seqüelas após descontinuação da naltrexona e tratamento com corticosteróides.

POSOLOGIA:

Tratamento do Alcoólio:

Para a maioria dos pacientes recomenda-se uma dose diária de 50 mg. Os relatos de estudos placebo-controlados demonstraram eficácia da naltrexona, como parte do tratamento do alcoólio, com doses diárias de 50 mg, por até 12 semanas.

Tratamento da Dependência de Narcóticos:

Diretrizes gerais para o tratamento: o tratamento não deve ser iniciado até que o paciente esteja desintoxicado e tenha abstinência de opióides por no mínimo 7 a 10 dias. Relatos pessoais de viciados em narcóticos informando sobre a abstinência de opióides devem ser confirmados através da análise da urina do paciente para detectar a ausência de opióides. O paciente deve estar manifestando sinais de abstinência ou mostrando sinais de abstinência.

Se existir algum fato de dependência oculta de opioide, deverá ser realizado um teste com naltrexona. Se persistirem sinais de abstinência de opióides após o teste, o tratamento com naltrexona não poderá ser iniciado. O teste com naltrexona poderá ser repetido em 24 horas. O tratamento deve ser iniciado com cuidado, com uma dose inicial de 25 mg de naltrexona, observando-se o restante dos 25 mg. O tratamento pode ser iniciado depois disso com 50 mg diários do produto.

Teste com naltrexona: o teste não deverá ser realizado em pacientes mostrando sinais ou sintomas de abstinência de opióides, ou em pacientes cuja urina contenha opióides. O teste com naltrexona poderá ser feito pelas vias endovenosa ou subcutânea.

Via endovenosa: deve-se injetar inicialmente 0,2 mg de naltrexona e ser observado por 30 segundos para evidenciar sinais ou sintomas de abstinência. Se não houver evidência de abstinência, aplicar mais 0,6 mg de naltrexona e o paciente deverá ser observado por um período adicional de 20 minutos para detectar sinais e sintomas de abstinência. Via subcutânea: se esta via de administração for selecionada, devem ser aplicadas 0,8 mg de naltrexona e o paciente deve ser observado por 20 minutos para verificar se existem sinais e sintomas de abstinência. Condições e Técnica de Observação do Paciente: durante o período apropriado de observação, devem ser monitorados os sinais vitais dos pacientes e também os sinais de abstinência. É importante fazer perguntas ao paciente com cuidado. Os sinais e sintomas de abstinência incluem, não se limitando a estes, o seguinte: náusea, vômito, diarréia, febre, boca seca, tontura, vômito ou plenitude.

Sinais de Abstinência: a seguir, os sinais e sintomas de abstinência, buchejo, náuseas, tremor, vômito ou plenitude.

Sintomas de Abstinência: sensação de malandragem, temperatura, dores

nas juntas ou ossos e musculares, calbura abdominal.

Interpretação do Teste com naltrexona: a presença dos sinais e sintomas descritos indicam um potencial risco do paciente e esses casos a naltrexona não poderá ser administrada. Se não houver nenhum sinal de sintomas de abstinência observado, debruze o resultado, a naltrexona poderá ser administrada. Se houver alguma dúvida do observador em relação ao estado do paciente que deve estar livre de opioide, ou no caso de o mesmo estar em estado contínuo de abstinência, deve-se suspender a naltrexona por 24 horas e depois repetir o teste.

Doseagens Alternativas:

Uma vez iniciado o tratamento com 50 mg de naltrexona a cada 24 horas, esta dose produzirá bloqueio clínico adequado das ações dos opióides administrados parenteralmente (esta dose bloqueia os efeitos de 25 mg do hormônio endovenoso).

Uma doseagem alternativa pode ser necessária em casos de administração supervisionada. Dessa forma, pacientes podem receber 50 mg de naltrexona em cada dia da semana com uma dose de 100 mg no sábado, 100 mg em dias alternados, ou 150 mg a cada terceiro dia. O grau de bloqueio produzido pela naltrexona pode ser reduzido por esses intervalos de doseagem estendidos.

Pode haver um risco maior de dano hepático com doses simples acima de 50 mg e o uso de doses maiores e intervalos de doseagem estendidos devem equilibrar os possíveis riscos contra os possíveis benefícios.

SUPERDOSAGENS:

A experiência clínica com superdosagem em humanos com naltrexona é limitada. Em um estudo, em que pacientes que receberam 800 mg de naltrexona por dia, por até uma semana, não mostraram evidências de toxicidade. A DL50 em camundongo, rato e cobaia foi respectivamente de 1100 ± 96 mg/kg, 1450 ± 265 mg/kg e 1490 ± 102 mg/kg. Em estudos de toxicidade aguda no camundongo, rato e cobaia, a causa-morte foi devido a superdosagem com camundongo e/ou depressão respiratória. Em caso de superdosagem os pacientes devem receber tratamento sintomático e serem rigorosamente supervisionados.

PACIENTES IDOSOS:

Não são conhecidas restrições específicas para o uso em pacientes idosos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SO PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Número do lote, data da fabricação e data da validade: vide cartucho

Registro: MS - 1.0497.1310

UNIÃO QUÍMICA FARMACÉUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tendorio de Brito, 90 - Embu-Guaçu - SP
CEP: 06900-000 - CNPJ: 60.665.981/0001-18

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Xavier - CRF-SP: 49136
Indústria Brasileira

Fabricada na unidade fabril:
Toclos I Condi, 111 Lote 6/12
Fábrica de Desenvolvimento JK - Brasília - DF
CEP 72.549-555 - CNPJ 60.665.981/0007-03
Indústria Brasileira

SAC: 0800 11 1559



Handwritten signature

Handwritten signature

Handwritten signature

UNITIDAZIN®
cloridrato de tioridazina

Drágea

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Drágea 25 mg: embalagem contendo 20 drágeas.
Drágea 50 mg: embalagem contendo 20 drágeas.
Drágea 100 mg: embalagem contendo 20 drágeas.

USO ADULTO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO:

Cada drágea 25 mg contém:

cloridrato de tioridazina 25 mg

Excipientes: lactose, amido, etilcelulose, estearato de magnésio, goma laca, sílicato de magnésio, sacarose, carbonato de cálcio, goma arábica e corante amarelo.

Cada drágea 50 mg contém:

cloridrato de tioridazina 50 mg

Excipientes: lactose, amido, etilcelulose, estearato de magnésio, goma laca, sílicato de magnésio, sacarose, carbonato de cálcio, goma arábica e corante amarelo.

Cada drágea 100 mg contém:

cloridrato de tioridazina 100 mg

Excipientes: lactose, amido, etilcelulose, estearato de magnésio, goma laca, sílicato de magnésio, sacarose, carbonato de cálcio, goma arábica e corante amarelo.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

UNITIDAZIN é indicado para pacientes adultos no tratamento da esquizofrenia crônica ou exacerbada aguda não responsivas ao tratamento com outros fármacos antipsicóticos, por causa de baixa efetividade ou incapacidade de alcançar uma dose eficaz devido a reações adversas intoleráveis destes medicamentos.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

UNITIDAZIN atua sobre os sintomas da esquizofrenia. O cloridrato de tioridazina é um neuroléptico com atividade farmacológica básica similar à de outras fenotiazinas, mas seu espectro clínico mostra diferenças significativas em relação a outros agentes dessa classe. As características típicas do cloridrato de tioridazina são sua baixa tendência de causar efeitos extrapiramidais (os sintomas extrapiramidais são os relacionados à coordenação e movimento, ex.: tremores, tiques, rigidez, hipersalivação) e sua baixa atividade antiemética. Geralmente são necessárias duas a três semanas ou mais para demonstrar efeitos positivos inequívocos em pacientes esquizofrênicos hospitalizados. O benefício máximo pode requerer seis semanas a seis meses para se desenvolver em pacientes psicóticos crônicos. Em contraste, a melhora de pacientes psicóticos agudos pode ser observada em 24 a 48 horas.

Antes de se iniciar o tratamento com UNITIDAZIN, deve ser realizado ECG (eletrocardiograma) para excluir pacientes com doença cardiovascular relevante preexistente.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

UNITIDAZIN é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à tioridazina ou a outros componentes da formulação. UNITIDAZIN também é contraindicado em pacientes com história de reações de hipersensibilidade a outras fenotiazinas (Exemplo: clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina) e de doença cardiovascular grave. UNITIDAZIN deve ser usado durante a gravidez somente se os benefícios para a mãe superarem os possíveis riscos para o feto. Informe o seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término (Categoria C).

UNITIDAZIN®

(cloridrato de tioridazina)

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Drágea

25 mg, 50 mg e 100 mg

10799
89



Mães tratadas com cloridrato de tiordiazina não devem amamentar.

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

Advertências

Sintomas extrapiramidais

Uma variedade de síndromes neurológicas, em particular envolvendo o sistema extrapiramidal, ocorrem após o uso de várias drogas antipsicóticas: distonia aguda, acatisia (incapacidade de se manter imóvel), parkinsonismo e discinesia tardia (incapacidade de iniciar o movimento). Apesar do risco com a tiordiazina ser relativamente baixo e virtualmente ausente em doses baixas, podem ocorrer sintomas extrapiramidais, especialmente, com altas doses de UNITIDAZIN.

Existem relatos raros de discinesia tardia em pacientes que estejam recebendo tiordiazina. Apesar de nenhuma associação clara entre o desenvolvimento desta síndrome e a duração do tratamento com droga antipsicótica ter sido mostrada, a descontinuação ou redução à dose mínima efetiva deve ser considerada em pacientes que desenvolvam sinais e sintomas de discinesia tardia durante terapia com UNITIDAZIN. Tais sintomas podem gradualmente piorar ou até mesmo ocorrer após a descontinuação do tratamento.

Síndrome neuroleptica maligna (SNM)

Esta síndrome foi relatada em casos muito raros em associação com tiordiazina. Esta síndrome é uma doença potencialmente fatal caracterizada por rigidez muscular, hipertermia, alteração de consciência e disfunção autonômica (pulso ou pressão irregulares, taquicardia, diarreia, distúrbio (sua) e transpiração excessiva) e arritmias cardíacas). Sinais adicionais podem incluir creatinina fosfoquinase elevada, mioglobulinúria (raibdomiólise) e insuficiência renal aguda.

Nos casos em que a SNM se desenvolve e em pacientes com febre alta inexplicável, sem manifestações clínicas adicionais de SNM, UNITIDAZIN deve ser descontinuado. Se um paciente necessita de tratamento com drogas antipsicóticas após recuperação de SNM, a reintrodução da terapia deve ser cuidadosamente considerada, uma vez que recorrências de SNM foram relatadas.

Límiar convulsivo

Muitas drogas neurolepticas, incluindo a tiordiazina, podem diminuir o limiar convulsivo e induzir padrões de descarga no ECG (eletrocardiograma) que são associados a distúrbios epilépticos. O cloridrato de tiordiazina entretanto, mostrou ser útil no tratamento de distúrbios de comportamento em pacientes epilépticos. Em tais casos, a medicação anticonvulsivante deve ser mantida, a dosagem de antipsicóticos deve ser aumentada gradualmente e a possibilidade de interações e ajustes da dose de antiepiléptico deve ser considerada.

Doença cardiovascular

E aconselhável cautela em pacientes com história de doença cardiovascular, especialmente em idosos e naqueles com insuficiência cardíaca congestiva, distúrbios de condução, arritmias, síndrome congênita do QT prolongado ou instabilidade circulatória (ver item "3. Quando não devo usar este medicamento?"). Antes de se iniciar o tratamento com UNITIDAZIN deve ser feito ECG a fim de se excluir pacientes com doença cardiovascular relevante preexistente (ver item "3. Quando não devo usar este medicamento?"). Assim, aumentos no intervalo QT, parada cardíaca, arritmias cardíacas e muito raramente arritmia *torsade de pointes* foram relacionadas em associação com tiordiazina, casos isolados foram fatais. Essas alterações são usualmente confinadas a altas doses e são mais prováveis de ocorrerem quando os níveis sanguíneos de potássio estão baixos. Relatos ocasionais implicaram a terapia com tiordiazina em alguns casos de morte súbita. Apesar da retrospectiva de tais casos ser difícil de interpretar, casos isolados de morte súbita em indivíduos jovens aparentemente saudáveis podem ser diretamente atribuíveis a arritmias cardíacas seguidas de tratamento com tiordiazina.

Precauções

Recomenda-se precaução em pacientes com glaucoma de ângulo estreito, hipertrofia prostática ou doença cardiovascular (doença cardiovascular grave é contraindicação).

Propriedades anticolinérgicas

Em virtude de suas propriedades anticolinérgicas, UNITIDAZIN deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de glaucoma de ângulo estreito, aumento de pressão intraocular, retenção urinária (como na hipertrofia prostática) e constipação crônica.

Distúrbios hepáticos

Em pacientes com doença hepática é necessário o monitoramento regular da função hepática.

Discrepâncias sanguíneas

Embora a incidência de leucopenia e/ou agranulocitose com cloridrato de tiordiazina seja baixa, como com qualquer outro fenotiazínico, deve-se realizar hemogramas regularmente durante os primeiros meses de tratamento e imediatamente, se ocorrerem sinais clínicos sugestivos de discrasia sanguínea.

Pressão arterial

Hipotensão ortostática é frequentemente observada em pacientes aos quais é administrada a tiordiazina. Ao iniciar o tratamento com UNITIDAZIN, aconselha-se checar a pressão arterial, especialmente em idosos e pacientes com hipotensão postural ou com circulação lábil.

Álcool

Como o álcool pode potencializar o risco de reações hepatotóxicas, hipertermia, acatisia, distonia ou outros transtornos do SNC, o seu consumo durante a terapia com tiordiazina deve ser evitado.

Tolerância

Tolerância aos efeitos sedativos das fenotiazinas e tolerância cruzada entre fármacos antipsicóticos foram relatadas. A tolerância pode também ser a responsável pelo aparecimento de sintomas causados pela retirada do fármaco.

Quando a terapêutica em longo prazo é descontinuada, uma redução gradual da dosagem durante várias semanas é recomendada, uma vez que a retirada abrupta de medicamentos neurolepticos pode causar, em alguns pacientes recebendo altas doses ou tratamento de longa duração, sintomas como náusea, vômito, distúrbios gástricos, tremores, tonturas, ansiedade, agitação e insônia assim como sinais discrínicos transitórios: isso pode preterir incorretamente o início de um episódio depressivo ou psicótico. Exames laboratoriais (hemograma e testes de função hepática) devem ser feitos conforme orientação de seu médico.

Pacientes idosos

Foi relatado que o risco de fraturas de quadril está aumentado em pacientes idosos recebendo antipsicóticos, sugerindo que a sedação induzida por antipsicóticos ou a hipotensão ortostática pode aumentar o risco de quedas neste grupo de pacientes.

Existem algumas evidências de que o uso de antipsicóticos para o controle de complicações comportamentais da demência pode aumentar o índice de declínio cognitivo. Há relatos de que pacientes idosos com demência, especialmente demência de *Levy-body*, são altamente suscetíveis aos efeitos colaterais extrapiramidais das drogas antipsicóticas, e a reação pode ser extremamente grave, em alguns casos fatais. Caso haja necessidade do uso dessas drogas em pacientes idosos com demência, doses muito baixas devem ser administradas e cuidado especial deve ser dedicado em caso de suspeita de demência tipo *Levy-body*, uma vez que pode ocorrer súbita deterioração com risco de vida. Preparações do tipo *depot* não devem ser usadas neste grupo de pacientes.

Gravidez e lactação

Mães que utilizam cloridrato de tiordiazina não devem amamentar. UNITIDAZIN deve ser usado durante a gravidez somente se os benefícios para a mãe suplantarem os possíveis riscos para o feto. Informe o seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

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

Devido ao efeito sedativo, deve-se ter cuidado em atividades que necessitem atenção, como dirigir veículos e/ou operar máquinas.

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

Interações medicamentosas

O cloridrato de tiordiazina acentua o efeito depressor do SNC causado por bebidas alcoólicas e outras substâncias depressoras tais como benzodiazepinas, npropofolol ou anestésicos gerais, sedativos e anti-histamínicos. Deve-se ter cautela na administração concomitante com: levodopa, vasoconstritores adrenérgicos (por exemplo, efedrina e fenilefrina), inibidores da MAO, lítio, anti-hipertensivos e betabloqueadores, antiácidos

e antidiarreicos, quinidina, anti-arrítmicos, diuréticos fiazídicos, anti-diabéticos, agentes anticolinérgicos, cimetidina, fluoxetina, paroxetina, outros inibidores seletivos da recaptação de serotonina e moclobemida, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, barbitúricos e anticoagulantes.
Antidiabéticos: fenotiazinas afetam o metabolismo de carboidratos e, portanto, podem interferir no controle de pacientes diabéticos

Atenção diabéticos: contêm açúcar.

**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?

Mantenha o produto em sua embalagem original e evite calor excessivo (temperatura superior a 40°C). O prazo de validade é 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: drágea circular uniforme, de cor e odor característico.

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

Tudo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

UNITIDAZIN deve ser utilizado apenas por via oral.
A posologia e o horário de tomada do medicamento devem ser ajustados individualmente, de acordo com a natureza e a gravidade dos sintomas. Recomenda-se iniciar com doses baixas e aumentá-las gradativamente até que se atinja o nível plenamente eficaz. As quantidades diárias totais de UNITIDAZIN são geralmente administradas em 2 a 4 doses.

Esquizofrenia e exacerbações agudas

Exacerbações agudas em pacientes psicóticos adultos: 100 a 600 mg/dia até um máximo de 800 mg/dia. Esquizofrenia crônica: 100 a 600 mg/dia em pacientes hospitalizados e 50 a 300 mg/dia em pacientes ambulatoriais.

Em pacientes que apresentam sobrepeso, insuficiência renal ou hepática recomenda-se uma dose inicial particularmente baixa seguida por pequenos aumentos.

A dosagem ótima de medicamentos antipsicóticos algumas vezes é difícil de ser determinada e pode ser necessário um esquema terapêutico flexível com ajustes de doses. Isto também pode ajudar a reduzir a incidência de efeitos colaterais.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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

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

Se você perder uma dose ou se esquecer de tomar o medicamento, tome-a assim que puder. Se é quase hora da próxima dose, espere até lá para tomar o remédio e pule a dose esquecida.
Não use medicamento extra 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?

Como com outras fenotiazinas, os efeitos colaterais de UNITIDAZIN são dose-dependentes e normalmente representam efeitos farmacológicos exagerados. As reações adversas são leves e transitórias dentro da faixa de dosagem recomendada. As reações adversas mais graves foram observadas principalmente com doses

elevadas; em doses menores, as freqüências são muito baixas e efeitos adversos como sintomas extrapiramidais e desordens sanguíneas são muito raros.

Reação muito comum (ocorre em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): sedação e sonolência.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): tontura, boca seca, visão borrada, distúrbios de acomodação visual, congestão nasal, hipotensão ortostática e galactorreia (é a produção de leite fora do período pós-parto ou de lactação. Pode ocorrer no sexo masculino).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): confusão, agitação, alucinação, irritabilidade, dor de cabeça, náuseas, vômitos, diarreia, constipação, perda de apetite, retenção ou incontinência urinária, alterações no ECG (eletrocardiograma) tais como prolongamento do intervalo QT, taquicardia, anemorréia, irregularidades menstruais, alteração de peso, distúrbios de ereção, inibição da ejeção e anormalidade das enzimas hepáticas.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): distonias, discinesias, convulsões, sintomas extrapiramidais (tremor, rigidez muscular, acatisia, discinesia, distonia), hiperkinesia, discinesia tardia, palidez e tremor, arritmias, priapismo, leucopenia, agranulocitose, trombocitopenia (redução do número de plaquetas no sangue), hepatite, dermatite, erupções cutâneas, urticária, erupções alérgicas; fotossensibilidade, inchaço da parótida, hipertermia, depressão respiratória. Raros casos de retinopatia pigmentar após tratamento prolongado, principalmente com doses superiores a dose máxima recomendada de 800 mg por dia.

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): depressão, insônia, pesadelos, reações psicóticas, síndrome neuroléptica maligna, íleo paralítico, *torsade de pointes* e parada cardíaca, ambos podendo resultar em morte súbita, inchaço das mamas, edema periférico, anemia e leucocitose.

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 DESTA MEDICAMENTO?

Sintomas

Boca seca, náusea, vômito, íleo paralítico, congestão nasal, retenção urinária, visão borrada, rabdomiólise, sedação, confusão, agitação, sonolência, desorientação, efeitos extrapiramidais, hiperkinesia, hipertermia, convulsões, coma, *torsade de pointes*, parada cardíaca, taquicardia, arritmia, hipotensão, colapso e morte.

Depressão respiratória, parada respiratória e edema pulmonar.

Tratamento

Lavagem gástrica, seguida de administração de carvão ativado. A indução de vômitos deve ser evitada devido ao risco de reações distônicas e o potencial de aspirar o vômito. Cuidados gerais e monitorização de possíveis efeitos sobre os sistemas cardiovascular, respiratório e nervoso central.

O tratamento para a hipotensão pode exigir fluidos endovenosos e vasopressores. As potentes propriedades bloqueadoras alfa-adrenérgicas da fenotiazina tornam o uso de vasopressores com propriedades mistas de agonistas alfa e beta-adrenérgicos, incluindo adrenalina e dopamina, inapropriado, podendo resultar em vasodilatação paradoxal e hipotensão.

Em caso de convulsões, os barbitúricos devem ser evitados, uma vez que eles podem potencializar a depressão respiratória induzida pela fenotiazina.

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 - 1.0497.1230

UNIÃO QUÍMICA FARMACÉUTICA 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 Krenças
 CRF-SP: 49136

SAC 0800 11 1559

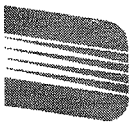


Annexo B
 Histórico de Alteração para a Bula

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	Item de Bula	Verções (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
26/09/2014	058657013-7	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	26/09/2014	058657013-7	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	26/09/2014	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? E O QUE COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP VPS	Drageas 25 mg, 50 mg, 100 mg
15/07/2013	058657013-7	10457 - SIMILAR - Inclusão de Texto de Bula - RDC 60/12	15/07/2013	058657013-7	10457 - SIMILAR - Inclusão de Texto de Bula - RDC 60/12	15/07/2013	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP VPS	Drageas 25 mg, 50 mg, 100 mg

010802
 29

[Handwritten signatures and initials]



União Química
FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

UNITIDAZIN®

(cloridrato de tioridazina)

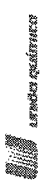
União Química Farmacêutica Nacional S/A

Drágea

25 mg, 50 mg e 100 mg

264

UNITIDAZIN®
cloridrato de tioridazina



Drágea

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Drágea 25 mg: embalagem contendo 20 drágeas.
Drágea 50 mg: embalagem contendo 20 drágeas.
Drágea 100 mg: embalagem contendo 20 drágeas.

USO ADULTO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO:

Cada drágea 25 mg contém:
cloridrato de tioridazina 25 mg
Excipientes: lactose, amido, etilcelulose, estearato de magnésio, goma laca, silicato de magnésio, sacarose, carbonato de cálcio, goma arábica e corante amarelo.

Cada drágea 50 mg contém:
cloridrato de tioridazina 50 mg
Excipientes: lactose, amido, etilcelulose, estearato de magnésio, goma laca, silicato de magnésio, sacarose, carbonato de cálcio, goma arábica e corante amarelo.

Cada drágea 100 mg contém:
cloridrato de tioridazina 100 mg
Excipientes: lactose, amido, etilcelulose, estearato de magnésio, goma laca, silicato de magnésio, sacarose, carbonato de cálcio, goma arábica e corante amarelo.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

UNITIDAZIN® é indicado para pacientes adultos no tratamento da esquizofrenia crônica ou exacerbadas agudas não responsivas ao tratamento com outros fármacos antipsicóticos, por causa de baixa eficácia ou incapacidade de alcançar uma dose eficaz devido a reações adversas intoleráveis destes medicamentos.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

UNITIDAZIN atua sobre os sintomas da esquizofrenia. O cloridrato de tioridazina é um neuroleptico com atividade farmacológica básica similar à de outras fenotiazinas, mas seu espectro clínico mostra diferenças significativas em relação a outros agentes dessa classe. As características típicas do cloridrato de tioridazina são sua baixa tendência de causar efeitos extrapiramidais (os sintomas extrapiramidais são os relacionados à coordenação e movimento, ex.: tremores, tiques, rigidez, hipersalivação) e sua baixa atividade antiemética. Geralmente são necessárias duas a três semanas ou mais para demonstrar efeitos positivos inequívocos em pacientes esquizofrênicos hospitalizados. O benefício máximo pode requerer seis semanas a seis meses para se desenvolver em pacientes psicóticos crônicos. Em contraste, a melhora de pacientes psicóticos agudos pode ser observada em 24 a 48 horas.

Antes de se iniciar o tratamento com UNITIDAZIN®, deve ser realizado ECG (eletrocardiograma) para excluir pacientes com doença cardiovascular relevante preexistente.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

UNITIDAZIN® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à tioridazina ou a outros componentes da formulação. UNITIDAZIN também é contraindicado em pacientes com história de reações de hipersensibilidade a outras fenotiazinas (Exemplo: clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina) e de doença cardiovascular grave.

UNITIDAZIN deve ser usado durante a gravidez somente se os benefícios para a mãe superarem os possíveis riscos para o feto. Informe o seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término (Categoria C)

010803

89

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

Mães tratadas com cloridrato de tiordazina não devem amamentar.

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

Advertências

Sintomas extrapiramidais

Uma variedade de síndromes neurológicas, em particular envolvendo o sistema extrapiramidal, ocorrem após o uso de várias drogas antipsicóticas: distonia aguda, acatisia (incapacidade de se manter imóvel), parkinsonismo e discinesia tardia (incapacidade de iniciar o movimento). Apesar do risco com a tiordazina ser relativamente baixo e virtualmente ausente em doses baixas, podem ocorrer sintomas extrapiramidais, especialmente, com altas doses de UNITIDAZIN.

Existem relatos raros de discinesia tardia em pacientes que estejam recebendo tiordazina. Apesar de nenhuma associação clara entre o desenvolvimento desta síndrome e a duração do tratamento com droga antipsicótica ter sido mostrada, a descontinuação ou redução à dose mínima efetiva deve ser considerada em pacientes que desenvolvam sinais e sintomas de discinesia tardia durante terapia com UNITIDAZIN. Tais sintomas podem gradualmente piorar ou até mesmo ocorrer após a descontinuação do tratamento.

Síndrome neuroléptica maligna (SNM)

Esta síndrome foi relatada em casos muito raros em associação com tiordazina. Esta síndrome é uma doença potencialmente fatal caracterizada por rigidez muscular, hipertermia, alteração de consciência e disfunção autonômica (pulso ou pressão irregulares, taquicardia, diáforeses (suor e transpiração excessiva) e arritmias cardíacas). Sinais adicionais podem incluir creatinina fosfoquinase elevada, mioglobulinúria (abdominólise) e insuficiência renal aguda.

Nos casos em que a SNM se desenvolve e em pacientes com febre alta inexplicável, sem manifestações clínicas adicionais de SNM, UNITIDAZIN deve ser descontinuado.

Se um paciente necessita de tratamento com drogas antipsicóticas após recuperação de SNM, a reintrodução da terapia deve ser cuidadosamente considerada, uma vez que recorrências de SNM foram relatadas.

Limiar convulsivo

Muitas drogas neurolépticas, incluindo a tiordazina, podem diminuir o limiar convulsivo e induzir padrões de descarga no ECG (eletrocardiograma) que são associados a distúrbios epilépticos. O cloridrato de tiordazina entretanto, mostrou ser útil no tratamento de distúrbios de comportamento em pacientes epilépticos. Em tais casos, a medicação anticonvulsivante deve ser mantida, a dosagem de antipsicóticos deve ser aumentada gradualmente e a possibilidade de interações e ajustes da dose de antiepiléptico deve ser considerada.

Doença cardiovascular

E aconselhável cautela em pacientes com história de doença cardiovascular, especialmente em idosos e naqueles com insuficiência cardíaca congestiva, distúrbios de condução, arritmias, síndrome congênita do QT prolongado ou instabilidade circulatória (ver item "3. Quando não devo usar este medicamento?"). Antes de se iniciar o tratamento com UNITIDAZIN deve ser feito ECG a fim de se excluir pacientes com doença cardiovascular relevante preexistente (ver item "3. Quando não devo usar este medicamento?"). Assim, aumentos no intervalo QT, parada cardíaca, arritmias cardíacas e muito raramente arritmia *torsade de pointes* foram relatadas em associação com tiordazina, casos isolados foram fatais. Essas alterações são usualmente confinadas a altas doses e são mais prováveis de ocorrerem quando os níveis sanguíneos de potássio estão baixos. Relatos ocasionais implicaram a terapia com tiordazina em alguns casos de morte súbita. Apesar da retrospectiva de tais casos ser difícil de interpretar, casos isolados de morte súbita em indivíduos jovens aparentemente saudáveis podem ser diretamente atribuíveis a arritmias cardíacas seguidas de tratamento com tiordazina.

Precauções

Recomenda-se precaução em pacientes com glaucoma de ângulo estreito, hipertrofia prostática ou doença cardiovascular (doença cardiovascular grave é contraindicação).

Propriedades anticolinérgicas

Em virtude de suas propriedades anticolinérgicas, UNITIDAZIN deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de glaucoma de ângulo estreito, aumento de pressão intraocular, retenção urinária (como na hipertrofia prostática) e constipação crônica.

Distúrbios hepáticos

Em pacientes com doença hepática é necessário o monitoramento regular da função hepática.

Discrepâncias sanguíneas

Embora a incidência de leucopenia e/ou agranulocitose com cloridrato de tiordazina seja baixa, como com qualquer outro fenotiazínico, deve-se realizar hemogramas regularmente durante os primeiros meses de tratamento e imediatamente, se ocorrerem sinais clínicos sugestivos de discrepância sanguínea.

Pressão arterial

Hipotensão ortostática é frequentemente observada em pacientes aos quais é administrada a tiordazina. Ao iniciar o tratamento com UNITIDAZIN, aconselha-se checar a pressão arterial, especialmente em idosos e pacientes com hipotensão postural ou com circulação labil.

Álcool

Como o álcool pode potencializar o risco de reações hepatotóxicas, hipertermia, acatisia, distonia ou outros transtornos do SNC, o seu consumo durante a terapia com tiordazina deve ser evitado.

Tolerância

Tolerância aos efeitos sedativos das fenotiazinas e tolerância cruzada entre fármacos antipsicóticos foram relatadas. A tolerância pode também ser a responsável pelo aparecimento de sintomas causados pela retirada do fármaco.

Quando a terapêutica em longo prazo é descontinuada, uma redução gradual da dosagem durante várias semanas é recomendada, uma vez que a retirada abrupta de medicamentos neurolépticos pode causar, em alguns pacientes recebendo altas doses ou tratamento de longa duração, sintomas como náusea, vômito, distúrbios gástricos, tremores, tonturas, ansiedade, agitação e insônia assim como sinais discrínicos transitórios. Isso pode predizer incorretamente o início de um episódio depressivo ou psicótico.

Exames laboratoriais (hemograma e testes de função hepática) devem ser feitos conforme orientação de seu médico.

Pacientes idosos

Foi relatado que o risco de fraturas de quadril está aumentado em pacientes idosos recebendo antipsicóticos, sugerindo que a sedação induzida por antipsicóticos ou a hipotensão ortostática pode aumentar o risco de quedas neste grupo de pacientes.

Existem algumas evidências de que o uso de antipsicóticos para o controle de complicações comportamentais da demência pode aumentar o índice de declínio cognitivo. Há relatos de que pacientes idosos com demência, especialmente demência de *Levy-body*, são altamente suscetíveis aos efeitos colaterais extrapiramidais das drogas antipsicóticas, e a reação pode ser extremamente grave, em alguns casos fatais. Caso haja necessidade do uso dessas drogas em pacientes idosos com demência, doses muito baixas devem ser administradas e cuidado especial deve ser dedicado em caso de suspeita de demência tipo *Levy-body*, uma vez que pode ocorrer súbita deterioração com risco de vida. Preparações do tipo *depot* não devem ser usadas neste grupo de pacientes.

Gravidez e lactação

Mães que utilizam cloridrato de tiordazina não devem amamentar. UNITIDAZIN deve ser usado durante a gravidez somente se os benefícios para a mãe superarem os possíveis riscos para o feto. Informe o seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

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

Devido ao efeito sedativo, deve-se ter cuidado em atividades que necessitem atenção, como dirigir veículos ou operar máquinas.

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

Interações medicamentosas

O cloridrato de tiordazina acentua o efeito depressor do SNC causado por bebidas alcoólicas e outras substâncias depressoras tais como benzodiazepinas, nuprolina ou anestésicos gerais, sedativos e anti-histamínicos.

Deve-se ter cautela na administração concomitante com levodopa, vasoconstritores adrenérgicos (por exemplo, efedrina e fenilefrina), inibidores da MAO, lítio, anti-hipertensivos e betabloqueadores, antiácidos

e anti-diarreicos, quinidina, anti-arrítmicos, diuréticos tiazídicos, anti-diabéticos, agentes anticolinérgicos, cimetidina, fluoxetina, paroxetina, outros inibidores seletivos da recaptação de serotonina e moclobemida, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, barbitúricos e anticoagulantes.

Anti-diabéticos: fenotiazinas afetam o metabolismo de carboidratos e, portanto, podem interferir no controle de pacientes diabéticos.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

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 evitar calor excessivo (temperatura superior a 40°C). O prazo de validade é 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: drágea circular uniforme, de cor e odor característico.

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

UNITIDAZIN deve ser utilizado apenas por via oral.
A posologia e o horário de tomada do medicamento devem ser ajustados individualmente, de acordo com a natureza e a gravidade dos sintomas. Recomenda-se iniciar com doses baixas e aumentá-las gradativamente até que se atinja o nível plenamente eficaz. As quantidades diárias totais de UNITIDAZIN são geralmente administradas em 2 a 4 doses.

Esquizofrenia e exacerbações agudas

Exacerbações agudas em pacientes psíquicos adultos: 100 a 600 mg/dia até um máximo de 800 mg/dia.
Esquizofrenia crônica: 100 a 600 mg/dia em pacientes hospitalizados e 50 a 300 mg/dia em pacientes ambulatoriais.

Em pacientes que apresentam sobrepeso, insuficiência renal ou hepática recomenda-se uma dose inicial particularmente baixa seguida por pequenos aumentos.

A dosagem ótima de medicamentos antipsicóticos algumas vezes é difícil de ser determinada e pode ser necessário um esquema terapêutico flexível com ajustes de doses. Isto também pode ajudar a reduzir a incidência de efeitos colaterais.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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

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

Se você perder uma dose ou se esquecer de tomar o medicamento, tome-a assim que puder. Se é quase hora da próxima dose, espere até lá para tomar o remédio e pule a dose esquecida.
Não use medicamento extra 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?

Como com outras fenotiazinas, os efeitos colaterais de UNITIDAZIN são dose-dependentes e normalmente representam efeitos farmacológicos exagerados. As reações adversas são leves e transitórias dentro da faixa de dosagem recomendada. As reações adversas mais graves foram observadas principalmente com doses

elevadas; em doses menores, as frequências são muito baixas e efeitos adversos como sintomas extrapiramidais e desordens sanguíneas são muito raros.

Reação muito comum (ocorre em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): secura e sonolência.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): tontura, boca seca, visão borrada, distúrbios de acomodação visual, congestão nasal, hipotensão ortostática e galactorreia (é a produção de leite fora do período pós-parto ou de lactação. Pode ocorrer no sexo masculino).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): confusão, agitação, alucinação, irritabilidade, dor de cabeça, náuseas, vômitos, diarreia, constipação, perda de apetite, retenção ou incontinência urinária, alterações no ECG (eletrocardiograma) tais como prolongamento do intervalo QT, taquicardia, amenorreia, irregularidades menstruais, alteração de peso, distúrbios de ereção, inibição da ejaculação e anormalidade das enzimas hepáticas.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): pseudoparkinsonismo, convulsões, sintomas extrapiramidais (tremor, rigidez muscular, acatisia, discinesia, distonia), hiperkinesia, discinesia tardia, palidez e tremor, arritmias, priapismo, leucopenia, agranulocitose, trombocitopenia (redução do número de plaquetas no sangue), hepatite, dermatite, erupções cutâneas, urticária, erupções alérgicas, fotossensibilidade, inchaço da parótida, hipertermia, depressão respiratória. Raros casos de retinopatia pigmentar após tratamento prolongado, principalmente com doses superiores à dose máxima recomendada de 800 mg por dia.

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): depressão, insônia, pesadelos, reações psicóticas, síndrome neuroléptica maligna, ileo paralítico, *torçãoz de poitites* e parada cardíaca, ambos podendo resultar em morte súbita, inchaço das mamas, edema periférico, anemia e leucocitose.

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

Boca seca, náusea, vômito, ileo paralítico, congestão nasal, retenção urinária, visão borrada, rabdomiólise, secura, confusão, agitação, sonolência, desorientação, efeitos extrapiramidais, hiperkinesia, hipertermia, convulsões, coma (*torçãoz de poitites*, parada cardíaca, taquicardia, arritmia, hipotensão, colapso e morte. Depressão respiratória, parada respiratória e edema pulmonar).

Tratamento

Lavagem gástrica, seguida de administração de carvão ativado. A indução de êmese deve ser evitada devido ao risco de reações distônicas e o potencial de aspirar o vômito. Cuidados gerais e monitorização de possíveis efeitos sobre os sistemas cardiovascular, respiratório e nervoso central.

O tratamento para a hipotensão pode exigir fluidos endovenosos e vasopressores. As potentes propriedades bloqueadoras alfa-adrenérgicas da fenotiazina tornam o uso de vasopressores com propriedades mistas de agonistas alfa e beta-adrenérgicos, incluindo adrenalina e dopamina, inapropriado, podendo resultar em vasodilatação paradoxal e hipotensão.

Em caso de convulsões, os barbitúricos devem ser evitados, uma vez que eles podem potencializar a depressão respiratória induzida pela fenotiazina.

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
SO PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

Registro MS - 1.0497.1230

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 Krenças
 CRF-SP: 49136

SAC 0800 11 1559

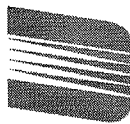


Anexo B
 Histórico de Alteração para a Bula

Dados de submissão eletrônica			Dados de 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
26/09/2014	Gerado no momento do peticionamento	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	26/09/2014	Gerado no momento do peticionamento	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	26/09/2014	4. O QUE DEVO USAR ANTES DE ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP VPS	Dragea 25 mg, 50 mg, 100 mg
15/07/2013	058576/13-7	10457 - SIMILAR - Inclusão inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	15/07/2013	058576/13-7	10457 - SIMILAR - Inclusão inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	15/07/2013	Versão inicial	VP VPS	Dragea 25 mg, 50 mg, 100 mg

010806
9

[Handwritten signatures and initials]



UNIÃO QUÍMICA

FARMACEUTICA NACIONAL S/A

267 - 268

010807
Eg

CLORPROMAZ®

cloridrato de clorpromazina

Comprimido revestido



FARMACEUTICA NACIONAL S/A

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimido revestido 100 mg; embalagem contendo 100 comprimidos.

USO ORAL.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

cloridrato de clorpromazina 112 mg*

Equivalente a 100 mg de clorpromazina base.

Excipientes: amido, lactose monohidratada, polidolam, croscarmellose cálcica, estearato de magnésio, celulose microcristalina, dióxido de sílica, hipromelose, metacelgyl, dióxido de titânio e corante amarelo opaco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado aos seguintes tratamentos:

- neuropsiquiatria: quadros psicóticos agudos, ou emto no controle de psicoses de longa evolução;
- clínica geral: manifestação de ansiedade e agitação, sonolência, náuseas e vômitos e neuroleptose infantil; também pode ser associado aos antipsicóticos no tratamento do tétano;
- observação em anestesia obstétrica e no tratamento da esquizofrenia;
- CLORPROMAZ também é indicado nos casos em que haja necessidade de uma ação neuroleptica, vagolítica, simpolitica, sedativa ou anticonvulsiva.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os resultados de eficácia clínicos e tóxicos (inclusive clorpromazina) apresentam um risco dose-dependente semelhante de morte súbita cardíaca, de acordo com uma coorte retrospectiva de 93.300 adultos usuários de drogas antipsicóticas e 186.600 controles. O estudo incluiu pacientes com idade de 30 a 74 anos (média de 45,7 ± 11,8 anos) com risco cardiovascular semelhante, na linha de base, e que tiveram pelo menos uma prescrição completa e 1 visita ambulatorial em cada um dos 2 anos anteriores. A morte súbita cardíaca foi definida como ocorrência na comunidade, sendo excluídas as mortes de pacientes internados no hospital, se mortes não súbitas, as mortes por causas exteínas ou causas não relacionadas às hipertirrmias ventriculares. Uso atual foi definido como o intervalo entre o momento em que a receita estava prescrita e o fim da dose oferecida no dia. Baixas e altas doses foram definidas como comparáveis a menos de 100 miligramas (mg) de clorpromazina, e as doses comparáveis a clorpromazina 300 mg ou mais, respectivamente. A taxa ajustada de morte cardíaca súbita (taxa de ocorrência) em usuários atuais de antipsicóticos típicos em 86.735 pessoas/ano, que foi 1,99 (95% CI, 1,68-2,34, p < 0,001). O risco de morte cardíaca súbita aumentou significativamente com o aumento da dose: dos grupos de medicamentos antipsicóticos típicos e atípicos. No grupo em uso dos antipsicóticos típicos, o aumento da taxa de incidência passou de 1,31 (95% CI, 0,97 a 1,77) no uso de baixas doses para 2,42 (95% CI, 1,91 a 3,06) no grupo em uso de altas doses. Para limitar os efeitos confundidores dos resultados dos estudos, uma análise secundária foi realizada em uma coorte de pacientes com um *score* de maior propensão, os quais resultaram em um risco similar de morte súbita como análise primária desta coorte. (Ray *et al*, 2009). Em um editorial da revista "The New England Journal of Medicine" foi sugerido que as drogas antipsicóticas cardíaco (por exemplo, pacientes idosos), este risco foi uma justificativa inde-dependente para a necessidade de administração. Tom sido também sugerido (embora não testado formalmente) que ECGs sejam realizados logo antes e após o início da terapia antipsicótica para rastrear a existência ou surgimento de prolongamentos do intervalo QT (Schneeweiss & Avorn, 2009).

A clorpromazina é um antipsicótico de baixa potência com uma incidência moderada de efeitos anticolinérgicos e extrapiramidais e com uma alta incidência de sedação e efeitos cardiovasculares (Young & Koda-Kimble, 1988). Esta droga é também utilizada para tratar náuseas e vômitos secundários à quimioterapia antineoplásica (Sisak & Shamsoddin, 1988). Evidências clínicas demonstram que todos os agentes neurolepticos usualmente comercializados têm equivalência terapêutica ao serem utilizadas doses adequadas (Appleton, 1980). Quando um regime flexível de dosagem é utilizado para titulação com o objetivo de escolher o agente com máximo efeito, todos os neurolepticos irão demonstrar equivalência, estatística, na população em estudo. Entretanto, em um indivíduo em particular, um agente (medicamento) pode ser efetivo enquanto que outro medicamento pode não ser efetiva para este mesmo paciente. As diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas, como também as possíveis múltiplas etiologias de esquizofrenia nos pacientes, podem ser a explicação para a variação de resposta individual. (Young & Koda-Kimble, 1988). O uso prévio de medicação neuroleptica, pode ser um importante fator influenciador da decisão da escolha da droga a ser empregada. A resposta subjetiva aos neurolepticos pode também ser utilizada na decisão de um agente específico. Uma redução nos sintomas ou resposta positiva logo em seguida da primeira dose do neuroleptico irá aumentar a adesão do paciente ao tratamento de modo melhor que se o paciente tivesse uma experiência ruim logo após a primeira dose. (May, 1978). O último fator na decisão sobre qual neuroleptico utilizar, está relacionado ao seu perfil de efeito adverso. Quase todos os agentes neurolepticos possuem efeitos adversos semelhantes, entretanto, a incidência geral de uma categoria particular de efeitos adversos varia entre as diferentes medicações desta mesma classe terapêutica.

CLORPROMAZ®

(cloridrato de clorpromazina)

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Comprimido revestido

100 mg

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page, including a large signature on the left and several initials on the right.

A clorpromazina é efetiva no tratamento dos casos agudos e crônicos de esquizofrenia. (Clark et al. 1971; Kolvakis et al. 1974). A clorpromazina não parece ter desvantagens além das apresentadas pelos outros agentes neurolépticos, mas pode ser efetiva em alguns pacientes que são não responsivos a alguns destes medicamentos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

farmacodinâmica
A clorpromazina tem como princípio ativo a clorpromazina, que possui uma ação estabilizadora no sistema nervoso central e periférico e uma ação depressora excitatória sobre o SNC, permitindo assim o controle dos mais variados tipos de excitação. É, portanto, de grande valor no tratamento das perturbações mentais e emocionais. CLORPROMAZ tem propriedades neurolépticas, vagolíticas, simpitólíticas, sedativas e antieméticas.

Farmacocinética

Absorção
CLORPROMAZ é rapidamente absorvido por via oral e a sua biodisponibilidade relativa em relação à via intramuscular é em média de 90%.

Distribuição

A clorpromazina apresenta boa difusão em todos os tecidos, ligando-se fortemente às proteínas plasmáticas (90%). Tem meia-vida plasmática curta (algumas horas), mas a eliminação é lenta e prolongada (4 semanas ou mais). Observam-se variações individuais importantes nas concentrações plasmáticas.

Metabolismo

A clorpromazina sofre o efeito de primeira passagem no trato gastrointestinal e intensa metabolização hepática, com formação de metabólitos tanto ativos quanto inativos, com reciclagem entero-hepática.

Excreção

A excreção é feita através da urina e fezes, onde aparece principalmente sob a forma de metabólitos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Absolutas

- Glaucoma de ângulo fechado.

- Em pacientes com risco de retenção urinária, ligando à problemas uretrocristalinos.

- Uso concomitante com levodopa (ver item "6. Interações medicamentosas").

Outras contra-indicações de CLORPROMAZ são: comas babilúricos e céticos; sensibilidade às fenotiazinas; doença cardiovascular grave; depressão severa do sistema nervoso central.

Relativas

Além disso, constituem-se em contra-indicações relativas de CLORPROMAZ o uso concomitante com álcool, lítio e suliprida (ver item "6. Interações medicamentosas").

A relação risco-benefício deverá ser avaliada nos seguintes casos: discrepâncias sanguíneas; câncer da mama; distúrbios hepáticos; doença de Parkinson; distúrbios convulsivos; álcool e lítio.

CLORPROMAZ deverá ser administrado com cautela em pacientes idosos e/ou debilitados.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes idosos que tenham retenção urinária por problemas de próstata ou uretra.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Acidente vascular cerebral, em estudos clínicos randomizados versus placebo realizados em uma população de pacientes idosos com demência e tratados com certas drogas antipsicóticas atípicas, foi observado um aumento de três vezes ao risco de eventos cerebrovasculares. O mecanismo pelo qual ocorre este aumento de risco não está claro. O aumento do risco em outras drogas antipsicóticas ou com outra população de pacientes não pode ser excluído. CLORPROMAZ deve ser usado com cautela em pacientes com fatores de risco de acidentes vasculares cerebrais.

Em caso de hipotensão deve-se suspender o tratamento, pois este sinal pode ser um dos elementos da Síndrome Maligna (parálise, hipertermia e distúrbios vegetativos) que tem sido relatado, após uso de neurolépticos.

Assim como em outros neurolépticos, CLORPROMAZ deve ser usado com cautela em casos graves de prolongamento do intervalo QT com a clorpromazina. Neurolépticos tendem a prolongar o intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo *torsades de pointes*, que é potencialmente fatal (morte súbita). O prolongamento QT é exacerbado, em particular, em pacientes com antecedentes de doença cardíaca, hipotensão e prolongamento QT congênito ou adquirido (exemplo: fármacos indutores). Se a avaliação clínica permitir, avaliações médicas e laboratoriais devem ser realizadas para descartar possíveis fatores de risco antes do início do tratamento com um agente neuroléptico e conforme necessidade durante o tratamento.

Nos primeiros dias de tratamento, principalmente em hipertensos e hipotensos, é necessário que os pacientes se deitem durante meia hora em posição horizontal, sem travesseiro, logo após a tomada do medicamento.

A vigilância clínica e eventualmentel eletrocardiográfica, deve ser reforçada em pacientes epilépticos, devido à possibilidade de diminuição do limiar epiléptico.

Recomenda-se evitar o tratamento prolongado, quando se tratar de mulheres que possam vir a engravidar.

É desaconselhável o consumo de bebidas alcoólicas durante o tratamento.

CLORPROMAZ também deve ser utilizado com prudência em pacientes parkinsonianos que necessitem de um tratamento neuroléptico, em geral devido à sua idade avançada (hipotensão e sedação), casos de afecção cardiovascular (hipotensão) ou de insuficiência renal e hepática (risco de superdosagem).

Casos de tromboembolismo venoso, incluindo casos de embolismo pulmonar, algumas vezes fatais, foram reportados com medicamentos antipsicóticos. Portanto, CLORPROMAZ deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de riscos para tromboembolismo (ver item "6. Interações medicamentosas").

Hiperpigmentação ou intolerância à glicose foram relatadas em pacientes tratados com cloridrato de clorpromazina. Os pacientes com diagnóstico estabelecido de *diabetes mellitus* ou com fatores de risco para desenvolvimento de diabetes que iniciaram o tratamento com CLORPROMAZ dev em realizar monitoramento glicêmico apropriado durante o tratamento (ver item "6. Reações adversas").

Em tratamentos prolongados, é recomendável o controle oftalmológico e hematológico regular.

Gravidez e lactação

Não utilizar CLORPROMAZ durante a gestação ou período de lactamento sem que seja avaliada a relação risco-benefício. Estudos em animais por via oral tem mostrado toxicidade reprodutiva (fetotoxicidade embrionária dose-relacionada: aumento das abortos e mortes fetais). Aumento da incidência de má formação foi observado em camundongos, mas somente em doses que induziram a mortalidade materna. Não há dados suficientes sobre a toxicidade reprodutiva com clorpromazina injetável. Em humanos, o risco teratogênico da clorpromazina ainda não está bem avaliado. Diferentes estudos epidemiológicos prospectivos conduzidos com outros fenotiazinas produziram resultados contraditórios quanto ao risco teratogênico. Não existem dados sobre a retenção cerebral fetal dos tratamentos neurolépticos prescritos durante a gestação. Consequentemente, o risco teratogênico, se existente, parece pequeno. Parece razoável limitar a duração dos tratamentos durante a gestação. Se possível, seria desejável diminuir as doses no final da gestação.

Os seguintes efeitos adversos foram relatados (em experiência pós-comercialização) em recém-nascidos que foram expostos a fenotiazínicos durante o terceiro trimestre de gravidez:

- diversos graus de distúrbios respiratórios variando de taquipneia a angústia respiratória, bradicardia e hipotonia, sendo estes mais comuns quando outros medicamentos do tipo psicotrôpicos ou antieméticos foram codministrados;

- sinais relacionados a propriedades atropínicas dos fenotiazínicos tais como ileo neonatal, retardado da eliminação do meconio, dificuldades iniciais de alimentação, distensão abdominal, taquicardia;

- distúrbios neurológicos tais como síndrome extrapiramidal incluindo tremor e hipertonia, sonolência, agitação.

Recomenda-se que o médico realize o monitoramento e o tratamento adequados dos recém-nascidos de mães tratadas com CLORPROMAZ.

O aleitamento é desaconselhável, uma vez que a clorpromazina passa para o leite materno.

Categoria de risco na gravidez: C

Nos seres humanos, devido à interação com os receptores de dopamina, a clorpromazina pode causar hipoproletictomia, que pode ser associada a um comprometimento da fertilidade nas mulheres.

Populações especiais

Pacientes idosos com demência: pacientes idosos com psitose relacionada à demência tratados com medicamentos antipsicóticos estão sob risco de morte aumentado. A análise de 17 ensaios placebo-controlados (duração média de 10 semanas), injetadamente em pacientes utilizando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelou um risco de morte entre 1,0 a 1,7 vezes maior em pacientes tratados com o medicamento do que em pacientes tratados com placebo.

Durante o curso de um típico ensaio controlado por 10 semanas, a taxa de morte em pacientes tratados com o medicamento foi de aproximadamente 1,5%, comparado com a taxa de aproximadamente 2,9% no grupo placebo.

Então os casos de morte em ensaios clínicos com antipsicóticos atípicos seguem variando de acordo com a maioria dos estudos realizados anteriormente por problemas cardiovasculares (exemplo: insuficiência cardíaca, hipertensão ou infarctos), pneumonia, e estudos observacionais sugerem que, simultaneamente aos medicamentos antipsicóticos atípicos, o tratamento com medicamentos antipsicóticos convencionais pode resultar a uma taxa de mortalidade aumentada em estudos observacionais quando o medicamento antipsicótico é usado para o tratamento de pacientes idosos.

Não está clara a dimensão dos efeitos de interação de CLORPROMAZ com outros fármacos, incluindo álcool, mas a interação com alguns fármacos de pacientes. Hepatotoxicidade severa, resultando em algumas mortes, foram relatadas com a utilização de CLORPROMAZ. Os pacientes devem ser orientados a evitar, imediatamente, sinais como anorexia, náusea, vômito, dor abdominal ou icterícia a um médico. Investigações incluindo avaliação clínica e biológica da função hepática devem ser realizadas imediatamente.

Não se recomenda o uso de CLORPROMAZ em crianças com menos de 2 anos de idade.

Alterações na capacidade de dirigir veicular e operar máquinas
Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veiculos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações contraindicadas

Medicamento-medicamento:

- levodopa: antagonismo recíproco da levodopa e dos neurolépticos. Em caso de síndrome extrapiramidal induzida pelos neurolépticos, não tratar o paciente com levodopa (os receptores dopaminérgicos são bloqueados pelos neurolépticos), mas utilizar um anticolinérgico.

Nos parkinsonianos tratados pela levodopa, em caso de necessidade de tratamento por neurolépticos, não é lógico continuar a terapia com levodopa, pois isso pode agravar as alterações psicóticas e a droga não pode agir sobre os receptores bloqueados pelos neurolépticos.

Associações desaconselhadas

Medicamento-medicamento:

- lítio: síndrome confusional, hipertermia, hiper-reflexia provavelmente por causa do aumento rápido da lítemia.

- suliprida: risco aumentado de alterações do ritmo ventricular por adição dos efeitos eletrofisiológicos.

Medicamento-subsstância química:

- álcool: os efeitos sedativos dos neurolépticos são acentuados pelo álcool. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condução de veiculos e operação de máquinas. Evitar o uso de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool em sua composição.

Associações que necessitam de cuidados

Medicamento-medicamento:

- anti-diabéticos: em doses elevadas (100 mg/dia de clorpromazina) pode ocorrer elevação da glicemia (diminuição da liberação de insulina) Alertar o paciente e reforçar a auto-vigilância sanguínea e urinária. Eventualmente, adaptar a posologia do anti-diabético durante o tratamento com neurolépticos e depois da sua interrupção.

010803
B9

- gastrintina de ação tóxica. (óvulos e hidróxido de magnésio, de alumínio e de cálcio): diminuição da absorção gastrointestinal dos neuroleptícos fenotiazínicos. Administrar os medicamentos gastrintínicos e neuroleptícos com intervalo de mais de 2 horas entre eles.

- inibidores do CYP1A2: a administração de clorpromazina com inibidores do CYP1A2, classificados como fortes (tal como ciprofloxacina, enoxacina, fluvoxamina, clufloxacina, hidrocloridato, olopraz, ácido pipridílico, rofecoxibe, etindívia, zafirlucast...) ou moderados como metoxalen, mefloquina, contraceptivos orais, fenilpropolanolamina, tubercidazol, venurafenib, zileuton...) conduz a um aumento das concentrações plasmáticas de clorpromazina.

reações adversas dose-dependentes relacionadas à clorpromazina.

Fenotiazínicos como a clorpromazina são potentes inibidores da CYP2D6. Existe uma possível interação farmacocinética entre inibidores da CYP2D6, tais como fenotiazinas, e substratos da CYP2D6. A coadministração com amitríptilina, um substrato da CYP2D6, pode levar a um aumento nos níveis plasmáticos da amitríptilina. Os pacientes devem ser monitorados com relação a reações adversas dose-dependente associadas com amitríptilina.

• **Associações a serem consideradas**

Medicamento-medicamento:

- anti-hipertensivos: efeito hipotensor e aumento do risco de hipotensão ortostática (efeito aditivo);
- atropina e outras substâncias atropínicas: antidepressivos, imipramínicos, anti-histamínicos H₁ sedativos, antiparkinsonianos anticolinérgicos, antispasmodicos atropínicos, disipimamida: adição dos efeitos indesejáveis atropínicos, como retenção urinária, obstrução intestinal, secura da boca;
- outros depressores do sistema nervoso central: antidepressivos sedativos, doríferos morfínicos (analgésicos e antitussígenos), anti-histamínicos H₁ sedativos, barbitúricos, ansiolíticos, clonidina e compostos semelhantes, hipnóticos, mocodona e talidomida: aumento da depressão central. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas;
- guanetilina: inibição do efeito anti-hipertensivo da guanetilina (inibição da penetração da droga no seu local de ação, a fibra simpática).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manten o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da luz e da umidade. O prazo de validade é de 24 meses após a data de fabricação (vide cartucho).

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

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

Aspecto físico: comprimido revestido, cor laranja, circular, biconvexo, liso, contendo núcleo branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Tudo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. FOSOLOGIA E MODO DE USAR

O paciente deve tomar os comprimidos com líquido, por via oral.

Uso em adultos

CLORPROMAZ tem uma grande margem de segurança, podendo a dose variar desde 25 a 1.600 mg ao dia, dependendo da necessidade do paciente. Deve-se iniciar o tratamento com doses baixas, 25 a 100 mg, repellido de 3 a 4 vezes ao dia, se necessário, até atingir uma dose útil para o controle da sintomatologia no final de alguns dias (dose máxima de 2 g/dia). A maioria dos pacientes responde à dose diária de 0,5 a 1 g. Em pacientes idosos ou debilitados, doses mais baixas são geralmente suficientes para o controle dos sintomas.

Uso em crianças (acima de 2 anos)

Deve-se usar o mesmo esquema já citado de aumento gradativo de dose, sendo preconizada uma dose inicial de 1 mg/kg/dia, dividida em 2 ou 3 tomadas. O total da dose diária não deve exceder 40 mg, em crianças abaixo de 5 anos, ou 75 mg, em crianças mais velhas.

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

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Observadas as recomendações acima citadas, CLORPROMAZ apresenta boa tolerabilidade. Como reações adversas, o paciente pode apresentar:

Reação muito comum (> 1/10)

Distúrbios do metabolismo e nutrição: ganho de peso, às vezes, importante.

Distúrbios do sistema nervoso: sedação, sonolência, síndrome extrapiramidal, que melhora com a administração de antiparkinsonianos anticolinérgicos, efeitos atropínicos

Distúrbios vasculares: hipotensão ortostática.

Distúrbios musculares: discinesias tardias que podem ser observadas, assim como para todos os neuroleptícos, durante tratamentos prolongados (nestes casos os antiparkinsonianos não agem ou podem piorar o quadro)

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10)

Distúrbios do coração: prolongamento do intervalo QT

Distúrbios do sistema nervoso: convulsões.

Distúrbios endócrinos: hipoparatiroidismo e amenorreia

Distúrbios do metabolismo e nutrição: intolerância à glicose (ver item "5. Advertências e precauções").

Reações cujas frequências são desconhecidas

Distúrbios do coração: houve relatos isolados de morte súbita, com possíveis causas de origem cardíaca (ver item "5. Advertências e precauções"), assim como casos inexplicáveis de morte súbita, em pacientes recebendo neuroleptícos fenotiazínicos.

Distúrbios endócrinos: galactorreia e ginecomastia.

Distúrbios do metabolismo e nutrição: hiperiglicemia (ver item "5. Advertências e precauções"), hipotriglicidemia, hiponatremia e secreção inapropriada do hormônio antidiurético.

Distúrbios do sistema nervoso: efeitos atropínicos (retenção urinária).

Distúrbios gastrointestinais: colite isquêmica, obstrução intestinal, necrose gastrintestinal, colite necrosante (algumas vezes fatal), perfuração intestinal (algumas vezes fatal).

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: fodermia e pigmentação da pele, angiodema e urticária.

Distúrbios oculares: crises oculárgicas e depósito pigmentar no segmento anterior do olho.

Distúrbios hepatobiliares: foi observada icterícia por ocasião de tratamentos com clorpromazina, porém, a relação com o produto é questionável. Casos de lesões hepatocelulares, lesão hepática mista e colistática, às vezes resultando em morte, foram relatadas em pacientes tratados com clorpromazina.

Distúrbios do sistema imunológico: lupus crônico sistêmico foi relatado muito raramente em pacientes tratados com clorpromazina. Em alguns casos, anticorpos antinucleares positivos podem ser encontrados sem evidência de doença clínica.

Reações do sangue e do sistema linfático: ocasionalmente leucopenia ou agranulocitose, e por isso é recomendado o controle hematológico nos 7 ou 4 primeiros meses de tratamento.

Distúrbios do sistema reprodutivo: impotência, frigidez. Em pacientes tratados com clorpromazina foi relatado aumento de próstata.

Distúrbios vasculares: casos de tromboembolismo venoso, incluindo casos de embolismo pulmonar agudo, algumas vezes fatal, e casos de trombose venosa profunda, foram reportados com medicamentos antipsicóticos (ver item "5. Advertências e precauções").

Distúrbios musculares: discinesias precoces (torção espasmodico, trismo, etc., que incluem com a administração de antiparkinsoniano anticolinérgico).

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

10. SUPERDOSE

Os principais sintomas de intoxicação aguda por cloridato de clorpromazina são: depressão do SNC, hipotensão, sintomas extrapiramidais e comúrgicos. Recomendase nestes casos lavagem gástrica precoce, evitando-se a indução do vômito; administração de antiparkinsonianos para os sintomas extrapiramidais e estimulantes respiratórios (anfetamina, cafeína com bozozato de sódio), caso haja depressão respiratória.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 723 6001, se você precisar de mais orientações.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Registro MS – 1.0497.0155

UNIAO QUÍMICA FARMACÉUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90

Embú-Guaçu – SP – CEP 06900-000

CNPJ: 60.665.981/0001-18

Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florcintino de Jesus Krenzas

CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril:

Trecho 1, Conj. 11, Lotes 06/12

Polo de Desenvolvimento JK

Brasília – DF – CEP 72.549-555

CNPJ 60.665.981/0007-03

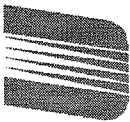
Indústria Brasileira



SAC 0800 11 1559

808010

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.



UNIÃO QUÍMICA

FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

CLORPROMAZ®
cloridrato de clorpromazina

Comprimido revestido

UNION PHARMACEUTICAL

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimido revestido 100 mg: embalagem contendo 100 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

cloridrato de clorpromazina 112 mg*

*Equivalente a 100 mg de clorpromazina base.

Excipientes: amido, lactose monoidratada, povidona, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, celulose microcristalina, dióxido de sílica, hipromelose, macrogel, dióxido de titânio e corante amarelo crepúsculo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado aos seguintes tratamentos:

- neuropsiquiatria: quadros psicóticos agudos, ou então no controle de psicoses de longa evolução;
 - clínica geral: manifestação de ansiedade e agitação, síndromes febrís, náuseas e vômitos e neuroleptose alérgica; também pode ser associado aos antibióticos no tratamento do tétano;
 - obstetria: em analgesia obstétrica e no tratamento da eclâmpsia.
- CLORPROMAZ também é indicado nos casos em que haja necessidade de uma ação neuroleptica, vagolítica, simpatomolítica, sedativa ou antienfema.

(cloridrato de clorpromazina)

CLORPROMAZ®

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Comprimido revestido

100 mg

A clorpromazina é efetiva no tratamento dos casos agudos e crônicos de esquizofrenia. (Clark, et al., 1971; Kolivakis et al., 1974). A clorpromazina não parece ser desvantajosa, além das apresentadas pelos outros agentes neurolepticos, mas pode ser efetiva em alguns pacientes que são não responsivos a alguns destes medicamentos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Farmacodinâmica
A clorpromazina tem como princípio ativo a clorpromazina, que possui uma ação estabilizadora no sistema nervoso central e periférico e uma ação depressora seletiva sobre o SNC, permitindo assim, o controle dos mais variados tipos de excitação. É, portanto, de grande valor no tratamento das perturbações mentais e emocionais. CLORPROMAZ tem propriedades neurolepticas, vigilantes, simpáticas, sedativas e antienzimas.

Farmacocinética
Absorção
CLORPROMAZ é rapidamente absorvido por via oral e a sua biodisponibilidade relativa em relação à via intramuscular é em média de 80%.
Distribuição
A clorpromazina apresenta baixa difusão em todos os tecidos, ligando-se fortemente às proteínas plasmáticas (90%). Tem meia-vida plasmática curta (algumas horas), mas a eliminação é lenta e prolongada (4 semanas ou mais). Observam-se variações individuais importantes nas concentrações plasmáticas.
Metabolismo
A clorpromazina sofre o efeito de primeira passagem no trato gastrointestinal e intensa metabolização hepática, com formação de metabólitos tanto ativos quanto inativos, com reciclagem entero-hepática.
Excreção
A excreção é feita através da urina e fezes, onde aparece principalmente sob a forma de metabólitos.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Absolutas
- Glaucoma de ângulo fechado.
- Em pacientes com risco de retenção urinária, ligado à problemas uroprostáticos.
- Uso concomitante com levodopa (ver item "6. Interações medicamentosas").
Outras contra-indicações de CLORPROMAZ são: comas barbitúricos e etílicos; sensibilidade às fenotiazinas; doença cardiovascular grave; depressão severa do sistema nervoso central.

Relativas
Além disso, constituem-se em contra-indicações relativas de CLORPROMAZ o uso concomitante com álcool, lítio e sulpiridil (ver item "6. Interações medicamentosas").
A relação risco-benefício deverá ser avaliada nos seguintes casos: discrasias sanguíneas; câncer da mama; distúrbios hepáticos; doença de Parkinson; distúrbios convulsivos; úlcera péptica.
CLORPROMAZ deverá ser administrado com cautela em pacientes idosos e/ou debilitados.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes idosos que tenham retenção urinária por problemas de próstata ou uretra.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Acidente vascular cerebral: em estudos clínicos randomizados versus placebo realizados em uma população de pacientes idosos com demência e tratados com certas drogas antipsicóticas atípicas, foi observado um aumento de três vezes no risco de eventos cerebrovasculares. O mecanismo pelo qual ocorre este aumento de risco, não é conhecido. O aumento do risco com outras drogas antipsicóticas ou com outra população de pacientes não pode ser excluído. CLORPROMAZ deve ser usado com cautela em pacientes com fatores de risco de acidente vascular cerebral.
Em caso de hipotermia, deve-se suspender o tratamento, pois este sinal pode ser um dos elementos do Síndrome Maligna (paralisia, hipertermia e distúrbios vegetativos) que tem sido descrita com o uso de neurolepticos.
Assim como com outros neurolepticos, foram relatados casos mais de prolongamento do intervalo QT com a clorpromazina. Neurolepticos fenotiazínicos podem potencializar o prolongamento do intervalo QT, aumentando o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo *torsades de pointes*, que é potencialmente fatal (ver item "6. Interações medicamentosas").
Particular, na presença de bradicardia, hipotensão, hipotermia e hipotermia. O prolongamento QT é exacerbado, em particular, em pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática e laboratoriais devem ser realizadas para descartar possíveis fatores de risco antes do início da administração de qualquer neuroleptico e conforme necessidade durante o tratamento.
Nos primeiros dias de tratamento, principalmente em hipertensos e hipotensos, é necessário que os pacientes se deitem durante meia hora em posição horizontal, sem travesseiro, logo após a tomada do medicamento.
A utilidade clínica e eventualidade eletroencefalográfica, deve ser reforçada em pacientes epiléticos, devido à possibilidade de diminuição do limiar epiléptico.
Recomenda-se evitar o tratamento prolongado, quando se tratar de pacientes que possam vir a engravidar.
É desaconselhável o consumo de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
CLORPROMAZ também deve ser utilizado com prudência em pacientes parkinsonianos que necessitem de um tratamento neuroleptico em geral devido à sua idade avançada (hipotensão e sedação), casos de afecção cardiovascular (hipotensão) ou de insuficiência renal e hepática (risco de superdose).
Casos de tromboembolismo venoso, incluindo casos de embolismo pulmonar, algumas vezes fatal, foram reportados com medicamentos antipsicóticos. Portanto, CLORPROMAZ deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de riscos para tromboembolismo (ver item "6. Riscos adversos").
Hiperglicemia ou intolerância à glicose foram relatadas em pacientes tratados com cloridrato de clorpromazina. Os pacientes com diagnóstico estabelecido de *diabetes mellitus* ou com fatores de risco para desenvolvimento de diabetes que iniciaram o tratamento com CLORPROMAZ devem realizar monitoramento glicêmico apropriado durante o tratamento (ver item "6. Riscos adversos").
Em tratamentos prolongados, é recomendável controle oftalmológico e hematológico regular.

Gravidez e lactação
Não utilizar CLORPROMAZ durante a gestação ou período de aleitamento sem que seja avaliada a relação risco-benefício. Estudos em animais por via oral tem mostrado toxicidade reprodutiva (fetoletalidade, embriofetotoxicidade, malformações, aumento das resorções e mortes fetais). Aumento da incidência de más formações foi observado em camundongos, nas sementes em doses que induziram a mortalidade materna. Não há dados suficientes sobre a toxicidade reprodutiva com a clorpromazina injetável. Em humanos, o risco teratogênico da clorpromazina ainda não está bem avaliado. Diferentes estudos epidemiológicos prospectivos conduzidos com outros fenotiazínicos produziram resultados contraditórios quanto ao risco teratogênico. Não existem dados sobre a relação cerebral fetal dos tratamentos neurolepticos prescritos durante a gestação. Conseqüentemente, o risco teratogênico, se existente, parece pequeno. Para evitar qualquer risco de danos ao feto durante o tratamento, o risco teratogênico, se possível, seria desejável diminuir as doses no final da gestação.
Os seguintes efeitos adversos foram relatados (em experiência pós-comercialização) em recém-nascidos que foram expostos a fenotiazínicos durante o terceiro trimestre de gravidez:
- diversos graus de desordens respiratórias variando de taquipnéia a angústia respiratória, bradicardia e hipotensão, sendo estes mais comuns quando outros medicamentos do tipo psicotrópicos ou antieméticos foram coadministrados;
- sinais relacionados à propriedades atropínicas dos fenotiazínicos tais como lócio meconial, retardado da eliminação do meconio, dificuldades iniciais de alimentação, distensão abdominal, taquicardia;
- desordens neurológicas tais como síndrome extrapiramidal incluindo tremor e hipertonia, sonolência, agitação.
Recomenda-se que o médico realize o monitoramento e o tratamento adequado dos recém-nascidos de mães tratadas com CLORPROMAZ.
O aleitamento é desaconselhável, uma vez que a clorpromazina passa para o leite materno.

Categoria de risco na gravidez: C
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Fertilidade
Nos seres humanos, devido à interação com os receptores de dopamina, a clorpromazina pode causar hipercprolactinemia, que pode ser associada a um comprometimento da fertilidade nas mulheres.

Populações especiais
Pacientes idosos com demência: pacientes idosos com psicose relacionada à demência tratados com medicamentos antipsicóticos estão sob risco de morte aumentado. A análise de 17 ensaios placebo-controlados (duração modal de 10 semanas), majoritariamente em pacientes utilizando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelou um risco de morte entre 1,6 a 1,7 vezes maior em pacientes tratados com o medicamento do que em pacientes tratados com placebo.
Durante o curso de um típico ensaio controlado por 10 semanas, a taxa de morte em pacientes tratados com o medicamento foi de aproximadamente 4,5%, comparado com a taxa de aproximadamente 2,0% no grupo placebo.
Em outros casos de morte em ensaios clínicos com antipsicóticos atípicos foram variáveis, a maioria das mortes parece ter ocorrido naturalmente por problemas cardiovasculares (exemplo: insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecções (exemplo: pneumonia).
Estudos observacionais sugerem que, simultaneamente aos medicamentos antipsicóticos atípicos, o tratamento com medicamentos antipsicóticos convencionais pode amenizar a mortalidade.
Não está clara a dimensionalidade aumentada em estudos observacionais quando o medicamento antipsicótico é comparado a algumas características dos pacientes. Hepatotoxicidade severa, resumindo em alguns casos fatais, foram relatadas com a utilização da clorpromazina. Os pacientes devem ser orientados a evitar álcool, dietas ricas em gordura, como também anorexia, náusea, vômitos, ou abdominal ou icterícia a um médico. Um estudo recente incluiu avaliação clínica e biológica de função hepática devida ser realizada imediatamente.

Não se recomenda o uso de CLORPROMAZ em crianças com menos de 2 anos de idade.
Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
• Associação contraindicadas
Medicamento-medicamento:
- levodopa: antagonismo recíproco da levodopa e dos neurolepticos. Em caso de síndrome extrapiramidal induzida pelos neurolepticos, não tratar o paciente com levodopa (os receptores dopaminérgicos são bloqueados pelos neurolepticos), mas utilizar um anticolinérgico.
Nos parkinsonianos tratados pela levodopa, em caso de necessidade de tratamento por neurolepticos, não é lógico continuar a terapia com levodopa, pois isso pode agravar as alterações psicológicas e a droga não pode agir sobre os receptores bloqueados pelos neurolepticos.

• Associações desaconselhadas
Medicamento-medicamento:
- lítio: síndrome confusional, hipertonia, hiper-reflexia provavelmente por causa do aumento rápido do lítio.
- álcool: risco aumentado de alterações do ritmo ventricular por adição dos efeitos eletrofisiológicos.
Medicamento-subsstância química:
- álcool: os efeitos sedativos dos neurolepticos são acentuados pelo álcool. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas. Evitar o uso de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool em sua composição.
• Associações que necessitam de cuidados
Medicamento-medicamento:
- antidepressivos: em doses elevadas (100 mg/dia de clorpromazina) pode ocorrer elevação da glicemia (diminuição da liberação de insulina). Alertar o paciente e relatar a autovigilância sanguínea e urinária. Eventualmente adaptar a posologia do anti-diabético durante o tratamento com neurolepticos e depois de sua interrupção.

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.

Reações cujas frequências são desconhecidas
Distúrbios do coração: houve relatos isolados de morte súbita, com possíveis causas de origem cardíaca (ver item "5. Advertências e precauções"), assim como casos inexplicáveis de morte súbita, em pacientes recebendo neuroleptícos fenotiazínicos.
Distúrbios endócrinos: galactoreia e ginecomastia.
Distúrbios do metabolismo e nutrição: hiperpigmentação (ver item "5. Advertências e precauções"), hipotriglicidemia, liponemecmia e secreção inapropriada do hormônio antidiurético.
Distúrbios do sistema nervoso: efeitos atropínicos (retenção urinária).
Distúrbios gastrointestinais: colite isquêmica, obstrução intestinal, necrose gastrintestinal, colite necrosante (algumas vezes fatal), perfuração intestinal (algumas vezes fatal).
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: fotodermias e pigmentação da pele, angiocedema e urticária.
Distúrbios oculares: crises oculárgicas e depósito pigmentar no segmento anterior do olho.
Distúrbios hepatobiliares: foi observada icterícia por cessação de tratamentos com clorpromazina, porém, a relação com o produto é questionável. Casos de lesões hepatocelulares, lesão hepática mista e colestásica, às vezes resultando em morte, foram relatadas em pacientes tratados com clorpromazina.
Distúrbios do sistema imunológico: lipis eritematoso sistêmico foi relatado muito raramente em pacientes tratados com clorpromazina. Em alguns casos, anticorpos antileucocitares positivos podem ser encontrados sem evidência de doença clínica.
Distúrbios do sangue e do sistema linfático: excepcionalmente leucopenia ou agranulocitose, e por isso é recomendado o controle hematológico aos 3 ou 4 primeiros meses de tratamento.
Distúrbios do sistema reprodutivo: impotência, infertilidade. Em pacientes tratados com clorpromazina foi relatado raramente priapismo. Distúrbios da vasculatura: crises de tonturelismo venoso, incluindo casos de embolismo pulmonar venoso, algumas vezes fatal, e casos de trombose venosa profunda, foram reportados com medicamentos anti-psicóticos (ver item "5. Advertências e precauções").
Distúrbios neurológicos: distonias, crises (críctico espasmódico, trismo, etc., que melhoram com a administração de antiparkinsoniano anticolinérgico).

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

10. SUPERDOSE
 Os principais sintomas de intoxicação aguda por clordano de clorpromazina são: depressão do SNC, hipotensão, sintomas extrapiramidais e convulsões. Recomendase, nesses casos, irrigar gástrica precocemente, estabelecer-se a intubação do vômito, administração de antiparkinsonianos para os sintomas extrapiramidais e estimulantes respiratórios (aldeídamina, cafeína com benzeto de sódio), caso haja depressão respiratória.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6081, se você precisar de mais orientações.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
 NÃO PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

Registro MS - I.0497.0155

Registrado por:
UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
 Rua Coronel Luiz Tenório de Brito, 90
 Embu-Guaçu - SP - CEP: 06900-000
 CNPJ: 00.665.981/0001-18
 Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Kraenz
 CRF-SP nº 49136

Fabricado por:
 Anovis Industrial Farmacêutica Ltda
 Av. Ipiranga, 518
 Bairro Jardim Pirajussara
 Taboão da Serra - SP - CEP: 06785-300
 CNPJ: 19.476.695/0001-04
 Indústria Brasileira

SAC: 0800 11 1559



- gastrintestinais de ação lópica, óxido e hidróxido de magnésio, de alumínio e de cálcio); diminuição da absorção gastrintestinais de neuroleptícos fenotiazínicos. Administrar os medicamentos gastrintestinais e neuroleptícos com intervalo de mais de 2 horas entre eles:
 - inibidores do CYP1A2, a administração de clorpromazina com inibidores CYP1A2, classificadas como fortes (tal como ciprofloxacina, enoxacina, fluvoxamina, clindamicina, claritramida, cloridrato de paritadolo, rifamicina, claritramida, zolmitriptana...) ou moderados (como metaxalina, mesalazina, contraceptivos orais [etilnafetato, levonorgestrel, norgestrel, vemudone, ziletanona...], comid, a um aumento das concentrações plasmáticas de clorpromazina. Com isto os pacientes podem estar sujeitos a qualquer uma das reações adversas dose-dependente relacionadas à clorpromazina.
Fenotiazínicos como a clorpromazina são potentes inibidores do CYP2D6. Existe uma possível interação farmacodinâmica entre inibidores do CYP2D6, tais como fenotiazínicos, e substratos do CYP2D6. A administração com amitríptilina, um substrato do CYP2D6, pode levar a um aumento nos níveis plasmáticos da amitríptilina. Os pacientes devem ser monitorizados com relação a reações adversas dose-dependente associadas com amitríptilina.

• Associações a serem consideradas

- Medicamento-efeito**
 - anti-hipertensivos: efeito hipotensor e aumento do risco de hipotensão ortostática (efeito aditivo);
 - atropina e outras substâncias atropínicas: antidepressivos imipramina, amitríptilina, anti-histamínicos H₁ sedativos, antiparkinsonianos anticolinérgicos, antiespasmódicos, atropínicos, dipiridamol: adição dos efeitos antipsépticos atropínicos, como retenção urinária, obstrução intestinal, secura da boca;
 - outros depressores do sistema nervoso central: antidepressivos sedativos derivado morfina (analgésicos e antitussígenos), anti-histamínicos H₁ sedativos, buspíron, ansiolíticos, clonidina e compostos semelhantes, hipotís (sintetizada e indolizada, aumento da depressão central). A alteração da vigilância pode ser tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas;
 - guanetidina: inibição do efeito anti-hipertensivo da guanetidina (inibição da penetração da droga na set local de ação, a fibra simpática).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha o produto em sua embalagem original e conserve em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da luz e da umidade. O prazo de validade é de 24 meses após a data de fabricação (vide cartucho).

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

Aspecto físico: comprimido revestido, cor laranja, circular, bisavado, liso, conteúdo núcleo branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O paciente deve tomar os comprimidos com líquido, por via oral.

Use com cautela

CLORPROMAZ tem uma grande margem de segurança, podendo a dose variar desde 25 a 1.600 mg ao dia, dependendo da necessidade do paciente. Deve-se iniciar o tratamento com doses baixas, 25 a 100 mg, repetidas de 3 a 4 vezes ao dia, e necessário, até atingir uma dose útil para o controle da sintomatologia no final de alguns dias (dose máxima de 2 g/dia). É monitorar dos pacientes respondendo à dose diária de 0,5 a 1 g. Em pacientes idosos ou debilitados, doses mais baixas são geralmente suficientes para o controle dos sintomas.

Use em crianças (acima de 2 anos)

Deve-se usar o mesmo esquema já citado de aumento gradual de dose, sendo prescrita uma dose inicial de 1 mg/kg/dia dividida em 2 ou 3 tomadas. O total da dose diária não deve exceder 40 mg, em crianças abaixo de 5 anos, em 75 mg, em crianças mais velhas.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Observadas as recomendações acima citadas, CLORPROMAZ apresenta boa tolerabilidade. Como reações adversas, o paciente pode apresentar:

- Reação muito comum (> 1/10)**
Distúrbios do metabolismo e nutrição: ganho de peso, às vezes, importante.
Distúrbios do sistema nervoso: sedação, sonolência, síndrome extrapiramidal, que melhoram com a administração de antiparkinsonianos anticolinérgicos; efeitos atropínicos.
Distúrbios vasculares: hipotensão ortostática.
Distúrbios musculares: discinesias tardias que podem ser observadas, assim como parestesias, assim como parestesias durante tratamentos prolongados (nestes casos os antiparkinsonianos não agem em podem piorar o quadro)

Reação comum (> 1/100 e <= 1/10)
Distúrbios do coração: prolongamento do intervalo QT.
Distúrbios do sistema nervoso: convulsões.
Distúrbios endócrinos: hiperprolactinemia e amenorreia.
Distúrbios do metabolismo e nutrição: intolerância à glicose (ver item "5. Advertências e precauções").



UNIÃO QUÍMICA

FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

CLORPROMAZ[®]

cloridrato de clorpromazina

Solução injetável



EFÉCTOS COLÉCTIVOS

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Solução injetável 5 mg/mL, embalagem contendo 30 ampolas de 5 mL.

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de 5 mL contém:

cloridrato de clorpromazina.....

*Equivale a 25 mg de clorpromazina base.

Veículo: ácido ascórbico, salfeto de sódio, cloreto de sódio, citrato de sódio, metabisulfito de sódio e água para injetáveis. 27,85 mg*

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado aos seguintes tratamentos:

- neuropsiquiátrica; quadros psiquiátricos agudos, ou enfite no controle de crises de longa evolução;
- clínica geral: manifestação de ansiedade e agitação, soluços incoercíveis, náuseas e vômitos e neurocicloses infantis; também pode ser associado aos habituais no tratamento do lúmen;
- obstétrica: em analgesia obstétrica e no tratamento da eclâmpsia.

CLORPROMAZ também é indicado nos casos em que haja necessidade de uma acção neurológica, vagalítica, simpato-lítica, sedativa ou antiléptica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os usatários atuais de antipsicóticos típicos e atípicos (inclusive clorpromazina) apresentam um risco dose-dependente semelhante de morte súbita cardíaca, de acordo com uma coorte retrospectiva de 93.300 adultos usatários de drogas antipsicóticas e 186.600 controles. O estudo incluiu pacientes com idade de 30 a 74 anos (média de 43,7 ± 11,8 anos) com risco cardiovascular semelhante, na linha de base, e que tiveram pelo menos uma prescrição completa e 1 visita ambulatorial em cada um dos 2 anos anteriores. A morte súbita cardíaca foi definida como ocorrendo na comunidade, sendo excluídas as mortes de pacientes internados no hospital, as mortes não súbitas, as mortes por causas extrínsecas, ou causas não relacionadas as taquiarritmias ventriculares. Uso atual foi definido como o intervalo entre o momento em que a receita estava prescrita e o fim da dose oferecida no dia. Baixas e altas doses foram definidas como comparáveis a menos de 100 miligramas (mg) de clorpromazina, e as doses comparáveis a clorpromazina 300 mg ou mais, respectivamente. A taxa ajustada de morte cardíaca súbita (ava da razão de incidência) em usatários atuais de antipsicóticos típicos em 79.389 pessoas/ano foi 2,26 (95% CI, 1,88-2,72, p < 0,001) que foi similar ao risco em usatários atuais de antipsicóticos atípicos em 86.732 pessoas/ano, que foi 1,99 (95% CI, 1,68-2,34, p < 0,001). O risco de morte cardíaca súbita aumentou significativamente com o aumento da dose dos grupos de medicamentos antipsicóticos típicos e atípicos. No grupo em uso dos antipsicóticos típicos, o aumento da taxa de incidência passou de 1,31 (95% CI, 0,97 a 1,77) no uso de baixas doses para 2,42 (95% CI, 1,91 a 3,06) no grupo em uso de altas doses. Para limitar os efeitos confundidores dos resultados dos estudos, uma análise secundária foi realizada em uma coorte de pacientes com um score de maior propensão, os quais resultaram em um risco similar de morte súbita como análise primária desta coorte. (Ray *et al.*, 2005). Em um editorial da revista "The New England Journal of Medicine" foi sugerido que as drogas antipsicóticas continuaram a ser utilizadas em pacientes sem clara evidência de benefício, mas em populações vulneráveis com perfil de risco cardíaco (por exemplo, pacientes idosos), este risco foi uma justificativa título-dependente para a necessidade de administração. Tem sido também sugerido (embora não testado formalmente) que ECGs sejam realizados logo antes e após o início da terapia antipsicótica para monitorar a estabilidade ou surgimento de prolongamentos do intervalo QT (Schneeweiss & Avorn, 2009).

A clorpromazina é um antipsicótico de baixa potência com uma incidência moderada de efeitos anticolinérgicos e extrapiramidais e com uma alta incidência de sedação e efeitos cardiovasculares (Young & Koda-Kimble, 1988). Esta droga é também utilizada para náuseas e vômitos secundários a quimioterapia antineoplásica (Sabb & Shamseddine, 1988).

Evidências clínicas demonstram que todos os agentes neurolépticos atualmente comercializados (em equivalência terapêutica ao cloridrato de clorpromazina) apresentam um perfil de segurança semelhante, quando um regime flexível de dosagem é utilizado para titulação com o objetivo de controlar o nível de sedação máximo efetivo, todos os neurolepticos são demonstrar equivalência, estatística, na população em estudo. Entretanto, o agente (medicamento) pode ser efetivo enquanto que outra medicação pode não ser efetiva para este mesmo paciente. As diferenças farmacodinâmicas e farmacocinéticas, como também as possíveis múltiplas etiologias de espasmos nos pacientes, podem ser causas para a diferença de resposta individual. (Young & Koda-Kimble, 1988). O uso prévio de medicação neuroléptica pode também ser utilizado na decisão de um agente específico. Uma redução nos sintomas ou resposta positiva logo em seguida da primeira dose da neuroleptico foi observada em 50% dos pacientes em tratamento de modo melhor que se o paciente tivesse uma esperiência mim logo após a primeira dose. (Mays 1978). O título "Etiologia da decisão sobre qual neuroleptico utilizar" está relacionado ao seu perfil de efeito adverso. Quase todos os agentes neurolépticos apresentam em seus efeitos adversos semelhantes, entretanto, a incidência geral de uma categoria particular de efeitos adversos varia entre as diferentes medicações desta mesma classe terapêutica.

A clorpromazina é efetiva no tratamento das crises agudas e crônicas de esquizofrenia. (Clark *et al.*, 1971). A clorpromazina não parece ter desvantagens além das apresentadas pelos outros agentes neurolépticos, mas pode ser efetiva em alguns pacientes que não respondem a alguns destes medicamentos.

CLORPROMAZ[®]

(cloridrato de clorpromazina)

União Química Farmacêutica Nacional S.A

Solução injetável

5 mg/mL

010813
eg

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page, including a large signature and several smaller initials.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

CLORPROMAZ tem como princípio ativo o cloridrato de clorpromazina, que possui uma ação estabilizadora no sistema nervoso central e periférico e uma ação depressora seletiva sobre o SNC, permitindo assim, o controle dos mais variados tipos de excitação. É portanto, de grande valor no tratamento das perturbações mentais e emocionais. CLORPROMAZ tem propriedades neurolépticas, vigiliantes, simpatolíticas, sedativas e antieméticas.

Farmacocinética

CLORPROMAZ é rapidamente absorvido por via oral e a sua biodisponibilidade relativa em relação à via intramuscular é em média de 50%.

Distribuição

A clorpromazina apresenta boa difusão em todos os tecidos, ligando-se fortemente às proteínas plasmáticas (90%). Tem meia-vida plasmática curta (algumas horas), mas a eliminação é lenta e prolongada (4 semanas ou mais). Observam-se variações individuais importantes nas concentrações plasmáticas.

Metabolismo

A clorpromazina sofre o efeito de primeira passagem no trato gastrointestinal e intensa metabolização hepática, com formação de metabólitos tanto ativos quanto inativos, com retardo em éntero-hepática.

Excreção

A excreção é feita através da urina e fezes, onde aparece principalmente sob a forma de metabólitos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Absolutas

- Glaucoma de ângulo fechado
- Em pacientes com risco de retenção urinária, ligado à problemas uroproliferatos.
- Uso concomitante com levodopa (ver item "6. Interações medicamentosas").
- Outras contra-indicações de CLORPROMAZ são: comas barbitúricos e etílicos; sensibilidade às fenotiazinas; doença cardiovascular grave; depressão severa do sistema nervoso central.

Relativas

Além disso, constituem-se em contra-indicações relativas do CLORPROMAZ o uso concomitante com álcool, lítio e siltoprida (ver item "6. Interações medicamentosas"). A relação risco-benefício deverá ser avaliada nos seguintes casos: disfunções sanguíneas; cãibras da mão; distúrbios hepáticos; doença de Parkinson; distúrbios convulsivos; úlcera péptica. CLORPROMAZ deve ser administrado com cautela em pacientes idosos e/ou debilitados.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes idosos que tenham retenção urinária por problemas de próstata ou uretra.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Acidentes vasculares cerebrais em estudos clínicos randomizados versus placebo realizados em uma população de pacientes idosos com demência e tratados com certas drogas antipsicóticas atípicas, foi observado um aumento de três vezes no risco de eventos cardiovasculares. O mecanismo pelo qual ocorre este aumento de risco. O aumento do risco com outras drogas antipsicóticas em outro população de pacientes não pode ser excluído. CLORPROMAZ deve ser usado com cautela em pacientes com fatores de risco de acidentes vasculares cerebrais. Em caso de hipertensão deve-se suspender o tratamento, pois este sinal pode ser um dos elementos do Síndrome Maligna (palidez, hipertermia e distúrbios vegetativos) que tem sido descrita com o uso de neurolepticos. Assim como com outros neurolepticos, foram relatados casos raras de prolongamento do intervalo QT com a clorpromazina. Neurolepticos fenotiazínicos podem potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataques de arritmias ventriculares graves do tipo *torçades de pointes*, que é potencialmente fatal (monte súbito). O prolongamento QT é exacerbado, em particular, na presença de bradicardia, hipotensão e prolongamento QT congênito ou adquirido (exemplo: fármacos antiarrítmicos). Se a situação clínica permitir, avaliações médicas e laboratoriais devem ser realizadas para descartar possíveis fatores de risco antes do início do tratamento com um agente neuroleptico e conforme necessidade durante o tratamento (ver item "6. Reações adversas"). Nos primeiros dias de tratamento, principalmente em hipertensos e hipotensos, é necessário que os pacientes se deitem durante meia hora em posição horizontal, sem travesseiro, logo após a tomada do medicamento. Esta precaução deve ser rigorosamente seguida quando se administra o CLORPROMAZ injetável.

A vigilância clínica e, eventualmente eletroencefalográfica, deve ser reforçada em pacientes epilépticos devido à possibilidade de diminuição do limiar epiléptico. Recomenda-se evitar o tratamento prolongado, quando se tratar de mulheres que possam vir a engravidar. É desaconselhável o consumo de bebidas alcoólicas durante o tratamento.

CLORPROMAZ também deve ser utilizado com prudência em pacientes parkinsonianos que necessitem de um tratamento neuroleptico, em geral devido à sua idade avançada (hipotensão e sedação), casos de aterosclerose cardiovascular (hipotensão) ou de insuficiência renal e hepática (risco de superdosagem). Casos de tromboembolismo venoso, incluindo casos de embolismo pulmonar, algumas vezes fatais, foram reportados com medicamentos antipsicóticos. Portanto, CLORPROMAZ deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de riscos para tromboembolismo (ver item "6. Reações adversas").

Hipertensão ou intolerância à glicose foram relatadas em pacientes tratados com cloridrato de clorpromazina. Os pacientes com diagnóstico estabelecido de *diabetes mellitus* ou com fatores de risco para desenvolvimento de diabetes que iniciaram o tratamento com CLORPROMAZ devem realizar monitoramento glicêmico apropriado durante o tratamento (ver item "6. Reações adversas"). Em tratamentos prolongados, é recomendável controle oftalmológico e hematológico regular.

Precauções específicas da via parenteral

- Em caso de hipotensão, deve-se instalar rapidamente perfusão EV.
- O doente deve ser mobilizado rapidamente e colocado em decúbito dorsal, na eventualidade de hipotensão arterial.
- As mudanças de posição do paciente devem ser efetuadas com cautela, por causa do risco de hipotensão ortostática.
- A solução injetável contém sulfatos que podem eventualmente causar ou agravar reações do tipo anafilático.

Gravidez e lactação

Não utilizar CLORPROMAZ durante a gestação ou período de aleitamento sem que seja avaliada a relação risco-benefício. Estudos em animais por via oral tem mostrado toxicidade reprodutiva (fetoletalidade embrionária dose-relacionada; aumento das malformações e mortalidade fetal). Aumento da incidência de más formações foi observado em camundongos, mas somente em doses que induziram a mortalidade materna. Não há dados suficientes sobre a toxicidade reprodutiva com clorpromazina injetável. Em humanos, o risco teratogênico da clorpromazina ainda não está bem avaliado. Diferentes estudos epidemiológicos prospectivos conduzidos com Não farmacológicos produziram resultados contraditórios quanto ao risco teratogênico.

Não usar lactando sobre a lactação cerebral fetal dos tratamentos neurolepticos prescritos durante a gestação. Consequentemente, o uso de lactação, se eventual, parece pequeno. Parece razoável tentar limitar a duração dos tratamentos durante a gestação. Se possível, será desejável diminuir as doses no final da gestação.

Os seguintes efeitos adversos foram relatados (em experiência pós-comercialização) em recém-nascidos que foram expostos a fenotiazínicos durante o terceiro trimestre da gestação: apnéia, hipotermia, hipotensão, bradicardia e hipotonia, sendo estes mais comuns em casos de desordens respiratórias variando de leve a moderada, e hipotermia e hipotensão. Em alguns casos, foram relatados, quando outras drogas psicotrópicas ou antimuscarínicas foram utilizadas.

- situações relacionadas a propriedades atropínicas dos fenotiazínicos tais como: ileo meconial, retardo da eliminação do meconio, dificuldades iniciais de alimentação, distúrbio abdominal, equitandaz.

- desordens neurológicas tais como síndrome extrapiramidal incluindo tremor e hipertonia, espasmos, agitação. Recomenda-se que o médico realize o monitoramento e o tratamento adequado dos recém-nascidos de mães tratadas com CLORPROMAZ.

O aleitamento é desaconselhável, uma vez que a clorpromazina passa para o leite materno.

Cautela de risco na gravidez: C

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

Fertilidade

Nos seres humanos, devido à interação com os receptores de dopamina, a clorpromazina pode causar hiperprolactinemia, que pode ser associada a um comprometimento da fertilidade nas mulheres.

Populações especiais

Pacientes idosos com demência: pacientes idosos com psicoses relacionadas à demência tratadas com medicamentos antipsicóticos estão sob risco de morte aumentado. A análise de 17 ensaios placebo-controlados (duração média de 10 semanas), majoritariamente em pacientes utilizando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelou um risco de morte entre 1,6 a 1,7 vezes maior em pacientes tratados com o medicamento do que em pacientes tratados com placebo. Durante o curso de um típico ensaio controlado por 10 semanas, a taxa de morte em pacientes tratados com o medicamento foi de aproximadamente 4,5%, comparado com a taxa de aproximadamente 2,6% no grupo placebo. Embora os casos de morte em ensaios clínicos com antipsicóticos atípicos sejam variados, a maioria das mortes parece ter ocorrido devido a problemas cardiovasculares (exemplo: insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecciosa (exemplo: pneumonia). Estudos observacionais sugerem que, similarmente aos medicamentos antipsicóticos atípicos, o tratamento com medicamentos antipsicóticos convencionais pode aumentar a mortalidade.

Não está clara a dimensão dos achados de mortalidade aumentada em estudos observacionais quando o medicamento antipsicótico é comparado a algumas características dos pacientes. Hepatotoxicidade severa, resultando em algumas mortes, foram relatadas com a utilização da clorpromazina. Os pacientes devem ser orientados a relatar imediatamente, sinais como anorexia, náusea, vômitos, dor abdominal ou icterícia a um médico. In estigaçãoes incluindo avaliação clínica e biológica da função hepática deve ser realizada imediatamente.

Não se recomenda o uso de CLORPROMAZ em crianças com menos de 2 anos de idade.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

• Associação contraindicadas

- Medicamento-medicamento:
- levodopa: antagonismo recíproco da levodopa e dos neurolepticos. Em caso de síndrome extrapiramidal induzida pelos neurolepticos, não tratar o paciente com levodopa (os receptores dopaminérgicos são bloqueados pelos neurolepticos), mas utilizar um anticolinérgico.
- Nos parkinsonianos tratados pela levodopa, em caso de necessidade de tratamento por neurolepticos, não é lógico continuar a terapia com levodopa, pois isso pode agravar as alterações psicóticas e a droga não pode agir sobre os receptores bloqueados pelos neurolepticos.

• Associações desaconselhadas

- Medicamento-medicamento:
- lítio: síndrome confusional; hipertermia, hiper-reflexia provavelmente por causa do aumento rápido da litemia;
- sulfopirid: risco aumentado de alterações do ritmo cardíaco por adição dos efeitos eletrofisiológicos;
- Medicamento-sustância química:
- álcool: os efeitos sedativos dos neurolepticos são aumentados pelo álcool. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas. Evitar o uso de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool em sua composição.

• Associações que necessitam de cuidados Medicamento-medicamento:

- Associações que necessitam de cuidados

(Handwritten signatures and marks)

010815
Rg

- antidiabéticos: em doses elevadas (100 mg/dia de clorpromazina) pode ocorrer elevação da glicemia (diminuição da liberação de insulina). Alertar o paciente e reforçar a supervisão energética e nutricional. Eventualmente, adaptar a posologia do antidiabético durante o tratamento com neurolépticos e depois da sua interrupção.
- agustiminas de ação tóxica: (óxidos e hidróxidos de magnésio, de alumínio e de cálcio); diminuição da absorção gastrointestinal dos neurolépticos fenotiazínicos. Administrar os medicamentos gastrointestinais e neurolépticos com intervalo de mais de 2 horas entre eles;
- inibidores do CYP1A2: a administração de clorpromazina com inibidores do CYP1A2, classificados como fortes (tal como ciprofloxacina, enoxacina, fluvoxamina, cimetidina, ciprofloxacina, idrocianida, oltipraz, ácido pirimetídico, rofecoxibe, etidina, zafirlucast,) ou moderados (como metoxilina, nexitina, contraceptivos orais etinilprogestagênicos, levonorgestrel, venlafaxina, zolmitriptana) conduz a um aumento das concentrações plasmáticas de clorpromazina. Com isto os pacientes podem estar sujeitos a qualquer uma das reações adversas dose-dependentes relacionadas à clorpromazina.
- Fenotiazínicos como a clorpromazina são potentes inibidores da CYP2D6. Existe uma possível interação farmacocinética entre inibidores da CYP2D6, tais como fenotiazínicos, e substratos da CYP2D6. A coadministração com amitriptilina, um substrato da CYP2D6, pode levar a um aumento nos níveis plasmáticos da amitriptilina. Os pacientes devem ser monitorizados com relação a reações adversas dose-dependente associadas com amitriptilina.

- **Associações a serem consideradas**
- Medicamento-medicamento:
 - anti-hipertensivos: efeito hipotensor e aumento do risco de hipotensão ortostática (efeito aditivo).
 - atropina e outras substâncias atropínicas: antidepressivos imipramínicos, anti-histamínicos H₁ sedativos, antiparkinsonianos anticolinérgicos, antispasmodicos atropínicos, disipraminid: adição dos efeitos indesejáveis atropínicos, como retenção urinária, obstrução intestinal, secura da boca.
 - outros depressores do sistema nervoso central: antidepressivos sedativos, derivados morfínicos (analgésicos e antitussígenos), antiparkinsonianos H₁ sedativos, bombênicos, benzodiazepínicos, clonidina e compostos semelhantes, hipnóticos, metadona e tildiomidina: aumento da depressão central. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas.
 - guanetidina: inibição do efeito anti-hipertensivo da guanetidina (inibição da penetração da droga no seu local de ação, a fibra simpática).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
 Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente entre 15° e 30°C; proteger da luz e da umidade. O prazo de validade é de 24 meses após a data de fabricação (vide cartucho).
Depois de aberto, este medicamento deve ser utilizado imediatamente.
 Número de lote e datas de fabricação e validade: **Guarde-o em sua embalagem original.**
 Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico: solução límpida, incolor a levemente amarelada.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Tudo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. FOSCOLOGIA E MODO DE USAR
 A solução injetável deve ser administrada por via intramuscular.
CLOPPROMAZ deve ser administrado profundamente no músculo. Como a solução é irritante, a administração intramuscular superficial deve ser evitada, de forma a minimizar reações locais.
Uso em adultos
 Usado em pacientes internados, é preconizada uma dose inicial de 25 a 100 mg, repetida dentro de 1 a 4 horas, se necessário, até o controle dos sintomas. Em pacientes idosos ou debilitados, doses mais baixas são geralmente suficientes para o controle dos sintomas (1/2 a 1/3 da dose de adultos). A administração por via oral deve ser introduzida quando os sintomas estiverem controlados.

Uso em crianças (acima de 2 anos)
 Deve-se usar esquema de aumento gradativo de dose, sendo preconizada uma dose inicial de 1 mg/kg/dia, dividida em 2 ou 3 tomadas. O total da dose diária não deve exceder 40 mg, em crianças abaixo de 5 anos, ou 75 mg, em crianças mais velhas. Devendo-se passar para via oral tão logo os sintomas estejam controlados.
 Não há estudos dos efeitos de cloridrato de clorpromazina administrado por via não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intramuscular.

9. REAÇÕES ADVERSAS
 Observadas as recomendações acima citadas, CLOPPROMAZ apresenta boa tolerabilidade. Como reações adversas, o paciente pode apresentar:
 Reação muito comum (> 1/10)
 Distúrbios do metabolismo e nutrição: ganho de peso, às vezes, importante.
 Distúrbios do sistema nervoso: sonolência, síndrome extrapiramidal, que melhora com a administração de antiparkinsonianos anticolinérgicos, efeitos atropínicos.
 Distúrbios vasculares: hipotensão ortostática.
 Distúrbios cardiovasculares: desconfortos que podem ser observados, assim como para todos os neurolépticos, durante tratamentos prolongados (nestes casos os antiparkinsonianos não agem ou podem piorar o quadro).

Reação comum (> 1/100 e < 1/10)
 Distúrbios do coração: prolongamento do intervalo QT.
 Distúrbios do sistema nervoso: convulsões.

Distúrbios endócrinos: hipotireoidismo e amenorreia.
Distúrbios do metabolismo e nutrição: intolerância à glicose (ver item "5. Advertências e precauções")
Reações cuja frequência não é conhecida
 Distúrbios do coração: houve relatos isolados de morte súbita, com possíveis causas de origem cardíaca (ver item "5. Advertências e precauções"), assim como casos inexplicáveis de morte súbita, em pacientes recebendo neurolépticos fenotiazínicos.
 Distúrbios endócrinos: galactosemia e glicosemia.
 Distúrbios do metabolismo e nutrição: hipoglicemia (ver item "5. Advertências e precauções"), hipotrigliceridemia, hiponatremia e secreção inapropriada do hormônio antidiabético.
 Distúrbios do sistema nervoso: efeitos atropínicos (retenção urinária).

Distúrbios gastrointestinais: colite isquêmica, obstrução intestinal, necrose gastrointestinal, colite necrosante (algumas vezes fatal), diarréia intestinal (algumas vezes fatal).
 Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: fotodermatite e pigmentação da pele, angioedema e urticária.
Distúrbios hematológicos: leucopenia, leucocitose e deposição pigmentar no segmento anterior do olho.
Distúrbios hematológicos: casos de toxicidade hepatoestranha. Foi observada letargia por excesso de tratamentos com clorpromazina, porém, a relação com o produto é inespecífica. Casos de toxicidade hepatoestranha, lesão hepática mista e colostasia, às vezes resultando em morte, foram relatadas em pacientes tratados com clorpromazina.
Distúrbios do sistema imunitário: linas eletroaleicas sistêmicas foi relatado muito raramente em pacientes tratados com clorpromazina. Em alguns casos, anticorpos antivermes positivos podem ser encontrados sem evidência de doença clínica.
Distúrbios do sangue e do sistema linfático: excepcionalmente focopatia oncohematológica, e por isso é recomendado o controle hematológico nos 3 ou 4 primeiros meses de tratamento.
Distúrbios do sistema reprodutivo: infertilidade. Em pacientes tratados com clorpromazina foi relatado raramente priapismo.
Distúrbios vasculares: casos de tromboembolismo venoso, incluindo casos de embolia pulmonar venosa, algumas vezes fatal, e casos de trombose venosa profunda, foram reportados com medicamentos antipsicóticos (ver item "5. Advertências e precauções").
Distúrbios musculares: distonias precoces (torçocolo espasmódico, trismo, etc., que melhoram com a administração de antiparkinsoniano anticolinérgico).

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

10. SUPERDOSE
 Os principais sintomas de intoxicação aguda por cloridrato de clorpromazina são: depressão, SNC, hipotensão, sintomas extrapiramidais e convulsões. Recomenda-se nestes casos lavagem gástrica precoce, evitando-se a indução do vômito, administração de antiparkinsonianos para os sintomas extrapiramidais e estimulantes respiratórios (andefanina, cafeína com benzato de sódio), caso haja depressão respiratória.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6004, se você precisar de mais orientações.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
 SO PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

Registro MS – 1.0497.0155

UNIAO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
 Embu-Guaçu – SP – CEP 06900-000
 CNPJ: 60.663.981/0001-18
 Indústria Brasileira

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

Fabricado na unidade fabril:
 Av. Prof. Odeir Gomes de Oliveira, 4.550
 Bairro São Cristóvão
 Povoado de Alagôa – MG – CEP 37550-000
 CNPJ: 60.663.981/0005-41
 Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.



União Química
FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

CLORPROMAZ®

cloridrato de clorpromazina

Solução injetável



MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Solução injetável 5 mg/mL, embalagem contendo 50 ampolas de 5 mL.

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de 5 mL contém:

cloridrato de clorpromazina.....

27,85 mg*

*Equivalente a 25 mg de clorpromazina base.

Veículo: ácido ascórbico, sulfito de sódio, cloreto de sódio, metabisulfito de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado aos seguintes tratamentos:

- neopsequiatria; quadros psicóticos agudos, em estado de pré-crise de longa evolução;
 - clínica geral: manifestação de ansiedade e agitação, síndromes psicóticas infantis, também pode ser associado aos barbitúricos no tratamento do tétano;
 - obstétrica: em analgesia obstétrica e no tratamento da eclâmpsia.
- CLORPROMAZ também é indicado nos casos em que haja necessidade de uma ação neuroleptica, vagolítica, simpaticolítica, sedativa ou antiemética.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os usuários atuais de antipsicóticos atípicos e típicos (inclusive clorpromazina) apresentam um risco dose-dependente semelhante de morte súbita cardíaca, de acordo com uma coorte retrospectiva de 93.300 adultos insatisfeitos de drogas antipsicóticas e 186.000 controles. O estudo incluiu pacientes com idade de 30 a 74 anos (média de 45,7 ± 11,8 anos) com risco cardiovascular semelhante, na linha de base, e que ficaram pelo menos uma prescrição completa e 1 visita ambulatorial em cada um dos 2 anos seguintes. A morte súbita cardíaca foi definida como ocorrendo na comunidade, sendo excluídas as mortes de pacientes internados no hospital, as mortes não súbitas, as mortes por causas extrínsecas, ou causas não relacionadas às taquiarritmias ventriculares. Uso atual foi definido como o intervalo entre o momento em que a receita estava prescrita e o fim da dose oferecida no dia. Baixas e altas doses foram definidas como comparáveis a menos de 100 miligramas (mg) de clorpromazina, e as doses comparáveis a clorpromazina 300 mg, ou mais, respectivamente. A taxa ajustada de morte cardíaca súbita (taxa da razão de incidência) em usuários atuais de antipsicóticos atípicos em 79.389 pessoas/ano foi 2,26 (95% CI, 1,88-2,72, p < 0,001) que foi similar ao risco em usuários atuais de antipsicóticos típicos em 86.735 pessoas/ano, que foi 1,99 (95% CI, 1,68-2,34, p < 0,001). O risco de morte cardíaca súbita aumentou significativamente com o aumento da dose dos grupos de medicamentos antipsicóticos típicos e atípicos. No grupo em uso dos antipsicóticos típicos o aumento da taxa de incidência passou de 1,31 (95% CI, 0,97 a 1,77) no uso de baixas doses para 2,42 (95% CI, 1,91 a 3,06) no grupo em uso de altas doses. Para limitar os efeitos confundidores dos resultados dos estudos, uma análise secundária foi realizada em uma coorte de pacientes com um *score* de maior propensão, os quais resultaram em um risco similar de morte súbita como análise primária desta coorte. (Key *et al.*, 2009). Em um editorial da revista "The New England Journal of Medicine", foi sugerido que as drogas antipsicóticas continuam a ser utilizadas em pacientes sem clara evidência de benefício, mas em populações vulneráveis com perfil de risco cardíaco (por exemplo, pacientes idosos), este risco foi uma justificativa idêneo-dependente para a necessidade de administração. Tem sido também sugerido (embora não estado formalmente) que ECGs sejam realizados logo antes e após o início da terapia antipsicótica para avaliar a existência ou surgimento de prolongamento do intervalo QT (Schneeweiss & Avorn, 2009).

A clorpromazina é um antipsicótico de baixa potência com uma incidência moderada de efeitos anticolinérgicos e extrapiramidais e trata uma alta incidência de sedação e efeitos cardiovasculares (Sabb & Koda-Kimble, 1988). Esta droga é também utilizada para tratar náuseas e vômitos secundários à quimioterapia antineoplásica (Sabb & Shamsoddine, 1988). Evidências clínicas demonstram que todos os agentes neurolepticos usualmente comercializados têm equivalência terapêutica e serem úteis para a maioria dos pacientes. Quando um regime flexível de dosagem é utilizado para titulação com o objetivo de escolher o agente e a dose adequados, todos os neurolepticos são demonstrar equivalência estatística, na população em estudo. Entretanto, em um indivíduo com um determinado perfil de resposta, um agente (medicamento) pode ser efetivo enquanto que outro medicamento pode não ser efetivo para este mesmo paciente. As diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas, como também as possíveis múltiplas etiologias de esquizofrenia nos pacientes, podem ser responsáveis por diferenças individuais. (Young & Koda-Kimble, 1988). O uso prévio de medicação neuroleptica pode ser responsável por influenciador da decisão na escolha da droga a ser empregada. A resposta subjetiva aos neurolepticos pode também ser utilizada no intuito de um agente específico. Uma redução nos sintomas ou resposta positiva logo em seguida da primeira dose do neuroleptico não necessariamente indica o tratamento de modo melhor que se o paciente tivesse uma experiência mais longa com o medicamento (Riss, 1978). O último fator na decisão sobre qual neuroleptico utilizar está relacionado ao seu perfil de efeito adverso. Quando se trata de alguns neurolepticos possuem efeitos adversos semelhantes, entretanto, a incidência geral de uma categoria particular de efeitos adversos varia entre os diferentes medicamentos da mesma classe terapêutica. A clorpromazina é efetiva no tratamento dos casos agudos e crônicos de esquizofrenia. (Clark *et al.*, 1971; Kovalick *et al.*, 1974). A clorpromazina não parece ser desvantajosa além das apresentadas pelos outros agentes neurolepticos, mas pode ser efetiva em alguns pacientes que não respondem ou a alguns destes medicamentos.

CLORPROMAZ®

(cloridrato de clorpromazina)

União Química Farmacêutica Nacional S.A.

Solução injetável

5 mg/mL

010816
9

[Handwritten signatures and marks]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica
CLORPRIMAZEM tem como princípio ativo o cloridrato de clorpromazina, que possui uma ação estabilizadora no sistema nervoso central e periférico e uma ação depressora seletiva sobre o SNC, permitindo assim a ocorrência de vários tipos de excitação. É, portanto, de grande valor no tratamento das perturbações maníacas e emocionais. CLORPRIMAZEM tem propriedades neurolepticas, vagolíticas, simpatomolíticas sedativas e antieméticas.

Farmacocinética

Absorção
CLORPRIMAZEM é rapidamente absorvido por via oral e a sua biodisponibilidade relativa em relação à via intramuscular é em média de 50%.

Distribuição

A clorpromazina apresenta boa difusão em todos os tecidos, ligando-se fortemente às proteínas plasmáticas (90%). Tem meia-vida plasmática curta (algumas horas), mas a eliminação é lenta e prolongada (4 semanas ou mais). Observam-se variações individuais importantes nas concentrações plasmáticas.

Metabolismo

A clorpromazina sofre o efeito de primeira passagem no trato gastrointestinal e intensa metabolização hepática, com formação de metabólitos tanto ativos quanto inativos, com recirculação entero-hepática.

Excreção

A excreção é feita através da urina e fezes, onde aparece principalmente sob a forma de metabólitos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Glaucoma de ângulo fechado
- Em pacientes com risco de retenção urinária, ligado à problemas uroprolifáticos.
- Uso concomitante com levodopa (ver item "6. Interações medicamentosas").
Outras contra-indicações de CLORPRIMAZEM são: comas barbitúricos e efílicos; sensibilidade às fenotiazinas; doença cardiovascular grave; depressão severa do sistema nervoso central.
Além disso, constituem-se em contra-indicações relativas de CLORPRIMAZEM o uso concomitante com álcool, lítio e antipsicóticos (ver item "6. Interações medicamentosas").
A relação risco-benefício deverá ser avaliada nos seguintes casos: discrasias sanguíneas; câncer da mama; distúrbios hepáticos; doença de Parkinson; distúrbios convulsivos; úlcera péptica.
CLORPRIMAZEM deve ser administrado com cautela em pacientes idosos e/ou debilitados.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Acidente vascular cerebral: estudos clínicos randomizados versus placebo realizados em uma população de pacientes idosos com demência e tratados com doses de antipsicóticos atípicos, foi observado um aumento de três vezes no risco de eventos cardiovasculares. O reconhecimento de pacientes em risco de aumento de risco, não é conhecido. O aumento do risco com outros drogas antipsicóticas ou com outra população de pacientes não pode ser excluído. CLORPRIMAZEM deve ser usado com cautela em pacientes com fatores de risco de acidente vascular cerebral.
Em caso de hipertensão deve-se suspender o tratamento, pois este sinal pode ser um dos elementos da Síndrome Maligna (palidez, hipertemia e distúrbios vegetativos) que tem sido descrita com o uso de antipsicóticos.
Assim como com outros neurolepticos podem potencializar o prolongamento do intervalo QT e que, em alguns casos, antipsicóticos ventriculares graves do tipo torçades de pointes, que é potencialmente fatal (morte súbita). O risco é maior em pacientes com QT corrigido anormal, na presença de bradicardia, hipotensão e prolongamento QT congênito ou adquirido (especialmente em pacientes com síndrome de Brugada). O risco é maior em pacientes com QT corrigido anormal, na presença de bradicardia, hipotensão e prolongamento QT congênito ou adquirido (especialmente em pacientes com síndrome de Brugada).
A situação clínica permitir, avaliações médicas e laboratoriais devem ser realizadas para descartar possíveis fatores de risco antes do início do tratamento com um agente neuroleptico e conforme necessidade durante o tratamento (ver item "9. Reações adversas").
Nos primeiros dias de tratamento, principalmente em hipertensos e lipopélicos, é necessário que os pacientes se deitem durante a hora em posição horizontal, sem travesseiro, logo após a tomada do medicamento. Esta precaução deve ser rigorosamente seguida quando se administra o CLORPRIMAZEM injetável.
A vigilância clínica e, eventualmente, eletroencefalográfica, deve ser reforçada em pacientes epilépticos, devido à possibilidade de diminuição do limiar epiléptico.
Recomenda-se evitar o tratamento prolongado, quando se tratar de mulheres que possam vir a engravidar.
É desconhecível o consumo de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
CLORPRIMAZEM também deve ser utilizado com prudência em pacientes parkinsonianos que necessitem de um tratamento neuroleptico, em geral devido à sua idade avançada (hipotensão e sedação), casos de alteração cardiovascular (hipotensão) ou de insuficiência renal e hepática (risco de superdosagem).
Casos de tromboembolismo venoso, incluindo casos de embolismo pulmonar, algumas vezes fatal, foram reportados com medicamentos antipsicóticos. Portanto, CLORPRIMAZEM deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de risco para tromboembolismo (ver item "9. Reações adversas").
Hiperglicemia ou intolerância à glicose foram relatadas em pacientes tratados com cloridrato de clorpromazina. Os pacientes com diagnóstico estabelecido de diabetes mellitus ou com fatores de risco para desenvolvimento de diabetes que iniciaram o tratamento com CLORPRIMAZEM devem realizar monitoramento glicêmico apropriado durante o tratamento (ver item "9. Reações adversas").
Em tratamentos prolongados, é recomendável o controle oftalmológico e hematológico regular.

Precaução específica da via parenteral

- Em caso de tipo oleosa, deve-se iniciar rapidamente perfusão EV.
- O conteúdo deve ser mobilizado rapidamente e colocado em decúbito dorsal na ocularidade de hipotensão arterial.
- As mudanças de posição do paciente devem ser efetuadas com cautela por causa do risco de hipotensão ortostática.
A solução injetável contém sulfatos que podem eventualmente causar ou agravar reações do tipo amilíndica.

Gravidez e lactação
Não utilizar CLORPRIMAZEM durante a gestação ou período de aleitamento sem que seja avaliada a relação risco-benefício.
Estudos em animais por via oral tem mostrado toxicidade reprodutiva (fetotoxicidade embrionária dose-dependente: aumento das reabsorções e mortes fetais). Aumento da incidência de má formação em camundongos, mas somente em doses que induzam a mortalidade materna. Não há dados suficientes sobre a toxicidade reprodutiva com clorpromazina injetável. Em humanos, o risco teratogênico do clorpromazina ainda não está bem avaliado. Diferentes estudos epidemiológicos prospectivos conduzidos com outras fenotiazinas clorpromazina resultaram contraditórios quanto ao risco teratogênico.
Não existem dados sobre a retenção cerebral. Letal dos tratamentos neurolepticos prescritos durante a gestação. Conseqüentemente, o risco teratogênico, se existente, parece pequeno. Parece razoável tentar finalizar a duração dos tratamentos durante a gestação. Se possível, seria desejável diminuir as doses no final da gestação.

Os seguintes efeitos adversos foram relatados (em experiência pós-comercialização) em recém-nascidos que foram expostos a formulações orais de clorpromazina durante o terceiro trimestre de gravidez:
- gases de distensão respiratória variando de turgência respiratória, bradycardia e hipotonia, sendo estes mais comuns quando outros drogas psicofarmacológicas ou antimetabólicas foram coadministradas;
- reações de hipotensão e propriedades atropínicas dos fenotiazinas tais como íleo meconal, retardando a eliminação do meconio,
- dificuldades iniciais de alimentação, distensão abdominal, liquidação;
- distúrbios hemodinâmicos tais como síndrome extrapiramidal incluindo tremor e hipertonia, sonolência, agitação.
Recomenda-se que o médico realize o monitoramento e o tratamento adequado dos recém-nascidos de mães tratadas com CLORPRIMAZEM.

O aleitamento é desconhecível, uma vez que a clorpromazina passa para o leite materno.

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

Fertilidade
Nos seres humanos, devido à interação com os receptores de dopamina, a clorpromazina pode causar hiperproliferativa, que pode ser associada a um comprometimento da fertilidade nas mulheres.

Populações especiais
Pacientes idosos com demência: pacientes idosos com demência relacionados à demência tratados com medicamentos antipsicóticos estão sob risco de morte aumentado. A análise de 17 ensaios placebo-controlados (duração média de 10 semanas), majoritariamente em pacientes utilizando medicamento, revelou um risco de morte entre 1,6 a 1,7 vezes maior em pacientes tratados com o medicamento do que em pacientes tratados com placebo.

Durante o curso de um único episódio agudo por 10 semanas, a taxa de morte em pacientes tratados com o medicamento foi de aproximadamente 4,5% comparado com a taxa de mortalidade de 2,6% no grupo placebo.

Embora os casos de morte em casos clínicos com antipsicóticos atípicos sejam variados, a maioria das mortes parece ter ocorrido naturalmente por problemas cardiovasculares (exemplo: insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecções (exemplo: pneumonia).

Estudos observacionais sugerem que, simultaneamente aos medicamentos antipsicóticos atípicos, o tratamento com medicamentos antipsicóticos convencionais pode aumentar a mortalidade.

Não está clara a dimensão dos dados de mortalidade aumentada em estudos observacionais quando o medicamento antipsicótico é comparado a algumas características dos pacientes. Hepatotoxicidade severa, resultando em alguns casos, foram relatadas com a utilização da clorpromazina. Os pacientes devem ser orientados a relatar imediatamente sintomas como icterícia, náusea, vômitos, dor abdominal ou icterícia a um médico. Investigações incluindo avaliação clínica e biológica da função hepática dev em ser realizadas imediatamente.

Não se recomenda o uso de CLORPRIMAZEM em crianças com menos de 2 anos de idade.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-medicamento:
- levodopa: antagonismo recíproco da levodopa e dos neurolepticos. Em caso de síndrome extrapiramidal induzida pelos neurolepticos, não tratar o paciente com levodopa (os receptores dopaminérgicos são bloqueados pelos neurolepticos), mas utilizar um anticolinérgico.
Nos parkinsonianos tratados pela levodopa, em caso de necessidade de tratamento por neurolepticos, não é lógico continuar a terapia com levodopa, pois isso pode agravar as alterações psicofísicas e a droga não pode agir sobre os receptores bloqueados pelos neurolepticos.

Associações desconhecíveis
Medicamento-medicamento:
- lítio: síndrome confusional, hipertonia, hiper-reflexia provavelmente por causa do aumento rápido do lítio.
- subprodito: risco aumentado de arritmias do ritmo ventricular por adição dos efeitos eletrofisiológicos
Medicamento-substância química:
- álcool: os efeitos sedativos dos neurolepticos são acentuados pelo álcool. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condição de veículos e operação de máquinas. Evitar o uso de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool em sua composição.

Associações que necessitam de cuidados
Medicamento-medicamento:

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

- antidiabéticos: em doses elevadas (100 mg/dia de clorpromazina) pode ocorrer elevação da glicemia (diminuição da liberação de insulina). Alertar o paciente para a autoavaliação sangüinea e urinária. Eventualmente, adaptar a posologia do antidiabético durante o tratamento com este fármaco, de acordo com o seu metabolismo e com o seu metabolismo.

- glicostáticos de ação ôsmótica (exatido e hidroxióxido de magnésio, de alumínio e de cálcio): diminuição da absorção gástrico-intestinal dos neuroleptícos fenotípicos. Administrar os medicamentos gástrico-intestinais e neuroleptícos em intervalo de mais de 2 horas entre eles.

- inibidores do CYP1A2: a administração de clorpromazina com inibidores CYP1A2, classificados como fortes (tal como ciprofloxacina, ciprofloxacina, fluvoxamina, clorafloxacina, idroxicarbamida, olanzapina, ácido piperídico, pefloxacina, enofloxacina, zafirlucast...) ou moderados (como metaxalona, mexalidina, ciprofloxacina, ciprofloxacina, ciprofloxacina, ciprofloxacina, ciprofloxacina...) conduz a um aumento das concentrações plasmáticas de clorpromazina. Com isto os pacientes podem estar sujeitos a qualquer uma das reações adversas dose-dependentes relacionadas à clorpromazina.

Fenotípicos como a clorpromazina são potentes inibidores do CYP2D6. Existe uma possível interação farmacocinética entre inibidores do CYP2D6, tais como fenotípicos, e substratos do CYP2D6. A coadministração com antiídopílicos, um substrato do CYP2D6, pode levar a um aumento nos níveis plasmáticos da amitriptilina. Os pacientes devem ser monitorizados com relação a reações adversas dose-dependente associadas com amitriptilina.

- **Associações a serem consideradas**
- Medicamento-medicamento:
 - anti-hipertensivos: efeito hipotensor e aumento do risco de hipotensão ortostática (efeito aditivo).
 - atropina e outras substâncias atropínicas: antidepressivos imipramínicos, anti-histamínicos H₁ sedativos, antiparkinsonianos anticolinérgicos, antipsicóticos atropínicos, disipramina; adição dos efeitos indesejáveis atropínicos, como retenção urinária, obstipação intestinal, secura da boca.
 - outros depressores do sistema nervoso central: antidepressivos sedativos, derivados morfínicos (analgésicos e antitussígenos), antihistamínicos H₁ sedativos, barbitúricos, ansiolíticos, clonidina e compostos semelhantes, hipnóticos, metadona e miltomida; aumento da depressão central. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas.
 - guanetilidina: inibição do efeito anti-hipertensivo da guanetilidina (inibição da penetração da droga no seu local de ação, a fibra simpática).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
 Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da luz e da umidade. O prazo de validade é de 24 meses após a data de fabricação (vide cartucho).
 Depois de aberto, este medicamento deve ser utilizado imediatamente.

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

Aspecto físico: solução límpida, incolor a levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Tudo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
 A solução injetável deve ser administrada por via intramuscular.

CLORPROMAZ deve ser administrado profundamente no músculo. Como a solução é irritante, a administração intramuscular superficial deve ser evitada, de forma a minimizar reações locais.

Uso em adultos
 Usada em pacientes internados, é preconizada uma dose inicial de 25 a 100 mg, repetida dentro de 1 a 4 horas, se necessário, até o controle dos sintomas. Em pacientes idosos ou debilitados, doses mais baixas são geralmente suficientes para o controle dos sintomas (1/2 a 1/3 da dose de adultos). A administração por via oral deve ser introduzida quando os sintomas estiverem controlados.

Uso em crianças (acima de 2 anos)
 Deve-se usar espécime de aumento gradual de dose, sendo preconizada uma dose inicial de 1 mg/kg/dia, dividida em 2 ou 3 tomadas. O total da dose diária não deve exceder 40 mg, em crianças abaixo de 5 anos, ou 75 mg, em crianças mais velhas. Devendo-se passar por via oral tão logo os sintomas estejam controlados.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS
 Observadas as recomendações acima citadas, CLORPROMAZ apresenta boa tolerabilidade. Como reações adversas, o paciente pode apresentar:

- Reação muito comum (> 1/10)
- Distúrbios do metabolismo e nutrição: ganho de peso, se adverso; importante.
- Distúrbios do sistema nervoso: sonolência, sedação, sonolência, síndrome extrapiramidal, que melhora com a administração de antiparkinsonianos anticolinérgicos, efeitos atropínicos.
- Distúrbios vasculares: hipotensão ortostática.
- Distúrbios musculares: discinesias tardias que podem ser observadas, assim como pira todos os neuroleptícos, durante tratamentos prolongados (estes casos os antiparkinsonianos não agem ou podem piorar o quadro).

Reação comum (> 1/100 e < 1/10)
 Distúrbios de excreção: prolongamento do intervalo QT

Distúrbios do sistema nervoso: convulsões.
Distúrbios endócrinos: hipoparatiroidismo e incontinência.
Distúrbios do metabolismo e nutrição: intolerância à glicose (ver item "5. Advertências e precauções").

Reações cuja frequência não é conhecida
Distúrbios do coração: hove e relatos isolados de morte súbita, com possíveis causas de origem cardíaca (ver item "5. Advertências e precauções"), assim como casos inexplicáveis de morte súbita, em pacientes recebendo neuroleptícos fenotípicos/zincicos.
Distúrbios endócrinos: galactosemia e glicosemia.
Distúrbios do metabolismo e nutrição: hiperpigmentação (ver item "5. Advertências e precauções"), hipertriglicéridemia, hiponatremia e secreção inapropriada do hormônio antidiurético.

Distúrbios do sistema nervoso: efeitos atropínicos (retenção urinária).
Distúrbios gastrointestinais: colite isquêmica, obstrução intestinal, necrose gástrico-intestinal, colite necrosante (algumas vezes fatal).
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: fotodermatite e depósito pigmentar no segmento anterior do olho.
Distúrbios hepato-biliares: foi observada, raramente, lesão hepática mista e coléctasia. As vezes resultando em morte, foram relatadas em questionari. Casos de lesão hepatocelulares, lesão hepática mista e coléctasia.
Distúrbios do sistema imunológico: lipos eritematoso sistêmico foi relatado muito raramente em pacientes tratados com clorpromazina. Em alguns casos, anticorpos antimitocôndrios positivos podem ser encontrados sem evidência de doença clínica.
Distúrbios do sangue e do sistema linfático: excepcionalmente leucopenia ou agranulocitose, e por isso é recomendado o controle hemológico nos 3 ou 4 primeiros meses de tratamento.
Distúrbios do sistema reprodutor: impotência, fígidez. Em pacientes tratados com clorpromazina foi relatado raramente priapismo.
Distúrbios vasculares: casos de tromboembolismo venoso, incluindo casos de embolismo pulmonar venoso, algumas vezes fatal, e casos de trombose cerebral. Foram reportados com medicamentos antipsicóticos (ver item "5. Advertências e precauções").
Distúrbios musculares: discinesias tardias, discinesias precoces (tórax) e espasmos, tismo, etc., que melhoram com a administração antiparkinsoniana anticolinérgica).

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

10. SUPERDOSE
 Os principais sintomas de intoxicação aguda por cloridrato de clorpromazina são: depressão do SNC, hipotensão, sintomas extrapiramidais e convulsões. Recomenda-se nestes casos lavagem gástrica precoce, estímulos à indução do vômito, administração de antiparkinsonianos para os sintomas extrapiramidais e estimulantes respiratórios (anfotamina, cafeína com bezozato de sódio), caso haja depressão respiratória.

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
 NÃO PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

Registro MS – 1.0497.0155

Registrado por:

UNIAO QUÍMICA FARMACÉUTICA NACIONAL S/A
 Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
 Embu-Guaçu – SP – CEP 06970-000
 CNPJ: 60.665.981/0001-18
 Indústria Brasileira

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

Fabricado na unidade fabril:
 Av. Prof. Olavo Gomes de Oliveira, 4.550
 Bairro São Cristóvão
 Povo Alegre – MG – CEP 37550-000
 CNPJ: 60.665.981/0005-41
 Indústria Brasileira

Embalado por:
 Anovo Industrial Farmacêutica Ltda
 Av. Itaipava, 518
 Bairro Jardim Progresso
 Taboão da Serra, SP – CEP: 06745-5100
 CNPJ: 10.420.095/0001-044
 Indústria Brasileira
 SAC (0800 11 1559)



Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.

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	Verões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
28/09/2016	2333112/16-7	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração Texto de Bula - RDC 60/12	28/09/2016	2333112/16-7	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração Texto de Bula - RDC 60/12	03/04/2017	6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP VPS	Comprimido revestido 100 mg
31/01/2017	0171792/17-8	10251 - SIMILAR - Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise	31/01/2017	0171792/17-8	10251 - SIMILAR - Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise	03/04/2017	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido revestido 100 mg
28/09/2016	2333112/16-7	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração Texto de Bula - RDC 60/12	28/09/2016	2333112/16-7	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração Texto de Bula - RDC 60/12	03/04/2017	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP VPS	Solução injetável 5 mg/mL

Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Verões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
18/04/2016	157332/16-8	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração Texto de Bula - RDC 60/12	12/01/2016	1155246/16-8	10136 - SIMILAR - Inclusão de local de embalagem secundária	07/03/2016	6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Solução injetável 5 mg/mL

[Handwritten signatures and initials]

15/01/2015	0037913/15-1	15/01/2015	0037913/15-1	10756 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula para Adequação a Intercambialidade	15/01/2015	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO	VP VPS	Comprimido revestido 100 mg Solução injetável 5 mg/mL
29/09/2014	0718124/14-8	29/09/2014	0718124/14-8	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	29/09/2014	Vereão Inicial	VP VPS	Comprimido revestido 100 mg Solução injetável 5 mg/mL

g





294



desogestrel

Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.

Comprimidos revestidos

0,075 mg

DESTINAÇÃO COMERCIAL

[Handwritten signatures and initials]

010821
B

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

desogestrel

"Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999".

APRESENTAÇÕES

desogestrel 0,075 mg. Embalagens contendo 28, 56 ou 84 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 0,075 mg contém:

desogestrel 0,075 mg 0,075 mg
excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido
(lactose monidratada, amido, povidona K30, ácido estérico, razealfatoferol, dióxido de silício, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, polissorbato 80).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Anticoncepção.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo durante 2 ciclos, utilizando a definição de ovulação como um nível de progesterona acima de 16 nmol/L durante 5 dias consecutivos, a incidência de ovulação encontrada foi de 1% (1/103) (IC95% de 0,02% - 5,29%) no grupo com intenção de tratar (ITT) (usuária e falhas de método). A inibição da ovulação foi atingida a partir do primeiro ciclo de uso. Nesse estudo, quando **desogestrel** foi descontinuado após 2 ciclos (56 dias consecutivos), a ovulação ocorreu em média após 17 dias (variação de 7 a 30 dias).

Em um ensaio comparativo de eficácia (que permitiu um tempo máximo de 3 horas para pílulas esquecidas), o índice de Pearl total na população com intenção de tratar (ITT) para **desogestrel** foi de 0,4 (IC95% de 0,09 - 1,20), comparado a 1,6 (IC95% de 0,42 - 3,96) para 30 meg. de levonorgestrel.

O índice de Pearl para **desogestrel** é comparável àquele historicamente encontrado para os anticoncepcionais orais combinados em populações usando anticoncepcionais orais em geral. O tratamento com **desogestrel** leva a uma redução do nível de estradiol a níveis correspondentes aos da fase folicular inicial. Não foram observados efeitos clinicamente relevantes no metabolismo de carboidratos, metabolismo lipídico e homeostasia.

Referências bibliográficas:

- Korver T, Klippingh C., Heger-Mahnc D, Duijkersb I., van Ostad G., Diebena T. Maintenance of ovulation inhibition with the 75-µg desogestrel-only contraceptive pill (CerezetteR) after scheduled 12-h delays in tablet intake. *Contraception*, 2005; 71:8 -13.
- Collaborative Study Group - Desogestrel-containing Progestogen-only Pill. A double-blind study comparing the contraceptive efficacy, acceptability and safety of two progestogen-only pills containing desogestrel 75 µg/day or levonorgestrel 30 µg/day. *Eur. J. Contracept. Repr. Health Care*, 1998;3:169-178.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: anticoncepcionais hormonais de uso sistêmico, código ATC: G03A C09. **Desogestrel** é uma pílula só de progestagênio, que contém o progestagênio **desogestrel**. Como outras pílulas só de progestagênio, **desogestrel** é mais adequado para uso durante a amamentação e para mulheres que não podem ou não querem usar estrogênios. Ao contrário das pílulas só de progestagênio tradicionais, o principal efeito anticoncepcivo de **desogestrel** é a inibição da ovulação. Outros efeitos incluem aumento da viscosidade do muco cervical.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção - após uma dose oral, o **desogestrel** (DSG) é rapidamente absorvido e convertido em etonogestrel (ENG), seu metabólito biologicamente ativo. Em condições de estado de equilíbrio, os picos dos níveis séricos são atingidos 1,8 horas após ingestão do comprimido e a biodisponibilidade absoluta do ENG é de cerca de 70%.

Distribuição - 95,5% a 99% do ENG liga-se a proteínas sérias, predominantemente à albumina e em menor extensão à SHBG. Metabolismo - o DSG é convertido ao metabólito ativo ENG por hidroxilação e desidrogenação e é metabolizado por conjugação em sulfato e glucuronídeo.

Eliminação - o ENG é eliminado com uma meia-vida de aproximadamente 30 horas, sem diferença entre dose múltipla e única. Os níveis de estado de equilíbrio no plasma são atingidos após 4 a 5 dias. A depuração séria após a administração intravenosa (IV) de ENG é de aproximadamente 10 litros por hora. A depuração de ENG e seus metabólitos, como esteroide livre ou conjugados, é feita pela urina e fezes (1,5:1). Em lactantes, o ENG é excretado no leite com uma relação leite/soro de 0,37 a 0,55. Baseado nesses dados e numa ingestão estimada de leite de 150 mL/kg/dia, 0,01 a 0,05 mg de etonogestrel podem ser ingeridos pela criança.

Dados pré-clínicos de segurança

Estudos toxicológicos não revelaram quaisquer efeitos a não ser aqueles devidos às propriedades hormonais do desogestrel.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Anticoncepcionais só de progestagênio não devem ser usados na presença de qualquer das condições relacionadas a seguir.

Se alguma dessas condições ocorrer pela primeira vez durante o uso de **desogestrel**, o produto deve ser descontinuado imediatamente.

- Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres com:
 - hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer dos excipientes.
 - distúrbio tromboembólico venoso ativo.
 - presença ou história de doença hepática grave, enquanto os valores dos testes de função hepática não retornarem ao normal.
 - doença maligna sensível a esteroides sexuais conhecida ou suspeita.
 - sangramento vaginal não diagnosticado.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas ou que suspeitam que possam estar grávidas.

Estudos em animais mostraram que doses muito altas de progestagênios podem causar masculinização de fetos femininos.

Estudos epidemiológicos extensos mostraram que não há um aumento do risco de malformações nas crianças de mães que utilizaram anticoncepcionais orais antes da gravidez, nem efeitos teratogênicos quando os anticoncepcionais orais foram administrados inadvertidamente no início da gestação. Dados de farmacovigilância coletados com vários AHCos contendo desogestrel também não indicam um aumento do risco.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Se quaisquer dos fatores de risco/condições mencionados a seguir estiverem presentes, os benefícios do uso de progestagênios devem ser avaliados individualmente contra possíveis riscos e discutidos com a mulher antes que a mesma decida usar **desogestrel**.

No caso de agravamento, exacerbação ou ocorrência pela primeira vez de quaisquer dessas condições, a mulher deve consultar o seu médico, que deve, então, decidir se o uso de **desogestrel** deverá ser descontinuado.

- O risco de câncer de mama aumenta, em geral, com o aumento da idade. Durante o uso de anticoncepcionais hormonais orais combinados (AHCos), o risco de ter câncer de mama diagnosticado aumenta levemente. Esse aumento de risco desaparece gradualmente em 10 anos após a descontinuação do uso de um anticoncepcional oral e não está relacionado ao tempo de uso, mas a idade da mulher quando utilizava o AHCos. O número esperado de casos diagnosticados por 10.000 mulheres que usam anticoncepcionais hormonais orais combinados (AHCos) (até 10 anos após a descontinuação do tratamento) em relação às que nunca usaram durante o mesmo período foi calculado para os respectivos grupos etários e são apresentados no quadro a seguir.

Faixa etária	Casos esperados em usuárias de AHCos	Casos esperados em não usuárias
16-19 anos	4,5	4
20-24 anos	17,5	16
25-29 anos	48,7	44
30-34 anos	110	100
35-39 anos	180	160
40-44 anos	260	230

010822
29

(Handwritten signatures and initials)

O risco em usuárias de anticoncepcionais só de progestagênio, tais como DESOGESTREL, possivelmente é de magnitude semelhante àquele associado com AHCOS.

Entretanto, para esses anticoncepcionais só de progestagênio, a evidência é menos conclusiva. Comparado ao risco de se ter câncer de mama em algum momento da vida, o aumento do risco associado ao AHCOS é baixo. Os casos de câncer de mama diagnosticados em usuárias de AHCOS tendem a serem menos avançados do que aquelas que não usaram AHCOS. O aumento do risco observado nas usuárias de AHCOS pode ser devido ao diagnóstico precoce, a efeitos biológicos da pílula ou à combinação dos dois.

- Uma vez que o efeito biológico dos progestágenos no câncer hepático não pode ser excluído, deve-se avaliar individualmente a relação risco/benefício na mulher com câncer hepático.
- Quando ocorrerem distúrbios agudos ou crônicos da função hepática, a mulher deve ser encaminhada a um especialista para avaliação e orientação.
- Se durante o uso de **desogestrel** ocorrer hipertensão arterial mantida, ou se um aumento significativo da pressão arterial não responder adequadamente ao tratamento anti-hipertensivo, a descontinuação do uso de **desogestrel** deve ser considerada.

• Investigações epidemiológicas associaram o uso de AHCOS à maior incidência de tromboembolia venosa (TEV, trombose venosa profunda e embolia pulmonar). Embora a relevância clínica desse achado para **desogestrel**, usado como anticoncepcionais na ausência de um componente estrogênico seja desconhecida, **desogestrel** deve ser descontinuado em caso de trombose. A descontinuação de **desogestrel** deve, também, ser considerada em caso de imobilização prolongada devida a cirurgia ou doença. Mulheres com história de distúrbios tromboembólicos devem ser alertadas sobre a possibilidade de recorrência.

• Embora os progestágenos possam apresentar efeito sobre a resistência periférica à insulina e tolerância à glicose, não há evidência da necessidade de alterar o regime terapêutico em diabéticas usando anticoncepcionais só de progestagênio. Entretanto, pacientes diabéticas devem ser cuidadosamente observadas durante os primeiros meses de uso.

- O tratamento com **desogestrel** leva à redução dos níveis séricos de estradiol para um nível correspondente à fase folicular inicial. Até o momento, não se sabe se a redução tem algum efeito clinicamente relevante sobre a densidade óssea.

• A proteção contra gravidez ectópica com anticoncepcionais só de progestagênio tradicionais não é tão boa como aquela com anticoncepcionais orais combinados, que foi associada à ocorrência frequente de ovulações durante o seu uso. Apesar do fato de **desogestrel** inibir a ovulação de modo consistente, a gravidez ectópica deve ser considerada no diagnóstico diferencial se a mulher apresentar amenorreia ou dor abdominal.

- Cloasma pode ocorrer ocasionalmente, especialmente em mulheres com história de cloasma gravídico. Mulheres com tendência a cloasma devem evitar exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto usam **desogestrel**.

• As seguintes condições foram relacionadas na gravidez e durante uso de esteroide sexual, mas uma associação com o uso de progestágenos não foi estabelecida: icterícia e/ou prurido relacionado à colestase; formação de cálculos biliares; porfiria; lúpus eritematoso sistêmico; síndrome urêmica-hemolítica; coriza de Sydenham; herpes gestacional; perda da audição relacionada à otosclerose; angioedema (hereditário).

- **desogestrel** contém lactose (menos de 65 mg) e, por essa razão, não deve ser administrado em pacientes com o raro problema hereditário de intolerância à galactose, à deficiência de lactase Lapp ou à má absorção de glicose-galactose.

Consultas e exames médicos

Antes da prescrição, deve ser conhecida a história clínica e recomenda-se um exame ginecológico completo para excluir a presença de gravidez. Distúrbios menstruais como oligomenorreia e amenorreia, devem ser investigados antes da prescrição. O intervalo entre os exames depende das circunstâncias em cada caso. Se o produto prescrito puder influenciar uma doença manifesta ou latente (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"), os exames de controle devem ser feitos de modo apropriado.

Mesmo quando **desogestrel** é tomado regularmente, podem ocorrer alterações menstruais. Se o sangramento for muito frequente e irregular, deve ser considerado outro método anticoncepcivo. Se os sintomas persistirem, deve ser excluída causa orgânica. O controle da amenorreia durante o tratamento deve ser considerado se os comprimidos não tiverem sido tomados de acordo com as instruções e pode incluir teste de gravidez. O tratamento deve ser descontinuado se ocorrer gravidez. As mulheres devem ser informadas de que **desogestrel** não protege contra HIV (AIDS) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

Redução da eficácia

A eficácia das pílulas só de progestagênio pode ser reduzida no caso de esquecimento de tomar os comprimidos (ver item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Procedimento caso a paciente esqueça de tomar o comprimido"), distúrbios gastrointestinais (ver item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Recomendações em caso de distúrbios gastrointestinais") ou de utilização de medicamentos concomitantes (ver item "6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").

Alterações no padrão de sangramento vaginal

Durante o uso de anticoncepcionais só de progestagênio, pode ocorrer sangramento vaginal mais frequente ou de duração mais longa em algumas mulheres, enquanto em outras o sangramento pode ser esporádico ou totalmente ausente. Essas alterações podem ser uma razão para que a mulher rejeite o método, ou não cumpra a prescrição. O aconselhamento cuidadoso às mulheres que optaram pelo uso de **desogestrel** pode melhorar a aceitação do padrão de sangramento. A avaliação do sangramento vaginal deve ser feita quando necessária e pode incluir exame que afaste malignidade ou gravidez.

Desenvolvimento folicular

Com todos os anticoncepcionais hormonais de baixa dosagem, o desenvolvimento folicular ocorre e, ocasionalmente, o folículo pode continuar a se desenvolver além do tamanho que poderia atingir num ciclo normal. Geralmente, esses folículos aumentados desaparecem espontaneamente. Frequentemente são assintomáticos e, em alguns casos, estão associados a dor abdominal leve. Raramente requerem intervenção cirúrgica.

Lactação

O **desogestrel** não influencia a produção ou qualidade do leite materno (concentrações de proteína, lactose ou gordura). Entretanto, pequenas quantidades de etonogestrel são excretadas no leite. Consequentemente, 0,01 - 0,05 mg/dia de etonogestrel por kg de peso corpóreo por dia podem ser ingeridos pela criança (considerando uma ingestão diária de leite de 150 mL/kg/dia).

Dispõe-se de dados limitados de acompanhamento de longo prazo de crianças cujas mães iniciaram o uso de **desogestrel** durante a 4ª a 8ª semana pós-parto. Os lactentes foram amamentados durante 7 meses e acompanhados até 1,5 ano (n = 32) ou até 2,5 anos de idade (n = 14). A avaliação do crescimento e desenvolvimento físico e psicomotor não indicou nenhuma diferença em comparação com lactentes cujas mães utilizaram dispositivo intrauterino de cobre. Com base nos dados disponíveis, **desogestrel** pode ser administrado durante a lactação. O desenvolvimento e crescimento de lactentes cujas mães usam **desogestrel**, devem, no entanto, ser cuidadosamente observados.

Pacientes idosas

O **desogestrel** é medicamento de uso exclusivo em pacientes em idade reprodutiva. Não se destina a uso em pacientes com idade \geq 60 anos.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

Considerando o perfil farmacodinâmico de **desogestrel** não é previsto que o produto apresente influência sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações entre anticoncepcionais orais e outras drogas podem ocasionar sangramentos inesperados e/ou falha na anticoncepção. As interações a seguir foram relatadas na literatura (principalmente com anticoncepcionais combinados, mas ocasionalmente também com anticoncepcionais só de progestagênio).

Metabolismo hepático: podem ocorrer interações com fármacos indutores de enzimas microsomais, resultando em aumento da depuração dos hormônios sexuais, tais como, hidantoínas (por ex., fenitoína), barbituratos (por ex., fenobarbital), primidona, carbamazepina, rifampicina, e possivelmente também interações com oxcarbazepina, rifabulina, topramato, felbamato, ritonavir, nelfinavir, griseofulvina e produtos fitoterápicos contendo *Hypericum perforatum* (erva de São João ou St. John's wort).

Mulheres em tratamento com quaisquer dos fármacos acima mencionados devem temporariamente, usar um método de barreira em adição ao **desogestrel**, ou optar por outro método anticoncepcivo. O método de barreira deve ser utilizado durante o tempo de administração concomitante da droga e por 28 dias após sua descontinuação. Para mulheres em tratamento prolongado com indutores enzimáticos hepáticos, deve ser considerado o uso de um método anticoncepcivo não hormonal.

Durante o tratamento com carvão medicinal, a absorção do esteroide do comprimido pode ser reduzida e assim, também, a eficácia anticoncepciva. Nessas circunstâncias, as orientações devem ser iguais àquelas para esquecimento da ingestão de comprimidos (ver item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Procedimento caso a paciente esqueça de tomar os comprimidos").

Anticoncepcionais hormonais podem interferir no metabolismo de outras substâncias. Consequentemente, as concentrações plasmáticas e tissulares podem tanto aumentar (por ex., ciclosporina) quanto diminuir. Obs.: deve-se consultar a bula de medicamentos administrados concomitantemente para identificar potenciais interações.

Testes laboratoriais

Dados obtidos com AHCOS mostraram que os esteróides anticoncepcionais podem influenciar os resultados de certos testes laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos hepáticos, tireoide, função adrenal e renal, níveis séricos de proteínas (transportadoras), por exemplo, globulina transportadora de corticosteróides, e frações de lipídeo/lipoproteína, parâmetros do metabolismo de carboidratos e parâmetros da coagulação e **desogestrel** - VPS/05

fibrinolise. As alterações geralmente permanecem dentro dos limites de normalidade. Não se sabe em que extensão isso também se aplica aos anticoncepcionais só de progestagênio.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

O desogestrel é um comprimido revestido, circular, branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos devem ser tomados oralmente diariamente com um pouco de líquido, preferencialmente no mesmo horário, na ordem indicada pelas setas impressas na cartela. Deve-se tomar um comprimido ao dia durante 28 dias consecutivos. Cada cartela subsequente deve ser iniciada imediatamente após o término da anterior.

Como iniciar o uso de desogestrel

- Sem ter utilizado nenhum anticoncepcional hormonal (no último mês)
- Tomar o comprimido no 1º dia do ciclo menstrual natural (isto é, no primeiro dia da menstruação). Também é permitido iniciar entre o 2º e o 5º dia, mas durante o primeiro ciclo, recomenda-se utilizar também um método de barreira nos primeiros 7 dias de tratamento.
- Troca de um anticoncepcional hormonal combinado [anticoncepcional hormonal oral combinado (AHC0), anel ou adesivo transdérmico].

A mulher deve iniciar desogestrel, preferencialmente, no dia seguinte da tomada do último comprimido ativo (último comprimido com a substância ativa), ou no dia de retirada do anel ou do adesivo. Nesses casos, não é necessária a utilização de um anticoncepcional adicional.

A mulher também pode iniciar, no mais tardar, no dia que procede ao período sem tomar os comprimidos, ou sem adesivo, ou sem o anel, ou no intervalo do placebo do anticoncepcional hormonal combinado anterior, mas, durante os primeiros 7 dias de uso do desogestrel, deve ser recomendado o uso de um método anticoncepcional adicional.

- Troca de um medicamento só de progestagênio (minipílula, injeção, implante ou sistema intrauterino que libera progestagênio - SIU).

A mulher pode trocar a minipílula por desogestrel em qualquer dia. No caso de implante ou SIU a troca deve ser feita no dia da retirada deste e, no caso de medicamento injetável, no dia em que seria administrada a próxima injeção. Nesses casos, não é necessária a utilização de um método anticoncepcional adicional.

- Após aborto no primeiro trimestre de gestação
- Após aborto no primeiro trimestre de gestação, recomenda-se iniciar imediatamente. Nesse caso, não há necessidade da utilização de um método anticoncepcional adicional.

Para lactantes, ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Lactação".

A mulher deve ser orientada a iniciar desogestrel nos dias 21 a 28 após o parto ou aborto no segundo trimestre de gestação. Quando iniciar depois desse período, a mulher deve ser orientada a utilizar também um método de barreira durante os primeiros 7 dias de tratamento para evitar a gravidez. No entanto, se a mulher já tiver tido alguma relação sexual antes de iniciar o tratamento, deve-se afastar a possibilidade de gravidez antes de iniciar o desogestrel, ou então, esperar que ocorra a primeira menstruação para se iniciar o tratamento anticoncepcional.

Procedimento caso a paciente se esqueça de tomar o comprimido

A proteção anticoncepciva pode ser reduzida se houver um intervalo maior que 36 horas entre dois comprimidos. Se a mulher estiver menos de 12 horas atrasada para tomar qualquer comprimido, o esquecido deve ser tomado assim que lembrado e o próximo comprimido deve ser tomado no horário habitual. Caso a mulher esteja atrasada mais de 12 horas, deverá seguir a orientação anterior e também utilizar um método anticoncepcional adicional durante os próximos 7 dias. Caso sejam esquecidos comprimidos na primeira semana de uso de desogestrel e a mulher tiver tido relações sexuais na semana anterior ao esquecimento, deve ser considerada a possibilidade de gravidez.

Recomendações em caso de distúrbios gastrointestinais

Caso ocorram distúrbios gastrointestinais graves, a absorção pode não ser completa, sendo necessárias medidas anticoncepcionais adicionais. Se ocorrerem vômitos 3-4 horas após a administração dos comprimidos, a absorção pode não ser completa. Nesse caso, aconselha-se seguir as recomendações relativas a comprimidos esquecidos discutidas anteriormente (ver item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR" - Procedimento caso a paciente esqueça de tomar o comprimido"). Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comumente relatadas nos estudos clínicos com desogestrel (> 2,5%) foram sangramento irregular, acne, alterações de humor, dor nas mamas, náusea e aumento de peso. As reações adversas mencionadas a seguir foram consideradas pelos pesquisadores como tendo uma relação estabelecida, provável ou possível com o tratamento.

Classe de Órgãos e Sistema (MedDRA)*	Frequência das reações adversas		
	Comum ≥ 1/100	Incomum ≥ 1/1000 e < 1/100	Rara < 1/1000
Infeções e infestações		infecção vaginal	
Distúrbios psiquiátricos	alteração de humor, diminuição do libido		
Distúrbios do sistema nervoso	cefaleia		
Distúrbios dos olhos		intolerância a lentes de contato	
Distúrbios gastrointestinais	náusea	vômitos	
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	acne	alopecia	exantema, urticária, eritema nodoso
Distúrbios do sistema reprodutor e distúrbios mamários	dor nas mamas, menstruação irregular, amenorreia	dismenorreia, cistos ovarianos	
Distúrbios gerais e condições no local de administração		fadiga	
Investigações	aumento de peso		

* MedDRA versão 9.0.

Foram relatadas secreções mamárias e, raramente, gestações ectópicas com o uso de desogestrel durante a farmacovigilância pós-comercialização (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"). Em mulheres utilizando anticoncepcionais orais (combinados) foram relatados alguns efeitos indesejáveis (graves). Esses incluem distúrbios tromboembólicos venosos e arteriais, tumores dependentes de hormônio (por ex., câncer de mama) e cloasma, alguns dos quais são discutidos no item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES".

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

10. SUPERDOSE

Não há relatos de reações adversas graves em decorrência de superdose. Nessa situação, os sintomas que podem ocorrer são: náuseas, vômitos e, em meninas e adolescentes, discreto sangramento vaginal. Não há antídotos e o tratamento deve ser sintomático.

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

478010
29

[Handwritten signatures and initials]

010825
B



INDICADORES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS - 1.0047.0517
Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher
CRF-PR nº 17.379

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 20/07/2017.

Registrado, Fabricado e Embalado por:
Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.
Rod. Celso Garcia Cid (PR - 445), Km 87, Cambé - PR
CNPJ: 61.286.647/0001-16 - Indústria Brasileira

Ou

Embalado por:
Bisfarm Indústria Farmacêutica Ltda.
Diedema - São Paulo



DESTINAÇÃO INSTITUCIONAL

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

desigistred - VPSHS

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

desogestrel

"Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999".

APRESENTAÇÕES

desogestrel 0,075 mg. Embalagem contendo 84 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 0,075 mg contém:

desogestrel 0,075 mg

excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido

(lactose monoidratada, amido, povidona K30, ácido esteárico, razealfatoferol, dióxido de silício, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, polissorbato 80).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Anticoncepção.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo durante 2 ciclos, utilizando a definição de ovulação como um nível de progesterona acima de 16 nmol/L durante 5 dias consecutivos, a incidência de ovulação encontrada foi de 1% (1/103) (IC95% de 0,02% - 5,29%) no grupo com intenção de tratar (ITT) (usuária e falhas de método). A inibição da ovulação foi atingida a partir do primeiro ciclo de uso. Nesse estudo, quando **desogestrel** foi descontinuado após 2 ciclos (56 dias consecutivos), a ovulação ocorreu em média após 17 dias (variação de 7 a 30 dias). Em um ensaio comparativo de eficácia (que permitiu um tempo máximo de 3 horas para pílulas esquecidas), o índice de Pearl total na população com intenção de tratar (ITT) para **desogestrel** foi de 0,4 (IC95% de 0,09 - 1,20), comparado a 1,6 (IC95% de 0,42 - 3,96) para 30 mcg de levonorgestrel.

O índice de Pearl para **desogestrel** é comparável àquele historicamente encontrado para os anticoncepcionais orais combinados em populações usando anticoncepcionais orais em geral. O tratamento com **desogestrel** leva a uma redução do nível de estradiol a níveis correspondentes aos da fase folicular inicial. Não foram observados efeitos clinicamente relevantes no metabolismo de carboidratos, metabolismo lipídico e hemostasia.

Referências bibliográficas:

- Korver T, Klippingh C, Heger-Mahn C, Duijkersb L, van Ostad G, Diebena T. Maintenance of ovulation inhibition with the 75-µg desogestrel-only contraceptive pill (Cerazette®) after scheduled 12-h delays in tablet intake. *Contraception*, 2005; 71: 8 - 13.
- Collaborative Study Group - Desogestrel-containing Progestogen-only Pill. A double-blind study comparing the contraceptive efficacy, acceptability and safety of two progestogen-only pills containing desogestrel 75 µg/day or levonorgestrel 30 µg/day. *Eur. J. Contracept. Repr. Health Care*, 1998; 3: 169-178.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: anticoncepcionais hormonais de uso sistêmico, código ATC: G03A C09. **Desogestrel** é uma pílula só de progestágeno, que contém o progestágeno **desogestrel**. Como outras pílulas só de progestágeno, **desogestrel** é mais adequado para uso durante a amamentação e para mulheres que não podem ou não querem usar estrogênios. Ao contrário das pílulas só de progestágeno tradicionais, o principal efeito anticoncepcivo de **desogestrel** é a inibição da ovulação. Outros efeitos incluem aumento da viscosidade do muco cervical.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção - após uma dose oral, o **desogestrel** (DSG) é rapidamente absorvido e convertido em etonogestrel (ENG), seu metabólito biologicamente ativo. Em condições de estado de equilíbrio, os picos dos níveis séricos são atingidos 1,8 horas após ingestão do comprimido e a biodisponibilidade absoluta do ENG é de cerca de 70%.

Distribuição - 95,5% a 99% do ENG ligase a proteínas séricas, predominantemente à albumina e em menor extensão à SHBG. Metabolismo - o DSG é convertido ao metabólito ativo ENG por hidroxilação e desidrogenação e é metabolizado por conjugação com sulfato e glicuronídeo.

Eliminação - o ENG é eliminado com uma meia-vida de aproximadamente 30 horas, sem diferença entre dose múltipla e única. Os níveis de estado de equilíbrio no plasma são atingidos após 4 a 5 dias. A depuração sérica após a administração intravenosa (IV) de ENG é de aproximadamente 10 litros por hora. A excreção de ENG e seus metabólitos, como esteroide livre ou conjugados, é feita pela urina e fezes (1:5:1). Em lactantes, o ENG é excretado no leite com uma relação leite/soro de 0,37 a 0,55. Baseado nesses dados e numa ingestão estimada de leite de 150 mL/kg/dia, 0,01 a 0,05 mcg de etonogestrel podem ser ingeridos pela criança.

Dados pré-clínicos de segurança

Estudos toxicológicos não revelaram quaisquer efeitos a não ser aqueles devidos às propriedades hormonais do desogestrel.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Anticoncepcionais só de progestágeno não devem ser usados na presença de qualquer das condições relacionadas a seguir.

Se alguma dessas condições ocorrer pela primeira vez durante o uso de **desogestrel**, o produto deve ser descontinuado imediatamente.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres com:

- hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer dos excipientes.
- distúrbio tromboembólico venoso ativo.
- presença ou história de doença hepática grave, enquanto os valores dos testes de função hepática não retornarem ao normal.
- doença maligna sensível a esteróides sexuais conhecida ou suspeita.
- sangramento vaginal não diagnosticado.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas ou que suspeitam que possam estar grávidas.

Estudos em animais mostraram que doses muito altas de progestágenos podem causar masculinização de fetos femininos.

Estudos epidemiológicos extensos mostraram que não há um aumento do risco de malformações nas crianças de mães que utilizaram anticoncepcionais orais antes da gravidez, nem efeitos teratogênicos quando os anticoncepcionais orais foram administrados inadvertidamente no início da gestação. Dados de farmacovigilância coletados com vários AHCos contendo desogestrel também não indicam um aumento do risco.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Se quaisquer dos fatores de risco/condições mencionados a seguir estiverem presentes, os benefícios do uso de progestágenos devem ser avaliados individualmente contra possíveis riscos e discutidos com a mulher antes que a mesma decida usar **desogestrel**.

No caso de agravamento, exacerbação ou ocorrência pela primeira vez de quaisquer dessas condições, a mulher deve contatar o seu médico, que deve, então, decidir se o uso de **desogestrel** deverá ser descontinuado.

- O risco de câncer de mama aumenta, em geral, com o aumento da idade. Durante o uso de anticoncepcionais hormonais orais combinados (AHCos), o risco de ter câncer de mama diagnosticado aumenta levemente. Esse aumento de risco desaparece gradualmente em 10 anos após a descontinuação do uso de um anticoncepcional oral e não está relacionado ao tempo de uso, mas à idade da mulher quando utilizava o AHCos. O número esperado de casos diagnosticados por 10.000 mulheres que usam anticoncepcionais hormonais orais combinados (AHCos) (até 10 anos após a descontinuação do tratamento) em relação às que nunca usaram durante o mesmo período foi calculado para os respectivos grupos etários e são apresentados no quadro a seguir.

Faixa etária	Casos esperados em usuárias de AHCos	Casos esperados em não usuárias
16-19 anos	4,5	4
20-24 anos	17,5	16
25-29 anos	48,7	44
30-34 anos	110	100
35-39 anos	180	160
40-44 anos	260	230

[Handwritten signatures and initials]

O risco em usuárias de anticoncepcionais só de progestagênio, tais como **DESOGESTREL**, possivelmente é de magnitude semelhante àquele associado com AHCs.

Entretanto, para esses anticoncepcionais só de progestagênio, a evidência é menos conclusiva. Comparado ao risco de se ter câncer de mama em algum momento da vida, o aumento do risco associado ao AHC é baixo. Os casos de câncer de mama diagnosticados em usuárias de AHCs tendem a serem menos avançados do que aquelas que não usaram AHCs. O aumento do risco observado nas usuárias de AHC pode ser devido ao diagnóstico precoce, a efeitos biológicos da pílula ou à combinação dos dois.

• Uma vez que o efeito biológico dos progestágenos no câncer hepático não pode ser excluído, deve-se avaliar individualmente a relação risco/benefício na mulher com câncer hepático.

• Quando ocorrerem distúrbios agudos ou crônicos da função hepática, a mulher deve ser encaminhada a um especialista para avaliação e orientação.

• Se durante o uso de **desogestrel** ocorrer hipertensão arterial manifestada, ou se um aumento significativo da pressão arterial não responder adequadamente ao tratamento anti-hipertensivo, a descontinuação do uso de **desogestrel** deve ser considerada.

• Investigações epidemiológicas associaram o uso de AHC a maior incidência de tromboembolia venosa (TEV, trombose venosa profunda e embolia pulmonar). Embora a relevância clínica seja achado para **desogestrel**, usado como anticoncepcional na ausência de um componente estrogênico seja desconhecida, **desogestrel** deve ser descontinuado em caso de trombose. A descontinuação de **desogestrel** deve, também, ser considerada em caso de imobilização prolongada devida a cirurgia ou doença. Mulheres com história de distúrbios tromboembólicos devem ser alertadas sobre a possibilidade de recorrência.

• Embora os progestágenos possam apresentar efeito sobre a resistência periférica à insulina e tolerância à glicose, não há evidência da necessidade de alterar o regime terapêutico em diabéticas usando anticoncepcionais só de progestagênio. Entretanto, pacientes diabéticas devem ser cuidadosamente observadas durante os primeiros meses de uso.

• O tratamento com **desogestrel** leva à redução dos níveis séricos de estradiol para um nível correspondente à fase folicular inicial. Até o momento, não se sabe se a redução tem algum efeito clinicamente relevante sobre a densidade óssea.

• A proteção contra gravidez ectópica com anticoncepcionais só de progestagênio tradicionais não é tão boa como aquela com anticoncepcionais orais combinados, que foi associada à ocorrência frequente de ovulações durante o seu uso. Apesar do fato de **desogestrel** inibir a ovulação de modo consistente, a gravidez ectópica deve ser considerada no diagnóstico diferencial se a mulher apresentar amenorreia ou dor abdominal.

• Cloasma pode ocorrer ocasionalmente, especialmente em mulheres com história de cloasma gravídico. Mulheres com tendência a cloasma devem evitar exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto usarem **desogestrel**.

• As seguintes condições foram relatadas na gravidez e durante uso de esteroide sexual, mas uma associação com o uso de progestágenos não foi estabelecida: icterícia e/ou prurido relacionado à colestase; formação de cálculos biliares; porfiria; lúpus eritematoso sistêmico; síndrome urêmica-hemolítica; coréia de Sydenham; herpes gestacional; perda da audição relacionada à otosclerose; angioedema (hereditário).

• **desogestrel** contém lactose (menos de 65 mg) e, por essa razão, não deve ser administrado em pacientes com o raro problema hereditário de intolerância à galactose, à deficiência de lactase Lapp ou à má absorção de glicose-galactose.

Consultas e exames médicos

Antes da prescrição, deve ser conhecida a história clínica e recomenda-se um exame ginecológico completo para excluir a presença de gravidez. Distúrbios menstruais como oligomenorreia e amenorreia, devem ser investigados antes da prescrição. O intervalo entre os exames depende das circunstâncias em cada caso. Se o produto prescrito puder influenciar uma doença manifesta ou latente (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"), os exames de controle devem ser feitos de modo apropriado.

Mesmo quando **desogestrel** é tomado regularmente, podem ocorrer alterações menstruais. Se o sangramento for muito frequente e irregular, deve ser considerado outro método anticoncepcivo. Se os sintomas persistirem, deve ser excluída causa orgânica. O controle da amenorreia durante o tratamento deve ser considerado se os comprimidos não tiverem sido tomados de acordo com as instruções e pode incluir teste de gravidez. O tratamento deve ser descontinuado se ocorrer gravidez. As mulheres devem ser informadas de que **desogestrel** não protege contra HIV (AIDS) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

Redução da eficácia

A eficácia das pílulas só de progestagênio pode ser reduzida no caso de esquecimento de tomar os comprimidos (ver item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Procedimento caso a paciente esqueça de tomar o comprimido"), distúrbios gastrointestinais (ver item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Recomendações em caso de distúrbios gastrointestinais") ou de utilização de medicamentos concomitantes (ver item "6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").

Alterações no padrão de sangramento vaginal

Durante o uso de anticoncepcionais só de progestagênio, pode ocorrer sangramento vaginal mais frequente ou de duração mais longa em algumas mulheres, enquanto em outras o sangramento pode ser esporádico ou totalmente ausente. Essas alterações podem ser uma razão para que a mulher rejeite o método, ou não cumpra a prescrição. O aconselhamento cuidadoso às mulheres que optaram pelo uso de **desogestrel** pode melhorar a aceitação do padrão de sangramento. A avaliação do sangramento vaginal deve ser feita quando necessária e pode incluir exame que afaste malignidade ou gravidez.

Desenvolvimento folicular

Com todos os anticoncepcionais hormonais de baixa dosagem, o desenvolvimento folicular ocorre e, ocasionalmente, o folículo pode continuar a se desenvolver além do tamanho que poderia atingir num ciclo normal. Geralmente, esses folículos aumentados desaparecem espontaneamente. Frequentemente são assintomáticos e, em alguns casos, estão associados a dor abdominal leve. Raramente requerem intervenção cirúrgica.

Lactação

O **desogestrel** não influencia a produção ou qualidade do leite materno (concentrações de proteína, lactose ou gordura). Entretanto, pequenas quantidades de etonogestrel são excretadas no leite. Consequentemente, 0,01 - 0,05 mg/dia de etonogestrel por kg de peso corpóreo por dia podem ser ingeridos pela criança (considerando uma ingestão diária de leite de 150 mL/kg/dia).

Dispõe-se de dados limitados de acompanhamento de longo prazo de crianças cujas mães iniciaram o uso de **Desogestrel** durante a 4ª a 3ª semana pós-parto. Os lactentes foram amamentados durante 7 meses e acompanhados até 1,5 ano (n = 32) ou até 2,5 anos de idade (n = 14). A avaliação do crescimento e desenvolvimento físico e psicomotor não indicou nenhuma diferença em comparação com lactentes cujas mães utilizaram dispositivo intrauterino de cobre. Com base nos dados disponíveis, **desogestrel** pode ser administrado durante a lactação. O desenvolvimento e crescimento de lactentes cujas mães usam **desogestrel**, devem, no entanto, ser cuidadosamente observados.

Pacientes idosas

O **desogestrel** é medicamento de uso exclusivo em pacientes em idade reprodutiva. Não se destina a uso em pacientes com idade \geq 60 anos.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

Considerando o perfil farmacodinâmico de **desogestrel** não é previsto que o produto apresente influência sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações entre anticoncepcionais orais e outras drogas podem ocasionar sangramentos inesperados e/ou falha na anticoncepção. As interações a seguir foram relatadas na literatura (principalmente com anticoncepcionais combinados, mas ocasionalmente também com anticoncepcionais só de progestagênio).

Metabolismo hepático: podem ocorrer interações com fármacos indutores de enzimas microsossiais, resultando em aumento da depuração dos hormônios sexuais, tais como, hidantoínas (por ex., fenitoína), barbitúricos (por ex., fenobarbital), primidona, carbamazepina, rifampicina, e possivelmente também interações com oxcarbazepina, rifabulina, topiramato, felbamato, ritonavir, nefinavir, griseofulvina e produtos fitoterápicos contendo *Hypericum perforatum* (erva de São João ou St. John's wort).

Mulheres em tratamento com quaisquer dos fármacos acima mencionados devem temporariamente, usar um método de barreira em adição ao **desogestrel**, ou optar por outro método anticoncepcivo. O método de barreira deve ser utilizado durante o tempo de administração concomitante da droga e por 28 dias após sua descontinuação. Para mulheres em tratamento prolongado com indutores enzimáticos hepáticos, deve ser considerado o uso de um método anticoncepcivo não hormonal.

Durante o tratamento com carvão medicinal, a absorção do esteroide do comprimido pode ser reduzida e assim, também, a eficácia anticoncepciva. Nessas circunstâncias, as orientações devem ser iguais àquelas para esquecimento da ingestão de comprimidos (ver item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Procedimento caso a paciente esqueça de tomar os comprimidos").

Anticoncepcionais hormonais podem interferir no metabolismo de outras substâncias. Consequentemente, as concentrações plasmáticas e tissulares podem tanto aumentar (por ex., ciclosporina) quanto diminuir. Obs.: deve-se consultar a bula de medicamentos administrados concomitantemente para identificar potenciais interações.

Testes laboratoriais

Dados obtidos com AHCs mostram que os esteróides anticoncepcionais podem influenciar os resultados de certos testes laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos hepáticos, tireoide, função adrenal e renal, níveis séricos de proteínas (transportadoras), por exemplo, globulina transportadora de corticosteróides e frações de lipíde/hipoproteína, parâmetros do metabolismo de carboidratos e parâmetros de **desogestrel** - VPS05

fibrólise. As alterações geralmente permanecem dentro dos limites de normalidade. Não se sabe em que extensão isso também se aplica aos anticoncepcionais só de progestagênio.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

O desogestrel é um comprimido revestido, citrular, branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Tudo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos devem ser tomados oralmente diariamente com um pouco de líquido, preferencialmente no mesmo horário, na ordem indicada pelas setas impressas na cartela. Deve-se tomar um comprimido ao dia durante 28 dias consecutivos. Cada cartela subsequente deve ser iniciada imediatamente após o término da anterior.

Como iniciar o uso de desogestrel

- Sem ter utilizado nenhum anticoncepcional hormonal (no último mês)
- Tomar o comprimido no 1º dia do ciclo menstrual natural (isto é, no primeiro dia da menstruação). Também é permitido iniciar entre o 2º e o 5º dia, mas durante o primeiro ciclo, recomenda-se utilizar também um método de barreira nos primeiros 7 dias de tratamento.
- Troca de um anticoncepcional hormonal combinado [anticoncepcional hormonal oral combinado (AHC0), anel ou adesivo transdérmico].
A mulher deve iniciar desogestrel, preferencialmente, no dia seguinte da tomada do último comprimido ativo (último comprimido com a substância ativa), ou no dia de retirada do anel ou do adesivo. Nesses casos, não é necessária a utilização de um anticoncepcional adicional.
- A mulher também pode iniciar, no mês seguinte, no dia que procede ao período sem tomar os comprimidos, ou sem adesivo, ou sem o anel, ou no intervalo do placebo do anticoncepcional hormonal combinado anterior, mas, durante os primeiros 7 dias de uso do desogestrel, deve ser recomendado o uso de um método anticoncepcional adicional.
- Troca de um medicamento só de progestagênio (minipílula, injeção, implante ou sistema intrauterino que libera progestagênio - SIU).
A mulher pode trocar a minipílula por desogestrel em qualquer dia. No caso de implante ou SIU a troca deve ser feita no dia da retirada deste e, no caso de medicamento injetável, no dia em que seria administrada a próxima injeção. Nesses casos, não é necessária a utilização de um método anticoncepcional adicional.
- Após aborto no primeiro trimestre de gestação, recomenda-se iniciar imediatamente. Nesse caso, não há necessidade da utilização de um método anticoncepcional adicional.
- Após o parto ou pós-aborto no segundo trimestre de gestação
Para lactantes, ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Lactação".
A mulher deve ser orientada a iniciar desogestrel nos dias 21 a 28 após o parto ou aborto no segundo trimestre de gestação. Quando iniciar depois desse período, a mulher deve ser orientada a utilizar também um método de barreira durante os primeiros 7 dias de tratamento para evitar a gravidez. No entanto, se a mulher já tiver tido alguma relação sexual antes de iniciar o tratamento, deve-se atentar a possibilidade de gravidez antes de iniciar o desogestrel, ou então, esperar que ocorra a primeira menstruação para se iniciar o tratamento anticoncepcional.

Procedimento caso a paciente se esqueça de tomar o comprimido
A proteção anticoncepcional pode ser reduzida se houver um intervalo maior que 36 horas entre dois comprimidos. Se a mulher estiver menos de 12 horas atrasada para tomar qualquer comprimido, o esquecido deve ser tomado assim que lembrado e o próximo comprimido deve ser tomado no horário habitual. Caso a mulher esteja atrasada mais de 12 horas, deverá seguir a orientação anterior e também utilizar um método anticoncepcional adicional durante os próximos 7 dias. Caso sejam esquecidos comprimidos na primeira semana de uso de desogestrel e a mulher tiver tido relações sexuais na semana anterior ao esquecimento, deve ser considerada a possibilidade de gravidez.

Recomendações em caso de distúrbios gastrintestinais

Caso ocorram distúrbios gastrintestinais graves, a absorção pode não ser completa, sendo necessários desogestrel - VPS05

medidas anticoncepcionais adicionais. Se ocorrerem vômitos 3-4 horas após a administração dos comprimidos, a absorção pode não ser completa. Nesse caso, aconselha-se seguir as recomendações relativas a comprimidos esquecidos discutidas anteriormente (ver item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR" - Procedimento caso a paciente esqueça de tomar o comprimido"). Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comumente relatadas nos estudos clínicos com desogestrel (> 2,5%) foram sangramento irregular, acne, alterações de humor, dor nas mamas, náusea e aumento de peso. As reações adversas mencionadas a seguir foram consideradas pelos pesquisadores como tendo uma relação estabelecida, provável ou possível com o tratamento.

Classe de Órgãos e Sistema (MedDRA)*	Frequência das reações adversas		
	Comum ≥ 1/100	Incomum ≥ 1/1000 e < 1/100	
Infecções e infestações		Rara < 1/1000	
Distúrbios psiquiátricos	alteração de humor, diminuição da libido	infecção vaginal	
Distúrbios do sistema nervoso	cefaleia		
Distúrbios dos olhos		intolerância a lentes de contato	
Distúrbios gastrintestinais	náusea	vômitos	
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	acne	alopecia	exantema, urticária, eritema nodoso
Distúrbios do sistema reprodutor e distúrbios mamários	dor nas mamas, menstruação irregular, amenorreia	dismenorreia, cistos ovarianos	
Distúrbios gerais e condições no local de administração		fadiga	
Investigações	aumento de peso		

* MedDRA versão 9.0.

Foram relatadas secreções mamárias e, raramente, gestações ectópicas com o uso de desogestrel durante a farmacovigilância pós-comercialização (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"). Em mulheres utilizando anticoncepcionais orais (combinados) foram relatados alguns efeitos indesejáveis (graves). Esses incluem distúrbios tromboembólicos venosos e arteriais, tumores dependentes de hormônio (por ex., câncer de mama) e cloasma, alguns dos quais são discutidos no item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES".

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

10. SUPERDOSE

Não há relatos de reações adversas graves em decorrência de superdose. Nessa situação, os sintomas que podem ocorrer são: náuseas, vômitos e, em meninas e adolescentes, discreto sangramento vaginal. Não há antídotos e o tratamento deve ser sintomático.

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

[Handwritten signatures and initials]



a Novartis company

10) DIZERES LEGAIS

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO**

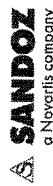
Reg. MS - I.0047.0517
Farm. Resp.: Claudia Larissa S. Montanher
CRF-PR nº 17.379

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 20/07/2017.

Registrado, Fabricado e Embalado por:
Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.
Rod. Celso Garcia Cid (PR - 445), Km 87, Cambé - PR
CNPJ: 61.286.647/0001-16 - Indústria Brasileira

Ou

Embalado por:
Bisfarm Indústria Farmacêutica Ltda.
Diadema - São Paulo



a Novartis company



1800-400192



a Novartis company

Histórico de A Iteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados de pré-Registro/notificação que altera bula			Dados das alterações de bula			
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Ítem de bula	Versões (NP/VP)	Apresentações relacionadas
07/08/2013	0649398130	Inclusão inicial de texto de bula - RDC 6012	07/08/2013	0649398130	Inclusão inicial de texto de bula - RDC 6012	07/08/2013	Versão inicial	VPS03	0,075 mg comprimidos revestidos
17/08/2014	048111149	Notificação de alteração de texto de bula - RDC 6012	17/08/2014	048111149	Notificação de alteração de texto de bula - RDC 6012	17/08/2014	Dizeres legais	VPS02	0,075 mg comprimidos revestidos
02/10/2015	087875151	Notificação de alteração de texto de bula - RDC 6012	02/10/2015	087875151	Notificação de alteração de texto de bula - RDC 6012	02/10/2015	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS03	0,075 mg comprimidos revestidos
03/09/2016	189234163	Notificação de alteração de texto de bula - RDC 6012	03/09/2016	189234163	Notificação de alteração de texto de bula - RDC 6012	03/09/2016	Apresentações	VPS04	0,075 mg comprimidos revestidos
02/10/2017	2065649177	Notificação de alteração de texto de bula - RDC 6012	02/10/2017	2065649177	Notificação de alteração de texto de bula - RDC 6012	02/10/2017	4. Como deve ser utilizado antes de usar este medicamento. Dizeres Legais	VPS05	0,075 mg comprimidos revestidos
17/08/2018	-	Notificação de alteração de texto de bula - RDC 6012	17/08/2018	-	Notificação de alteração de texto de bula - RDC 6012	17/08/2018	Dizeres Legais (Destinação Institucional)	VPS05	0,075 mg comprimidos revestidos

010829

disseminat - VPS05

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

301

010830
eg



Acetazona[®] dexametasona

S@C[®]
0800 9795040
gsantia@laboratoriofzsbrel.com.br

PARTE I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Formas farmacêuticas e via de administração: Elixir. Uso Oral.

APRESENTAÇÕES: Uso adulto e pediátrico. Elixir 0,1 mg/ml. Cartucho com 1 frasco plástico âmbar 120 mL + copo medidor/ Caixa com 60 frascos plásticos âmbar 120 mL + copo medidor (Embalagem Hospitalar)/ Caixa com 40 frascos plásticos âmbar 120 mL + copo medidor (Embalagem Hospitalar). **Composição:** Cada ml de Acetazona elixir contém 0,1 mg de Dexametasona base. Excipientes: sorbitol, ácido benzóico, sacarina sódica, álcool etílico 96° GL, aroma artificial de morango, corante vermelho bordaux, fosfato de sódio dibásico e água deionizada

PARTE II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Acetazona[®] elixir é um glicocorticóide sintético usado principalmente por seus potentes efeitos anti-inflamatórios. Embora sua atividade anti-inflamatória seja acentuada, mesmo com doses baixas, seu efeito no metabolismo eletrolítico é leve. Acetazona[®] elixir é usado principalmente em afecções alérgicas e inflamatórias e outras doenças que respondem aos glicocorticóides.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

Acetazona[®] elixir é indicado no tratamento de sintomas de vários tipos de doenças, incluindo distúrbios reumáticos/artríticos, cutâneos, oculares, glandulares, pulmonares, sanguíneos e gastrointestinais.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

CONTRA-INDICAÇÕES: Acetazona[®] elixir é contra-indicado nos casos de infecções fúngicas sistêmicas, hipersensibilidade a sulfitos ou a qualquer outro componente do medicamento e administração de vacinas de vírus vivo. **ADVERTÊNCIAS:** Gravidez: Pelo fato de não se terem realizado estudos de reprodução humana com os corticosteróides, o uso destas substâncias na gravidez ou em mulheres em idade fértil requer que os benefícios previstos sejam confrontados com os possíveis riscos para a mãe e o embrião ou feto. Crianças nascidas de mães que durante a gravidez tenham recebido doses substanciais de corticosteróides devem ser cuidadosamente observadas quanto a sinais de hipoadrenalismo.

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

Amamentação: Os corticosteróides aparecem no leite materno e podem inibir o crescimento, interferir na produção endógena de corticosteróides ou causar outros efeitos indesejáveis. Mães que utilizam doses farmacológicas de corticosteróides devem ser advertidas no sentido de não amamentarem.

ACETAZONA[®] ELIXIR NÃO DEVE SER USADO DURANTE A AMAMENTAÇÃO, EXCETO SOB ORIENTAÇÃO MÉDICA.

Crianças: O crescimento e o desenvolvimento de recém-nascidos e crianças podem ser afetados pelo tratamento com Acetazona[®] elixir. O pediatra deve observar cuidadosamente a criança. **MEDICAMENTOS IMUNOSSUPRESSORES PODEM ATIVAR FOCOS PRIMÁRIOS DE TUBERCULOSE. OS MÉDICOS QUE ACOMPANHAM PACIENTES SOB IMUNOSSUPRESSÃO DEVEM ESTAR ALERTAS QUANTO À POSSIBILIDADE DE SURTIÇÃO DE DOENÇA ATIVA, TOMANDO, ASSIM, TODOS OS CUIDADOS PARA O DIAGNÓSTICO PRECOZE E TRATAMENTO.**

PRECAUÇÕES: Os riscos de uso por via de administração não-recomendada são: a não-obtenção do efeito desejado e ocorrência de reações adversas.

- O que devo contar a meu médico antes de tomar Acetazona[®] elixir?

Informe ao seu médico sobre qualquer problema médico que esteja apresentando como insuficiência cardíaca, níveis elevados de açúcar no sangue (diabetes), pressão alta (hipertensão), úlceras ou outros problemas digestivos, tuberculose e sobre quaisquer tipos de alergias. Informe seu médico também se já apresentou ou não doenças infecciosas comuns como sarampo e catapora, e os vários tipos de vacinas que já tenha tomado.

- O produto afeta a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas?

Alguns efeitos adversos relatados com o uso de Acetazona[®] elixir podem afetar a capacidade de alguns pacientes de conduzir veículos ou operar máquinas (vide item "Quais os males que este medicamento pode causar?").

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Acetazona[®] elixir pode ser utilizado com outros medicamentos?

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento incluindo os de venda livre. Informe seu médico se estiver tomando talidomida, ácido acetilsalicílico, anti-epilépticos ou medicamentos que agem no sistema nervoso, antibióticos, antifúngicos, inibidores de protease do HIV, anticoagulantes ou anti-hipertensivos (diuréticos). Pacientes sendo tratados com ACETAZONA[®] elixir não devem receber vacinas de vírus vivo.

NÃO HÁ CONTRA-INDICAÇÃO 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.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

ASPECTO FÍSICO: Líquido vermelho e homogêneo.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLEPTICAS: O elixir tem sabor e odor de morango.

DOSEAGEM: ACETAZONA[®] deve ser utilizado apenas sob orientação médica. O tratamento é regido pelos seguintes princípios gerais: As necessidades psicológicas são variáveis e individualizadas segundo a gravidade da moléstia e a resposta do paciente. A dose inicial usual varia de 0,75 a 15 mg (7,5 A 150 mL) 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. Afecções crônicas são sujeitas a períodos de remissão espontânea. Quando ocorrerem estes períodos, deve-se suspender gradualmente o uso dos corticosteróides. Durante tratamento prolongado deve-se proceder, em intervalos regulares, a exames clínicos de rotina tais como 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 potássico sérico. Com adequado ajuste posológico, os pacientes podem mudar de qualquer outro glicocorticóide para Acetazona elixir. Os seguintes equivalentes em miligramas facilitam mudar de outros glicocorticóides para Acetazona[®] elixir:

Acetazona elixir	0,75 mg
metilprednisolona e triancinolona	4 mg
prednisolona e prednisolona	5 mg
hidrocortisona	20 mg
cortisona	25 mg
Miligramas por miligrama, a dexametasona é aproximadamente equivalente à betametasona, 4 a 6 vezes mais potente que a metilprednisolona e a triancinolona, 6 a 8 vezes mais potente que a prednisolona e a prednisolona, 25 a 30 vezes mais potente que a hidrocortisona, e cerca de 35 vezes mais potente que a cortisona. Em doses anti-inflamatórias equipotentes, a dexametasona é quase completamente destituída da propriedade retentora de sódio da hidrocortisona e derivados da hidrocortisona intimamente ligados a ela.	

Recomendações Psicológicas Específicas: Nas doenças crônicas, usualmente não-fatais, incluindo distúrbios endócrinos e afecções reumáticas crônicas, estados edematosos, doenças respiratórias e gastrointestinais, algumas doenças dermatológicas e hematológicas, inicie com dose baixa (0,5 a 1 mg por dia) e aumente gradualmente a posologia até a menor dose capaz de promover o desejado grau de alívio sintomático. As doses podem ser administradas duas, três ou quatro vezes por dia. Na hiperplasia supra-renal congênita a dose usual diária é de 0,5 a 1,5 mg (5 a 15 mL). Nas doenças agudas não-fatais, incluindo estados alérgicos, doenças oftálmicas e afecções reumáticas agudas e sub agudas, a posologia varia entre 2 a 3 mg por dia; em alguns pacientes, contudo, necessitam-se de doses mais altas. Uma vez que o decorso de algumas dessas afecções é autolimitado, usualmente não é necessária terapia de manutenção prolongada. **Terapia Combinada:** Nas doenças crônicas, potencialmente fatais como o lúpus eritematoso sistêmico, o pênfigo e a sarcoidose sistêmica, a posologia inicial recomendada é de 2 a 4,5 mg por dia; em alguns pacientes podem ser necessárias doses mais altas. Quando se trata de doença aguda, envolvendo risco de vida (por exemplo, cardiopatia reumática aguda, crise de lúpus eritematoso sistêmico, reações alérgicas graves, pênfigo, neoplasias), a posologia inicial varia de 4 a 10 mg por dia, administrados em, pelo menos, quatro doses fracionadas. A epinefrina é o medicamento de emergência de primeira escolha nas reações alérgicas graves. Acetazona[®] elixir é útil como terapêutica simultânea ou suplementar. No edema cerebral, quando é requerida terapia de manutenção para controle paliativo de pacientes com tumores cerebrais recidivantes ou inoperáveis, a posologia de 2 mg, 2 ou 3 vezes ao dia, pode ser eficaz. Deve ser utilizada a menor dose necessária para controlar o edema cerebral. Na síndrome adrenogenital, posologias diárias de 0,5 mg a 1,5 mg podem manter a criança em remissão e prevenir a recidiva da excreção anormal dos 17-cetosteróides. Como terapêutica mágica em certas afecções tais como a leucemia aguda, a síndrome nefrótica e o pênfigo, a posologia recomendada é de 10 a 15 mg por dia. Os pacientes que recebem tão alta posologia devem ser observados muito atentamente, dado o possível aparecimento de reações graves. Testes de supressão da dexametasona: 1- Teste para síndrome de Cushing - Dar 1,0 mg de Acetazona[®] elixir por via oral, às 23 horas da manhã seguinte, coletar sangue para a determinação do cortisol plasmático. Para maior exatidão dar 0,5 mg de Acetazona[®] elixir por via oral a cada 6 horas, durante 48 horas. A coleta de urina durante 24 horas é realizada para determinar a excreção dos 17-hidroxicorticosteróides. 2- Teste para distinguir a síndrome de Cushing causada por excesso de ACTH hipofisário da síndrome de Cushing por outras causas. Dar 2,0 mg de Acetazona[®] elixir por via oral a cada 6 horas, durante 48 horas. A coleta de urina durante 24 horas é realizada para determinar a excreção dos 17-hidroxicorticosteróides.

- O que fazer se eu esquecer de tomar uma dose?

Deve-se tomar Acetazona[®] elixir 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.

- Que sintomas posso sentir ao parar de tomar ACETAZONA[®] elixir após uso prolongado?

Se parat de tomar Acetazona[®] elixir após terapia prolongada, você poderá experimentar sintomas de dependência incluindo febre, dor muscular, dor nas articulações e desconforto geral. Entre em contato com seu médico e siga suas instruções com atenção.

COMO 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.

Somente ele poderá avaliar a evolução do tratamento e decidir quando e como este tratamento poderá ser interrompido.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Qualquer medicamento pode causar efeitos adversos ou indesejáveis, denominados reações adversas. Os eventos adversos mais comuns de Acetazona[®] elixir são retenção hídrica, ganho de peso, desequilíbrios eletrolíticos, pressão alta, altos níveis de açúcar no sangue, aumento da necessidade de medicamentos para diabetes, osteoporose (os ossos ficam frágeis), aumento do apetite, irregularidades menstruais, demora na cicatrização de feridas, algumas doenças cutâneas com inchaço dos lábios ou língua, convulsões, distúrbios psíquicos (como mudanças de humor e dificuldade de julgamento), aumento da sensibilidade a infecções, fraqueza muscular e úlcera gastrintestinal. Outros efeitos adversos também podem ocorrer raramente, e assim como com qualquer medicamento de prescrição médica, alguns efeitos adversos podem ser sérios. Solicite mais informações a seu médico, ele possui uma lista mais completa. Informe seu médico imediatamente a ocorrência destes e de quaisquer outros sintomas incomuns.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

São raros os relatos de toxicidade aguda e/ou morte por superdosagem de glicocorticóides. Para a eventualidade de ocorrer superdosagem não há antídoto específico; o tratamento é de suporte e sintomático. Em caso de uso excessivo, cuidados devem ser tomados, tais como: entrar imediatamente em contato com seu médico ou procurar um pronto-socorro informando a quantidade utilizada, horário da utilização e os sintomas.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Como todo medicamento, Acetazona[®] elixir deve ser guardado em sua embalagem original até sua total utilização. Conservar em temperatura ambiente (15°C - 30°C). Proteger da luz. O prazo de validade de Acetazona[®] elixir é de 24 meses a contar da data de sua fabricação indicada na embalagem do produto. Ao utilizar o medicamento, confira sempre seu prazo de validade.

NUNCA USE MEDICAMENTO COM PRAZO DE VALIDADE VENCIDO.

Além de não obter o efeito desejado, as substâncias podem estar alteradas e causar prejuízo para a sua saúde.

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.
PARTE III - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS: Acetazona[®] elixir é um glicocorticóide sintético usado principalmente por seus potentes efeitos anti-inflamatórios. Embora sua atividade anti-inflamatória seja acentuada, mesmo com doses baixas, seu efeito no metabolismo eletrolítico é leve. Em doses anti-inflamatórias equopotentes, a dexametasona é quase completamente isenta da propriedade retentora de sódio da hidrocortisona. E dos derivados inflamatórios relacionados a ela. Os glicocorticóides provocam profundos e variados efeitos metabólicos. Eles também modificam a resposta imunológica do organismo a diversos estímulos. A dexametasona possui as mesmas ações e efeitos de outros glicocorticóides básicos, e encontra-se entre os mais ativos de sua classe. Os glicocorticóides são esteróides adrenocorticais, tanto de ocorrência natural como sintética, e são rapidamente absorvidos pelo trato gastrointestinal. Essas substâncias causam profundos e variados efeitos metabólicos e, além disso, alteram as respostas imunológicas do organismo a diversos estímulos. Os glicocorticóides naturais (hidrocortisona e cortisona), que também possuem propriedades de retenção de sal, são utilizados como terapia de reposição nos estados de deficiência adrenocortical. Seus analogos sintéticos, incluindo a dexametasona, são usados principalmente por seus efeitos anti-inflamatórios potentes em distúrbios de muitos órgãos. A dexametasona possui atividade glicocorticóide predominantemente com pouca propensão a promover retenção renal de sódio e água. Portanto, não proporciona terapia de reposição completa, e deve ser suplementada com sal e/ou desoxicorticosterona. A cortisona e a hidrocortisona também agem predominantemente como glicocorticóides, embora a ação mineralocorticóide seja maior do que a da dexametasona. Seu uso em pacientes com insuficiência adrenocortical total também pode requerer suplementação de sal, desoxicorticosterona, ou ambos. A hidrocortisona, por outro lado, possui tendência a reter mais sal; entretanto, em doses que proporcionam atividade glicocorticóide adequada, pode induzir a edema.

RESULTADOS DE EFICÁCIA: Com o objetivo de avaliar a eficácia da dexametasona oral na bronquite aguda, foi realizado um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, onde a cada hora por um período de 4 horas. Após esta análise, cerca de 13% das crianças do grupo tratado com dexametasona precisaram de internação, enquanto que no grupo placebo esta incidência foi de 44%. Os autores concluem que nos casos de bronquite aguda, de intensidade moderada e severa, a utilização da dexametasona oral, nas primeiras quatro horas de crise, proporciona um benefício clínico significativo aliado a uma menor incidência de internação.

INDICAÇÕES: Condições nas quais os efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores dos corticosteróides são desejados, especialmente para tratamento intensivo durante períodos mais curtos.

Indicações específicas: Alergopatias: Controle de atacações alérgicas graves ou incapacitantes, não-suscetíveis às tentativas adequadas de tratamento convencional em: rinite alérgica sazonal ou perene, asma brônquica, dermatite de contato, dermatite atópica, doença do soro, reações de hipersensibilidade a medicamentos. Doenças reumáticas: Como terapia adjuvante na administração a curto prazo durante episódio agudo ou exacerbção de: artrite psoriática, artrite reumatóide, incluindo artrite reumatóide juvenil (casos selecionados podem requerer terapia de manutenção de baixa dose), espondilite anquilosante, bursite aguda e subaguda, tenossinovite aguda inespecífica, artrite gótica aguda, osteoartrite pós-traumática, sinovite ou osteoartrite, epicondilitis. Dermatopatias: Pênfigo, dermatite herpetiforme bolhosa, eritema polimórfico grave (síndrome de Stevens-Johnson), dermatite esfoliativa, micose fungídea, psoríase grave, dermatite seborréica grave. Oftalmopatias: Processos alérgicos e inflamatórios graves, agudos e crônicos, envolvendo o olho e seus anexos tais como: conjuntivite alérgica, ceratite, úlceras marginais corneanas alérgicas, herpes zoster oftálmico, irite e iridociclite, coriorretinite, inflamação do segmento anterior do olho, uveíte e coriorretite posteriores difusas, neurite óptica, oftalmia simpática. Endocrinopatias: Insuficiência adrenocortical primária ou secundária (hidrocortisona ou cortisona como primeira escolha; analogos sintéticos devem ser usados em conjunto com mineralocorticóides onde aplicável); na infância, a suplementação mineralocorticóide é de particular importância), hiperplasia adrenal congênita, tireoide não-supratativa, hipercalcemia associada a câncer. Pneumopatias: Sarcoidose sistêmica, síndrome de Löeffler não-controlável por outros meios, berliose, tuberculose pulmonar fulminante ou disseminada, quando simultaneamente acompanhada de quimioterapia antituberculosa adequada, pneumonia aspiratória. Hemopatias: Púrpura trombocitopênica idiopática em adulto, trombocitopenia secundária em adultos, anemia hemolítica adquirida (auto-imune), eritroblastopenia (anemia por deficiência de hemácias), 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 idiópático ou devido ao lúpus eritematoso. Edema Cerebral: Acetazona[®] elixir pode ser usado para tratar pacientes com edema cerebral de várias causas. Os pacientes com edema cerebral associado a tumores cerebrais primários ou metastáticos podem beneficiar-se da administração oral de Acetazona[®] elixir. Também pode ser utilizado 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 Acetazona[®] elixir por via oral. O uso de Acetazona[®] elixir no edema cerebral não constitui substituto de cuidadosa avaliação neurológica e controle definitivo, tal como neurocirurgia ou outros tratamentos específicos. Doenças Gastrointestinais: Para auxílio durante o período crítico de colite ulcerativa e enterite regional. Várias Meningites tuberculosas ou com bloqueio subaracnóide ou bloqueio de drenagem, quando simultaneamente acompanhado por adequada quimioterapia antituberculosa. Triquinose com comprometimento neurológico ou miocárdico. Durante a exacerbção ou como tratamento de manutenção em determinados casos de lúpus eritematoso e cardite aguda reumática. Prova Diagnóstica da Hiperfunção Adrenocortical.

CONTRA-INDICAÇÕES: Infecções fúngicas sistêmicas, hipersensibilidade a sulfitos ou a qualquer outro componente do medicamento (vide item "Advertências") e administração de vacinas de vírus vivo (vide item "Advertências"). **MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO:** A via de administração para o elixir é oral. Após aberto, conservar o produto conforme descrito no item "Armazenagem". O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto. **POSOLOGIA:** VIDE PARTE II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE.

ADVERTÊNCIAS: Deve-se utilizar a menor dose possível de corticosteróides para controlar afeção em tratamento e, quando possível a redução posológica, esta deve ser gradual. Corticosteróides podem exacerbatar infecções fúngicas sistêmicas e portanto não devem ser usados na presença de tais infecções a menos que sejam necessárias para controlar reações da droga devido a antiferocina B. Além disso, existem casos relatados em que o uso concomitante de anfotericina B e hidrocortisona foi seguido de aumento do coração e insuficiência congestiva. Relatos da literatura sugerem uma aparente associação entre o uso de corticosteróides e ruptura da parede livre do ventrículo esquerdo após infarto recente do miocárdio; portanto, terapêutica com corticosteróides 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, salvo quando se utilizam grandes doses. Pode ser necessária a restrição dietética de sal e suplementação de potássio. Todos os corticosteróides aumentam a excreção de cálcio. A insuficiência adrenocortical secundária induzida por drogas pode resultar da retirada muito rápida de corticosteróide 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 reinstaurar a terapia corticosteróide ou pode haver a necessidade de aumentar a posologia em uso. Dada a possibilidade de prejudicar-se a secreção mineralocorticóide, deve-se administrar conjuntamente sal e/ou mineralocorticóide. Após terapia prolongada, a retirada dos corticosteróides pode resultar em síndrome da retirada de corticosteróides, compreendendo febre, mialgia, artralgia e mal-estar. Isso pode ocorrer mesmo em pacientes sem sinais de insuficiência das supra-renais. A administração das vacinas com vírus vivos é contra-indicada em indivíduos recebendo doses imunossupressoras de corticosteróides. Se foram administradas vacinas com vírus ou bactérias inativadas em indivíduos recebendo doses imunossupressoras de corticosteróides, a resposta esperada de anticorpos séricos pode não ser obtida. Entretanto, pode realizar-se processo de imunização em pacientes que estejam recebendo corticosteróides como terapia de substituição como, por exemplo, na doença de Addison. Os esteróides devem ser utilizados com cautela em colite ulcerativa inespecífica, se houver probabilidade de iminente perfuração, abscessos ou outras infecções piogênicas, diverticulite, anastomose intestinal recente, úlcera péptica ativa ou latente, insuficiência renal, hipertensão, osteoporose e miastenia gravis. Sinais de irritação do peritônio, após perfuração gastrointestinal, em pacientes recebendo grandes doses de corticosteróides, podem ser mínimos ou ausentes. Tem sido relatada embolia gástrica como possível complicação do hipercortisolismo. Nos pacientes com hipotireoidismo e nos cirróticos há maior efeito dos corticosteróides. Em alguns pacientes os esteróides podem aumentar ou diminuir a motilidade e o número de espermatozóides. Os corticosteróides podem mascarar alguns sinais de infecção e novas infecções podem aparecer durante o seu uso. Na máfia cerebral, o uso de corticosteróides está associado ao prolongamento do coma e a uma maior incidência de pneumonia e sangramento gastrointestinal. Os corticosteróides podem ativar a amebíase latente. Portanto, é recomendado que a amebíase latente ou ativa sejam excluídas antes de ser iniciada a terapia corticosteróide em qualquer paciente que tenha diarreia não-explicada. O uso prolongado dos corticosteróides pode produzir catarata subcapsular posterior, glaucoma com possível lesão dos nervos ópticos e estimular o estabelecimento de infecções oculares secundárias devido a fungos ou vírus. Corticosteróides devem ser usados com cuidado em pacientes com herpes simples oftálmica devido à possibilidade de perfuração corneana. Os riscos de uso por via de administração não-recomendada, são: a não-obtenção do efeito desejado e ocorrência de reações adversas. **Uso na gravidez e lactação:** Pelo fato de não se terem realizado estudos de reprodução humana com os corticosteróides, o uso destas substâncias na gravidez ou na mulher em idade fértil requer que os benefícios previstos sejam confrontados com os possíveis riscos para a mãe e o embrião ou feto. Crianças nascidas de mães que durante a gravidez tenham recebido doses substanciais de corticosteróides devem ser cuidadosamente observadas quanto a sinais de hipoadrenalismo.

Categoria de Risco de Gravidez C: ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRAVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.

Os corticosteróides aparecem no leite materno e podem inibir o crescimento, interferir na produção endógena de corticosteróides ou causar outros efeitos indesejáveis. Mães que utilizam doses farmacológicas de corticosteróides devem ser advertidas no sentido de não amamentarem.

ACETAZONA[®] ELIXIR NÃO DEVE SER USADO DURANTE A AMAMENTAÇÃO, EXCETO SOB ORIENTAÇÃO MÉDICA.

MEDICAMENTOS IMUNOSSUPRESSORES PODEM ATIVAR FOCOS PRIMÁRIOS DE TUBERCULOSE. OS MÉDICOS QUE ACOMPANHAM PACIENTES SOB IMUNOSSUPRESSÃO DEVEM ESTAR ALERTAS QUANTO A POSSIBILIDADE DE SURTIAMENTO DE DOENÇA ATIVA, TOMANDO, ASSIM, TODOS OS CUIDADOS PARA O DIAGNÓSTICO PRECOZE E TRATAMENTO.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO: As mesmas orientações dadas aos adultos devem ser seguidas para os pacientes idosos, crianças e outros grupos de risco observando-se as recomendações específicas para grupos de pacientes descritos no item "Contra-indicações" e "Advertências". As crianças de qualquer idade, em tratamento prolongado de corticosteróides, devem ser cuidadosamente observadas quanto ao seu crescimento e desenvolvimento. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** O ácido acetilsalicílico deve ser utilizado cuidadosamente em conjunto com os corticosteróides na hipoprostanemia. A difenil-hidantina (fenitoina), o fenobarbital, a fenilina e a rifamicina podem acelerar a depuração metabólica dos corticosteróides, suscitando redução dos níveis sanguíneos e diminuição de sua atividade fisiológica, o que exigirá ajuste na posologia do corticosteróide. 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. O tempo de protrombina deve ser verificado frequentemente nos pacientes que estejam recebendo simultaneamente corticosteróides e anticoagulantes cumarínicos, dadas as referências de que os corticosteróides têm alterado a resposta a estes anticoagulantes. Estudos têm mostrado que o efeito usual da ação dos corticosteróides é inibir a resposta aos cumarínicos, embora tenha havido algumas referências conflitantes de potenciação, não-corroborada por estudos. Quando os corticosteróides são administrados simultaneamente com diuréticos espoliadores de potássio, os pacientes devem ser observados estritamente quanto ao seu desenvolvimento de hipocalcemia. Além disso, os corticosteróides podem afetar os testes de nitrozotetrazol (NBT) para infecção bacteriana, produzindo falsos resultados negativos. **REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS:** Distúrbios líquidos e eletrólíticos: Retenção de sódio, retenção de líquido, insuficiência cardíaca congestiva em pacientes suscetíveis, perda de potássio, alcalose hipocalcêmica, hipertensão. **Músculo-esqueléticas:** Fraqueza muscular, miopatia esteroide, perda de massa muscular, osteoporose, fraturas por compressão vertebral, necrose asséptica das cabeças femorais e úmerais, fratura patológica dos ossos longos, ruptura de tendão. **Gastrointestinais:** Úlcera péptica com eventual perfuração e hemorragia subsequentes, perfuração de intestino grosso e delgado, particularmente em pacientes com doença intestinal inflamatória, pancreatite, distensão abdominal e esofagite ulcerativa. **Dermatológicas:** Retardo na cicatrização de feridas, adelgaçamento e fragilidade da pele, peléculas e equimoses, eritema, hipersudorese, possível supressão das reações de teste cutâneas, reações cutâneas outras, tais como: dermatite alérgica, urticária e edema angioneurótico. **Neurológicas:** Convulsões, aumento da pressão intracraniana com papiledema (pseudotumor cerebral, geralmente após tratamento), vertigem, cefaleia, distúrbios psíquicos. **Endócrinos:** Irregularidades menstruais, desenvolvimento de estado cushingóide, 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, diminuição da tolerância aos carboidratos, manifestação do diabete melito latente, aumento das necessidades de insulina ou de agentes hipoglicemiantes orais em diabéticos e hirsutismo. **Oftálmicos:** Catarata subcapsular posterior, aumento da pressão intra-ocular, glaucoma e exoftalmia. **Metabólicos:** Balanço nitrogenado negativo devido a catabolismo protéico. **Cardiovasculares:** Ruptura do miocárdio após infarto recente do miocárdio (vide item "Advertências"). **Outros:** Hipersensibilidade, tromboembolia, aumento de peso, aumento de apetite, náusea, mal-estar e soluços.

SUPERDOSE: São raros os relatos de toxicidade aguda e/ou morte por superdosagem de glicocorticóides. Para a eventualidade de ocorrer superdosagem não há antídoto específico; o tratamento é de suporte e sintomático. A DL 50 de dexametasona em camundongos fêmeas foi de 6,5 g/kg.

ARMazenagem: VIDE PARTE II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

PARTE IV - DIZERES LEGAIS

Registro M.S. - Nº: 1.0963.0046/004-1 1.0963.0046/002-3 1.0963.0046/003-1

Farm. Resp.: Dr. Marcos Antonio Mendes de Carvalho - CRF/PI-0342

Theodoro F. Sobral & Cia Ltda
LABORATÓRIO INDUSTRIAL FARMACÉUTICO SOBRAL
Rua Bento Leão, 25 Centro - Florianópolis - PI
CNPJ: 06.597.801/0001-62 / SAC 0800-9795040
www.laboratoriosobral.com.br
Venda sob Prescrição Médica
Indústria Brasileira

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

dia, massageando suavemente. A quantidade necessária depende da extensão da área dolorida: 2 a 4 g de DICLOFAN® GEL são suficientes para tratar uma área de cerca de 400-800 cm². Após a aplicação, lavar as mãos, a menos que sejam o local tratado. A duração do tratamento depende da indicação e da resposta clínica. O medicamento não deve ser usado por mais de 14 dias para inflamações do tecido mole ou reumatismos do tecido mole, ou por mais de 21 dias para artrite, a menos que recomendado pelo médico.

7. ADVERTÊNCIAS: A probabilidade de eventos adversos sistêmicos ocorrer com a aplicação tópica de DICLOFAN® GEL é pequena, mas não deve ser excluída quando DICLOFAN® GEL é aplicado em áreas de pele relativamente grandes e por prolongado período de tempo. DICLOFAN® GEL deve ser aplicado somente sobre a pele intacta (ausência de feridas abertas ou escoriações). Evitar o contato do produto com os olhos e as membranas mucosas. Diclofan gel não deve ser ingerido. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Efeitos na habilidade de dirigir e/ou operar máquinas: A aplicação tópica de DICLOFAN® GEL não tem influência na habilidade de dirigir e/ou operar máquinas. Este medicamento não é indicado para crianças abaixo de 14 anos, com exceção de casos de artrite juvenil crônica.

8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Idosos: A dose usual de adultos pode ser usada por idosos. Crianças: A segurança e eficácia do diclofenaco, independente da formulação farmacêutica, não foi ainda estabelecida em crianças. Assim sendo, com exceção de casos de artrite juvenil crônica, o uso do diclofenaco não é recomendado em crianças de idade inferior a 14 anos.

Gravidez e lactação: Gravidez: DICLOFAN® GEL não deve ser utilizado durante a gravidez, especialmente durante o terceiro trimestre da gravidez. Nesse período, o uso de diclofenaco ou outros inibidores de prostaglandina-sintetase pode resultar em fechamento prematuro do ducto arterial ou em inércia uterina. Os estudos em animais não demonstraram qualquer efeito prejudicial direto ou indireto sobre a gravidez, no desenvolvimento embrionário / fetal, no parto ou no desenvolvimento pós-natal.

Lactação: Não são previstas quantidades mensuráveis da substância ativa no leite das lactantes. Entretanto, DICLOFAN® GEL não deve ser aplicado a extensas áreas da pele, ou por período de tempo superior a uma semana.

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Uma vez que a absorção sistêmica do diclofenaco a partir da aplicação tópica do gel é muito baixa, interações medicamentosas com o uso de DICLOFAN® GEL são pouco prováveis.

10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS: As reações adversas incluem reações da pele no local da aplicação, sendo leves e passageiras. Em caso muito raro, reações alérgicas podem ocorrer.

Reações da pele e tecido subcutâneo: Comuns (> 0,01 < 0,1): dermatite de contato (ex.: rash localizado da pele, pruridos, eritema, edema ou papulas). Raras (> 0,0001 < 0,001): dermatite bolhosa. Muito raras (< 0,0001, incluindo relatos isolados): reações alérgicas da pele generalizadas, urticárias, angioedema, reações de fotosensibilidade. Reações respiratórias, torácicas e mediastinais: Muito raras (< 0,0001, incluindo relatos isolados) asma.

Infecções e infestações: Muito raras (< 0,0001, incluindo relatos isolados): erupção cutânea pustular.

Reações no sistema imune: Muito raras (< 0,0001, incluindo relatos isolados): hipersensibilidade, edema angioneurótico.

11. SUPERDOSE: A baixa absorção sistêmica do diclofenaco tópico torna a superdosagem muito improvável. Na eventual ingestão acidental, que resulte em efeitos adversos sistêmicos significativos, devem ser usadas as medidas terapêuticas gerais adotadas para o tratamento do envenenamento com medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais. A neutralização gástrica e o uso de carvão ativado podem ser considerados, especialmente dentro de um curto período da ingestão.

12. ARMAZENAGEM: Vide parte II - Informações ao Paciente

PARTE IV - DIZERES LEGAIS

Registro M.S.: 1.0963.0062

Farm. Responsável: Dr. Marcos Antônio M. de Carvalho - CRF/PI - 342

Theodoro F. Sobral & Cia Ltda.
LABORATORIO INDUSTRIAL FARMACÊUTICO SOBRAL
CNPJ: 06.597.801/0001-62 - SAC: 0800-9795040
Rua Bento Leão, 25 Centro - Florianópolis - PI
www.laboratoriosobral.com.br
Indústria Brasileira



Bula 20 x 20 cm - menor fonte utilizada Times New Roman 8pt



PARTE I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DCB: 02283.02-6

FORMA FARMACÊUTICA E DE APRESENTAÇÃO

DICLOFAN® GEL é apresentado em bisnagas de alumínio de 60 g

USO TÓPICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO: Cada 1 g de DICLOFAN® GEL contém:
Diclofenaco dietilamônio.....11,0 mg
(equivalente a 10,5 mg de diclofenaco de potássio).

Excipientes q.s.p.1,0 g

(Excipientes: carbopol 940, álcool cetosteárfico, oleato de decila, metilparabeno, propilparabeno, EDTA dissódico, álcool etílico, vaselina líquida, propilenoglicol, essência de alfazema, trietanolamina, polawax, ácido cítrico, BHT e água deionizada).

PARTE II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

DICLOFAN® GEL é um medicamento anti-inflamatório tópico que age sobre a região inflamada aliviando o inchaço e a dor. A formulação do medicamento foi desenvolvida especialmente para ser friccionada sobre o pele. A substância ativa, o diclofenaco dietilamônio, pertence ao grupo dos medicamentos chamados anti-inflamatórios não-esteroidais.

2. POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

DICLOFAN® GEL foi indicado para aliviar a dor e reduzir os sintomas da inflamação como inchaço e dor, nas seguintes condições:
- contusões, entorses, lesões, distensões, torcicolo, dores nas costas, dor muscular, dor pós-traumática e lesões causadas pela prática esportiva;
- tendinite, (inflamação de um tendão), cotovelo do tenista, bursite (inflamação dolorosa da bursa)
- alguns tipos de artrites leves (atralgia, dor articular) nos joelhos e dedos.
DICLOFAN® GEL também pode ser usado para tratar outras condições determinadas por um médico.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contra-indicações: Não use DICLOFAN® GEL se você:
- já tiver apresentado alguma reação alérgica ao diclofenaco ou a outro medicamento utilizado para o tratamento de dor, febre ou inflamação, tais como ácido acetilsalicílico (substância também utilizada para prevenir a coagulação sanguínea) ou ibuprofeno;
Os sintomas de uma reação alérgica a essas substâncias podem incluir: asma, respiração ofegante, erupção cutânea ou urticária, inchaço da face ou da língua, nariz gotejante.
- for alérgico a propilenoglicol, álcool isopropílico ou a qualquer outro ingrediente da formulação. O propilenoglicol pode causar, em algumas pessoas, uma leve irritação localizada na pele.
Este medicamento é contra-indicado para crianças menores de 14 anos.

Advertências:
- Não aplique DICLOFAN® GEL em superfícies descascadas da pele ou em feridas e escoriações abertas, ou dentro da boca ou vagina.

- Tenha cuidado para não aplicar DICLOFAN® GEL em seus olhos.
Se isto ocorrer, lave-os com água limpa e procure um médico, se o desconforto persistir.

- DICLOFAN® GEL deve ser utilizado somente para uso externo. Não utilize dentro da boca.

DICLOFAN® GEL não deve ser ingerido. DICLOFAN® GEL não é indicado para crianças abaixo de 14 anos, exceto nos casos de artrite juvenil crônica.

Precauções:

Gravidez e amamentação: Não utilize Diclofan gel se você esti-

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

ver grávida ou estiver amamentando. Procure a orientação de um médico caso você necessite tomar qualquer medicamento.

Uso em crianças: Não é recomendado o uso de Diclofan gel em crianças com idade inferior a 14 anos, exceto nos casos de artrite juvenil crônica.

Interações medicamentosas: Até o momento não foram constatadas interações medicamentosas com o uso de DICLOFAN® GEL. Em caso de dúvida, procure um médico. 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.

4. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Aspecto físico: DICLOFAN® GEL é um gel homogêneo, possui suave efeito refrescante, não é gorduroso e não mancha.

Características organolépticas: Gel branco a praticamente branco, com odor característico.

Dosagem: DICLOFAN® GEL deve ser aplicado massageando suavemente a pele e cobrindo a área inchada ou dolorida, 3 a 4 vezes ao dia. A quantidade apropriada poderá variar dependendo do tamanho da área afetada.

Como usar: Quando for utilizar o produto pela primeira vez, perfure o lacre da bsnaga utilizando a ponta presente na tampa. Lave suas mãos após cada aplicação de DICLOFAN® GEL, a menos que as mãos sejam a área em tratamento.

Não use DICLOFAN® GEL por mais de duas semanas. No caso do tratamento de artrites leves nos joelhos e dedos, o produto não deve ser utilizado por mais de 3 semanas, a menos que recomendado por um médico. Se os sintomas não melhorarem após 1 semana de uso ou se ficarem ainda piores, consulte um médico. Se você se esquecer de aplicar DICLOFAN® GEL aplique-o assim que possível e continue o tratamento normalmente. Se você se lembrar somente no momento da próxima aplicação, faça apenas uma aplicação, ou seja, não utilize uma quantidade em dobro do medicamento e continue o tratamento normalmente.

SIGA CORRETAMENTE O MODO DE USAR; NÃO DESAPARECENDO OS SINTOMAS, PROCURE ORIENTAÇÃO MÉDICA. NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR, OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

5. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

DICLOFAN® GEL pode algumas vezes causar efeitos indesejáveis, como:

- Mais comuns: coceira, vermelhidão, inchaço ou formação de bolhas na região tratada da pele.

- Muito raros: erupção cutânea generalizada; reações alérgicas tais como: respiração ofegante, encurtamento da respiração ou inchaço da face.

- Muito raramente, DICLOFAN® GEL também pode causar aumento da sensibilidade da pele aos raios solares.

Se você apresentar estes sintomas ou outros efeitos indesejáveis não mencionados, pare de usar DICLOFAN® GEL e procure um médico 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. Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

6. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SO VEZ?

DICLOFAN® GEL deve ser usado apenas externamente. Se houver ingestão acidental, procure um médico imediatamente.

7. ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Mantenha este medicamento em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). **TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

PARTE III - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS: Grupo farmacoterapêutico: medicamento tópico para dor nas juntas e dor muscular. Medicamento antiinflamatório tópico, não-esteroidal, para uso tópico. (ATC M02A A15). O diclofenaco é um medicamento antiinflamatório não-esteroidal (AINE), com pronunciadas propriedades analgésica, antiinflamatória e antipirética. A inibição da síntese de prostaglandinas é o mecanismo de ação primário do diclofenaco. DICLOFAN® GEL é um medicamento antiinflamatório e analgésico para uso tópico. Nas inflamações e dores de origem traumática ou reumática, DICLOFAN® GEL alivia a dor, reduz o inchaço e diminui o tempo para o retorno às funções normais. Devido à base aquosa-alcóolica, o gel também exerce um efeito suavizante e refrescante.

Absorção: a quantidade de diclofenaco absorvida sistemicamente a partir de DICLOFAN® GEL é proporcional ao tamanho da área da pele tratada, e depende tanto da dose total aplicada como do grau de hidratação da pele. Foram determinadas quantidades de absorção em cerca de 6% da dose de diclofenaco após aplicação tópica de 2,5 g de DICLOFAN® GEL em 500 cm² de pele, determinada pela eliminação renal total, comparada com Diclofan comprimidos. Uma oclusão por um período de 10 horas leva a um aumento de três vezes na quantidade absorvida de diclofenaco.

Distribuição: as concentrações de diclofenaco foram medidas no plasma, no tecido sinovial e no fluido sinovial após administração tópica de DICLOFAN® GEL nas articulações das mãos e dos joelhos. As concentrações plasmáticas máximas são aproximadamente 100 vezes menores do que após a administração oral da mesma quantidade de diclofenaco. 99,7% do diclofenaco está ligado às proteínas séricas, principalmente a albumina (99,4%).

Metabolismo: a biotransformação do diclofenaco envolve parcialmente a glucuronidação da molécula intacta, mas principalmente a hidroxilação simples e múltipla que resulta em vários metabólitos fenólicos, a maior parte dos quais é convertida em conjugados glucuronídeos. Entretanto, dois dos metabólitos fenólicos são biologicamente ativos, em uma amplitude bem menor que a do diclofenaco.

Eliminação: o clearance sistêmico total do diclofenaco do plasma é 263 ± 50 ml/min. A meia-vida terminal plasmática é de 1-2 horas. Quatro dos metabólitos incluindo os dois ativos, também têm meias-vidas plasmáticas curtas de 1-3 horas. Um dos metabólitos, o 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenaco tem uma meia-vida maior, mas é virtualmente inativo. O diclofenaco e seus metabólitos são excretados principalmente pela urina.

Características em pacientes: não é esperado o acúmulo de diclofenaco e de seus metabólitos em pacientes que sofrem de insuficiência renal. Nos pacientes com hepatite crônica ou com cirrose não descompensada, a cinética e o metabolismo do diclofenaco são as mesmas que nos pacientes sem doença hepática. Dados de segurança Pré-Clinicos: Estudos pré-clínicos dos estudos de toxicidade de dose aguda e doses repetidas, bem como os estudos de genotoxicidade, mutagenicidade e carcinogenicidade com diclofenaco não revelaram nenhum risco específico para humanos, nas doses terapêuticas. Não há evidência de que o diclofenaco tenha potencial teratogênico em camundongos, ratos ou coelhos. Não há influência do diclofenaco sobre a fertilidade em ratos. O diclofenaco não influenciou a fertilidade das matrizes (ratos) nem o desenvolvimento pré, peri e pós-natal da prole.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA: DICLOFAN® GEL (diclofenaco diclofenato) demonstrou eficácia no alívio da dor e inflamação, bem como melhora no tempo de retorno às atividades normais em: - inflamações do tecido mole, p.ex. entorses, lesões e contusões ou dores nas costas (injúrias esportivas) - reumatismos de tecido mole, p. ex. Tendinite, bursite - alívio da dor de artrite não seria nos joelhos e dedos.

3. INDICAÇÕES: Alívio da dor, da inflamação e do inchaço em: - Inflamações do tecido mole: de origem traumática dos tendões, ligamentos, músculos e articulações, por exemplo, devido à entorses, lesões, contusões, distensões, ou dores musculares (p.ex. torcicolo) e nas costas, bem como lesões oriundas de praticas esportivas; - Formas localizadas de reumatismos dos tecidos moles: Tendinite (por ex., cotovelo do tenista), bursite, síndrome do ombro e da mão, periartrópia: Para o alívio da dor de alguns tipos de artrites leves e localizadas (joelho e dedos).

4. CONTRA-INDICAÇÕES: Vide Parte II - Informações ao Paciente

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO: DICLOFAN® GEL deve ser utilizado exclusivamente por via tópica.

6. POSOLOGIA: Aplicar DICLOFAN® GEL sobre a região afetada, 3 a 4 vezes ao

Jo
L
L
L

326

738010
B

Resodic
(diclofenaco sódico)
Laboratório Farmacêutico Vitamed Ltda
comprimidos revestidos
50 mg

Resodic
diclofenaco sódico

APRESENTAÇÕES
Resodic 50 mg - embalagem contendo 20, 200 e 500 comprimidos revestidos.

VIA ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de Resodic contém 50 mg de diclofenaco sódico.
Excipientes: lactose M 200, amido de milho, fosfato bi cálcico, estearato de magnésio, copolímero do ácido metacrílico tipo C, dióxido de titânio e corante vermelho nº 40-laca.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento está indicado para o tratamento de:

- Formas degenerativas e inflamatórias de reumatismo: artrite reumatoide; artrite reumatoide juvenil; espondilite anquilosante; osteoartrite e espondilite; síndromes dolorosas da coluna vertebral; reumatismo não-articular.
- Crises agudas de gota.
- Inflamações pós-traumáticas e pós-operatórias dolorosas e edema, como por exemplo, após cirurgia dentária ou ortopédica.
- Condições inflamatórias e/ou dolorosas em ginecologia, como por exemplo, dismenorreia primária ou secundária.
- Como auxiliar no tratamento de processos infecciosos acompanhados de dor e inflamação de ouvido, nariz ou garganta, como por exemplo, faringoamigdalite, otite. De acordo com os princípios terapêuticos gerais, a doença de fundo deve ser tratada com a terapia básica adequadamente. Febre isolada não é uma indicação.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Resodic é um produto bem estabelecido.

O diclofenaco sódico tem efeito específico na dor relativa à inflamação tecidual.

Estudos demonstram a diminuição do consumo de narcóticos devido ao decréscimo de dores pós-operatórias, quando 75 mg de diclofenaco sódico é administrado, por via intramuscular, uma ou duas vezes ao dia, ou a mesma dose, por via entérvosa, em infusão de 5 mg/hora. O diclofenaco sódico -entérico e comprimidos - é efetivo na supressão dos sinais de inflamação pós-operatória, especialmente de cirurgia dentária.

Três doses diárias de diclofenaco, 50 mg, aliviaram as dores de diversos tipos de danos teciduais quando comparadas ao placebo em estudo multicêntrico, duplo-cego com 229 pacientes.

Síndromes dolorosas da coluna têm sua intensidade diminuída quando tratadas com diclofenaco, como demonstrou estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego entre 227 pacientes.

Formas degenerativas e inflamatórias de reumatismo podem ser tratadas por diclofenaco. Estudos controlados por placebo demonstraram que o diclofenaco age no tratamento de artrite reumatoide com doses diárias de 75 a 200 mg.

A eficácia de comprimidos de liberação lenta de 100 mg de diclofenaco foi avaliada entre 414 pacientes com distúrbios reumáticos, incluindo reumatismo não-articular. Observou-se resposta terapêutica satisfatória em 89,4% dos pacientes no 10º dia de tratamento e de 94,7% no 20º dia.

No tratamento de osteoartrite, segundo revisão da literatura internacional (n=15.000), observou-se eficácia na utilização de diclofenaco. Na espondilite anquilosante observou-se eficácia do tratamento agudo e crônico com diclofenaco para o alívio dos sintomas, sendo ele o agente mais bem tolerado pelos pacientes.

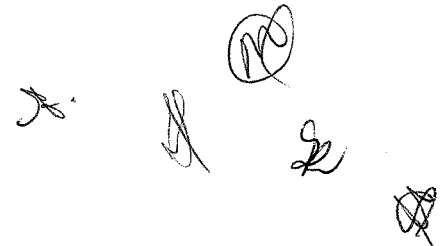
Condições ginecológicas dolorosas, principalmente dismenorreia, são aliviadas pela administração de diclofenaco sódico entre 75 e 150 mg diárias. No tratamento de crises de gota entre 57 pacientes observou-se alívio da dor após 48 horas de tratamento com diclofenaco injetável.

Estudos abertos e controlados demonstraram que anti-inflamatórios não-esteroidais, entre eles o diclofenaco sódico, são efetivos no tratamento da cólica biliar.

A administração de 75 mg de diclofenaco, por via oral, foi efetiva no tratamento de 91% das pacientes com cólica renal aguda após uma hora, em estudo randomizado prospectivo. O alívio foi observado até 3 horas após a administração. A administração de 50 mg ou 75 mg de diclofenaco intramuscular tem a mesma eficácia do estudo acima, mas com início de ação observado após 30 minutos.

Referências bibliográficas

1. Burton M, Tegeder I, Seeger M, Geisslinger G. Peripheral and central antihyperalgesic effects of diclofenac in model of human inflammatory pain. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74 (2): 113-20.
2. Rhodes M, Conacher I, Morrill G et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs for postthrombotic pain: a prospective controlled trial after iliacal thrombolysis. *J Thromb Cardiovasc Med* 1992; 103:17-20
3. Lehtinen J & Nuunen L. Intravenous diclofenac coupled with PCA (etonyl) for pain relief after total hip replacement. *Anesthesiology* 1992; 76:194-198
4. Andersson SK & al Shalabi BA. Diclofenac in combination with opiate infusion after joint replacement surgery. *Innovative Techniques Care* 1991.



O diclofenaco sódico in vitro não suprime a biossíntese de proteoglicanos na cartilagem, em concentrações equivalentes às concentrações atingidas no homem.

Farmacodinâmica

Em doentes reumáticos, as propriedades anti-inflamatória e analgésica de Resolide fazem com que haja resposta clínica, caracterizada por acionamento ativo de sinais e sintomas, como dor em repouso, dor no movimento, rigidez matinal e inflamação das articulações, bem como melhora funcional. Em condições inflamatórias pós-operatórias e pós-traumáticas, Resolide atua no repadimento tanto a dor espontânea quanto a relacionada ao movimento e diminui o inchaço inflamatório e o edema de ferimento. Estudos clínicos demonstraram que Resolide também exerce um pronunciado efeito analgésico na dor moderada e na grave de origem não reumática. Estudos clínicos revelaram que, na dismenorreia primária, Resolide é capaz de melhorar a dor e reduzir a intensidade do sangramento.

Farmacocinética

- Absorção
O diclofenaco é completamente absorvido dos comprimidos gastroresistentes após sua passagem pelo estômago. Embora a absorção seja rápida, seu início pode ser retardado devido ao revestimento gastroresistente do comprimido. O pico médio das concentrações plasmáticas de 1,5 mcg/mL (5 nmol/L) é atingido em média 2 horas após o uso de um comprimido de 50 mg.

A passagem dos comprimidos pelo estômago é mais lenta quando ingerido durante ou após as refeições do que quando ingerido antes das refeições, mas a quantidade de diclofenaco absorvida permanece a mesma.

Como aproximadamente metade do diclofenaco é metabolizado durante sua primeira passagem pelo fígado (efeito de "primeira passagem"), a área sob a curva de concentração (AUC) após administração oral ou oral é cerca de metade daquela observada com uma dose parenteral equivalente.

O comportamento farmacocinético não se altera após administrações repetidas. Não ocorre acúmulo desde que sejam observados os intervalos de dosagem recomendados.

- Distribuição

99,7% do diclofenaco liga-se a proteínas séricas, predominantemente à albumina (99,4%). O volume de distribuição aparente calculado é de 0,12-0,17 L/kg.

O diclofenaco penetra no líquido sinovial, onde as concentrações máximas são medidas de 2-4 horas após serem atingidos os valores de pico plasmático. A meia-vida aparente de eliminação do líquido sinovial é de 3-6 horas. Duas horas após atingidos os valores de pico plasmático, as concentrações da substância ativa são mais altas no líquido sinovial que no plasma, permanecendo mais altas por até 12 horas.

O diclofenaco foi detectado em baixa concentração (100 ng/mL) no leite materno em uma lactante. A quantidade estimada ingerida por uma criança que consume leite materno é equivalente a 0,03 mg/kg/dia de dose.

- Biotransformação/ metabolismo

A biotransformação do diclofenaco ocorre parcialmente por glicuronidação da molécula intacta, mas principalmente por hidroxilação e metoxilação simples e múltipla, resultando em vários metabólitos fenólicos (3'-hidroxil-, 4'-hidroxil-, 5-hidroxil-, 4'-5-hidroxil- e 3'-hidroxil-4'-metoxi-diclofenaco), a maioria dos quais são convertidos a conjugados glicuronícos. Dois desses metabólitos fenólicos são biologicamente ativos, mas em extensão muito menor que o diclofenaco.

- Eliminação

O clearance (depração) sistêmico total do diclofenaco do plasma é de 263 ± 56 mL/min (valor médio ± DP). A meia-vida terminal no plasma é de 1-2 horas. Quatro dos metabólitos, incluindo os dois ativos, também têm meia-vidas plasmáticas curtas de 1-3 horas. Um metabólito, 3'-hidroxil-4'-metoxi-diclofenaco, tem meia-vida plasmática mais longa. Entretanto, esse metabólito é virtualmente inativo.

Cerca de 60% da dose administrada é excretada na urina como conjugado glicuroníco da molécula intacta e como metabólitos, a maioria dos quais são também convertidos a conjugados glicuronícos. Menos de 1% é excretado como substância inalterada. O restante da dose é eliminado como metabólitos através da bile nas fezes.

- Linearidade/ não linearidade

A quantidade absorvida é linearmente relacionada a dose.

- Populações especiais

Não foram observadas diferenças idade-dependente relevantes na absorção, metabolismo ou excreção do fármaco. Em pacientes com insuficiência renal não se pode inferir, a partir da cinética de dose-única, o acúmulo da substância ativa inalterada quando se aplica a exposição normal de dose. A um clearance (depração) de creatinina < 10 mL/min, os níveis plasmáticos de steady-state (estado de equilíbrio) calculados dos hidroxil metabólitos são cerca de 4 vezes maiores que em indivíduos normais. Entretanto, os metabólitos são, ao final, excretados através da bile.

Em pacientes com hepatite crônica ou cirrose não descompensada, a cinética e metabolismo do diclofenaco é a mesma que em pacientes sem doença hepática.

Dados de segurança pré-clínica

Dados pré-clínicos de estudos de toxicidade com doses agudas ou repetidas, bem como estudos de genotoxicidade, mutagenicidade,

19:535-538
5. Hedénan NB, Burns J, Blyth A, et al: The morphine sparing effects of diclofenac sodium following abdominal surgery. *Anaesthesia* 1987; 42:1005-1008.

6. Casali R, Silvestri V, Pagni AM et al: Efeito analgésico del diclofenaco in chirurgia toracica (italian). *Acta Anesth Ital* 1985; 36:123-127.

7. Tawada M, Yoshida S, Takata S et al: Clinical trial of CP 45,840-a new analgesic antiinflammatory agent. *Shikon Tebko* (Prospect of Dental Field) 1973; 17:14.

8. Kantor TG: Use of diclofenac in analgesia. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B):64-69.

9. Matthews RW, Scully CM & Levers BG: The efficacy of diclofenac sodium (Voltrol(R)) with and without paracetamol in the control of post-surgical dental pain. *Br Dent J* 1984; 157:357-359.

10. Mayer M & Weiss P: A double-blind trial of the anti-inflammatory and analgesic action of diclofenac sodium following maxillary surgery. *Disch Zahnärztl Z* 1984; 35:559-563.

11. Mayer M & Weiss P: Results of an intra-individual comparative double-blind study on the effect of diclofenac sodium (Voltrol(R)) versus placebo in bilateral wisdom tooth extraction. *Disch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 1980a;4:106-109.

12. Baksht R, Roman H, Shaw M et al: Double-blind, multicenter evaluation of the efficacy and tolerability of diclofenac dispersible in the treatment of acute soft-tissue injuries. *Clin Ther* 1993; 17:30-37.

13. Schatzkeiner M & Milczowski KA: A double-blind, multicenter, randomised clinical trial compares the efficacy and tolerability of acetylsalicylic acid with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol*, 2003; 22(2): 127-35.

14. Abrams GI, Solomon L & Meyers OL: A long-term study of diclofenac sodium in the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *S Afr Med J* 1978; 53:442.

15. Childwell JR: Efficacy and safety of diclofenac sodium in rheumatoid arthritis: experience in the United States. *Am J Med* 1986; 80:43-47.

16. Weisman MH: Double-blind randomized trial of diclofenac sodium versus placebo in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 1986; 8:427-438.

17. Al-Shinkawi MS: A multicenter study of diclofenac sodium slow-release (Voltrol(R) Retard) in the treatment of rheumatic disorders in the kingdom of Saudi Arabia. *J Int Med Res* 1984; 12:244-249.

18. Altman R: International experiences with diclofenac in osteoarthritis. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B):48-52.

19. Ward JR: Efficacy of diclofenac in osteoarthritis: experience in the United States. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B):53-57.

20. Manz G & Franke M: Diclofenac-Na bei ankylosierende spondylitis. *Fortschr Med* 1977; 95:1706.

21. Nahir AM & Scharr Y: A comparative study of diclofenac and indinac in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Rehabil* 1980; 19:193-198.

22. Khan MA: Diclofenac in the treatment of ankylosing spondylitis: review of worldwide clinical experience and report of a double-blind comparison with indomethacin. *Semin Arthritis Rheum* 1985; 15(suppl 1):80-84.

23. Chabro JF: Efficacy of diclofenac in ankylosing spondylitis. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B):58-63.

24. McKenna F: Efficacy of diclofenac/misoprostol vs diclofenac in the treatment of ankylosing spondylitis. *Drugs* 1993; 45(suppl):24-30.

25. Rihlhoona R, Wadlaji E & Puhlsen MO: Treatment of primary dysmenorrhoea with diclofenac sodium. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1981; 12:189-194.

26. Ingemanson CA, Carrington B & Silksstrom B: Diclofenac in the treatment of primary dysmenorrhea. *Curr Ther Res* 1981; 30:632-639.

27. Gilberg LE, Hansen AS & Stahl LB: Preoperative diclofenac sodium reduces post-laparoscopy pain. *Can J Anaesth* 1993; 40:406-408.

28. Holman RM & Calnska E: Voltrol in the treatment of acute gout - a double-blind trial in general practice, in Chiswell RJ & Birtwood GFB (eds): Current Themes in Rheumatology. Colnshaw Report of a Geigy Symposium, Albufeira, Portugal. *Cambridge Medical Publications*, 1981; pp 14-15.

29. Akrivadis EA, Hatzigavriel M, Kappinos D et al: Treatment of biliary colic with diclofenac: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1997; 113:225-231.

30. Proggini M, Corbetta E, Grossi E et al: Diclofenac sodium in biliary colic: a double-blind trial. *Br Med J* 1984; 288:1042.

31. Lundström S, Tveit E & Kral JG: Prostaglandin synthesis inhibition by diclofenac-Na in biliary pain (abstract). *Eur J Clin Invest* 1983; 13:A1.

32. Thornell E, Jansson R, Kral JG et al: Inhibition of prostaglandin synthesis as a treatment for biliary pain. *Lancet* 1979; 1:584.

33. Indudhara R, Vaidyanathan S & Saikumarayyan A: Oral diclofenac sodium in the treatment of acute renal colic: a prospective randomized study. *Clin Trials J* 1990; 27:295-300.

34. Lundström SO, Wähländer LA, Leissner KH et al: Prostaglandin-synthesis inhibition with diclofenac sodium in treatment of renal colic: comparison with use of a narcotic analgesic. *Lancet* 1982; 1:1096-1097.

35. Vignoni A, Piero A, Moreschini G et al: Diclofenac sodium in ureteral colic: a double-blind comparison trial with placebo. *J Int Med Res* 1983; 11:303-307.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: anti-inflamatórios e antitrombóticos não-esteróides derivados do ácido acético e substâncias relacionadas (código ATC: M01A B05).

Mecanismo de ação

Resolide contém diclofenaco sódico, substância não-esteróide, com acentuadas propriedades antirreumáticas, anti-inflamatória, analgésica e antipléctica.

A inibição da biossíntese de prostaglandina, que foi demonstrada em experimentos, é considerada fundamental no seu mecanismo de ação. As prostaglandinas desempenham um importante papel na causa da inflamação, da dor e da febre

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.

carcinogenicidade com diclofenaco referoram que diclofenaco nas doses terapêuticas recomendadas não causa nenhum dano específico para rins e coelhos.

O diclofenaco não influencia a fertilidade das mãezas (ratos). Exceto pelos efeitos fetais em doses maternas tóxicas, o desenvolvimento pré, peri e pós-natal da prole também não foi afetado.

A administração de AINEs (incluindo diclofenaco) inibiu a ovulação de coelho e implantação em ratos, e levou a um fechamento prematuro do canal arterial em ratas grávidas. Doses maternas tóxicas de diclofenaco foram associadas com distócia, gestação prolongada, diminuição da sobrevivência fetal e atraso do crescimento intrauterino em ratos. Os leves efeitos do diclofenaco sobre os parâmetros de reprodução e parto, bem como a constrição do canal arterial no útero são consequências farmacológicas desta classe de inibidores da síntese de prostaglandinas (vide "Contraindicações", "Gravidez e lactação").

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para:

- Hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer outro componente da formulação;
- Úlcera gástrica ou intestinal ativa, sangramento ou perfuração (vide "Advertências e precauções" e "Reações adversas");
- No último trimestre de gravidez (vide "Gravidez e lactação");
- Falência hepática;
- Falência renal;
- Insuficiência cardíaca grave (vide "Advertências e precauções");
- Como outros agentes anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs). Resolcic também é contraindicado em pacientes nos quais crises de asma, urticária ou rinite aguda são causadas pelo ácido acetilsalicílico ou por outros AINEs (vide "Advertências e precauções" e "Reações adversas").

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com falência hepática e falência renal.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência cardíaca grave (vide "Advertências e precauções").

No 3º trimestre este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez D, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Efeitos gastrointestinais

Sangramento, ulcerações ou perfuração gastrointestinal, que podem ser fatais, foram relatados com todos os AINEs, incluindo diclofenaco, podendo ocorrer a qualquer momento durante o tratamento com ou sem sintomas de subverfência ou história prévia de eventos gastrointestinais sérios. Estes, em geral, apresentam consequências mais sérias em pacientes idosos. Se ocorrer sangramento ou ulceração gastrointestinal em pacientes recebendo Resolcic, o medicamento deve ser descontinuado.

Assim como com outros AINEs, incluindo diclofenaco, acompanhamento médico rigoroso é imprescindível e deve-se ter cautela particular quando prescrever Resolcic a pacientes com sintomas indicativos de distúrbios gastrointestinais ou histórico sugestivo de ulceração gástrica ou intestinal, sangramento ou perfuração (vide "Reações adversas"). O risco de sangramento gastrointestinal é maior com o aumento das doses de AINEs e em pacientes com histórico de úlcera, complicando particularmente em casos de hemorragia ou perfuração, e em pacientes idosos.

Para reduzir o risco de toxicidade gastrointestinal em pacientes com histórico de úlcera, complicando particularmente em casos de hemorragia ou perfuração, e em pacientes idosos, o tratamento deve ser iniciado e mantido com a menor dose eficaz.

Para estes pacientes, uma terapia concomitante com agentes prótons (ex.: inibidores da bomba de prótons) deve ser considerada, e também para pacientes que precisam usar medicamentos com ácido acetilsalicílico em baixa dose ou outros medicamentos que podem aumentar o risco gastrointestinal.

Pacientes com histórico de toxicidade gastrointestinal, particularmente os idosos, devem reportar quaisquer sintomas abdominais não usuais (especialmente sangramento gastrointestinal). Para pacientes tomando medicações concomitantes que podem aumentar o risco de ulceração ou sangramento, como por exemplo, corticóides sistêmicos, anticoagulantes, agudos antiplaquetários ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina recomenda-se cuidado especial ao usar Resolcic (vide "Interações medicamentosas").

Acompanhamento médico estreito e cautela devem ser exercidos em pacientes com colite ulcerativa ou doença de Crohn, uma vez que esta condição pode ser exacerbada (vide "Reações adversas").

Efeitos cardiovasculares

O tratamento com AINEs, incluindo o diclofenaco, particularmente em dose elevada e em períodos prolongados, pode ser associado com um pequeno aumento do risco de eventos tromboticos cardíacos/vasculares graves (incluindo infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral).

O tratamento com Resolcic geralmente não é recomendado a pacientes com doença cardiovascular estabelecida (insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica, doença arterial periférica) ou hipertensão não controlada. Se necessário, os pacientes com doença cardiovascular estabelecida, hipertensão não controlada, ou fatores de risco significativos para doença cardiovascular (ex.: hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e tabagismo) devem ser tratados com Resolcic só depois de cuidadosa avaliação e apenas em doses ≤ 100 mg ao dia, quando o tratamento continuar por mais de 4 semanas.

Como os riscos cardiovasculares do diclofenaco podem aumentar com a dose e duração da exposição, a menor dose diária efetiva deve ser utilizada ao menor período possível. A necessidade do paciente para o alívio sintomático e a resposta à terapia deve ser reavaliada periodicamente, especialmente quando o tratamento continuar por mais de 4 semanas.

Os pacientes devem estar alertas para os sinais e sintomas de eventos anteroembólicos sérios (ex.: dor no peito, falta de ar, fraqueza, prurimento palmar), que podem ocorrer sem aviso. Os pacientes devem ser instruídos a procurar o médico imediatamente em caso de um evento como estes.

Efeitos hematológicos

Durante o tratamento prolongado com Resolcic, assim como com outros AINEs, é recomendado o monitoramento do hemograma. Assim como outros AINEs, Resolcic pode inibir temporariamente a agregação plaquetária. Os pacientes com distúrbios hemostáticos devem ser cuidadosamente monitorados.

Efeitos respiratórios (asma pré-existente)

Em pacientes com asma, rinites alérgicas sazonais, inchaço na mucosa nasal (ex.: pólipos nasais), doenças pulmonares obstrutivas crônicas ou infecções crônicas do trato respiratório (especialmente se relacionado a sintomas alérgicos como rinites), reações (devido aos AINEs, como exacerbção da asma (chamada como intolerância a analgésicos/analésicos-asma), edema de Quincke ou urticária, são mais frequentes que em outros pacientes. Dessa forma, recomenda-se precaução especial para estes pacientes (pontifido para emergência). Esta recomendação aplica-se também a pacientes alérgicos a outras substâncias, como por exemplo, aparecimento de reações cutâneas, prurido ou urticária.

Efeitos hepatobiliares

Acompanhamento médico estreito é necessário quando prescrito Resolcic a pacientes com função hepática debilitada, uma vez que esta condição pode ser exacerbada.

Do mesmo modo que com outros AINEs, incluindo diclofenaco, pode ocorrer elevação dos níveis de uma ou mais enzimas hepáticas. Durante tratamentos prolongados com Resolcic (por exemplo, na forma de comprimidos ou supositório), é recomendado o monitoramento constante da função hepática como medida preventiva. Se os testes anormais para a função hepática persistirem ou piorarem, se os sinais e sintomas clínicos consistentes com a doença hepática se desenvolverem, ou se outras manifestações ocorrerem (ex.: icterícia, rash), Resolcic deve ser descontinuado. Hepatite podem ocorrer com o uso de diclofenaco em sintomas predominantemente.

Deve-se ter cautela ao administrar Resolcic a pacientes com porfiria hepática, uma vez que o medicamento pode desencadear uma crise.

Reações cutâneas

Reações cutâneas sérias, algumas delas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram relatadas muito raramente associadas ao uso de AINEs, incluindo Resolcic (vide "Reações adversas"). Os pacientes aparentemente em maior risco para estas reações logo no início do tratamento, com o início da reação ocorrendo, na maioria dos casos, no primeiro mês de tratamento. Resolcic deve ser descontinuado no primeiro aparecimento de rash cutâneo, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Assim como com outros AINEs, reações alérgicas incluindo reações anafiláticas/anafilatóides, podem também ocorrer em casos raros com diclofenaco, sem exposição prévia ao medicamento.

Efeitos renais

Como retenção de líquidos e edema foram reportados em associação à terapia com AINEs, incluindo diclofenaco, deve ser dedicada atenção especial a pacientes com deficiência da função cardíaca ou renal, história de hipertensão, pacientes idosos, pacientes sob tratamento concomitante com diuréticos ou outros medicamentos que podem impactar significativamente na função renal e aqueles com depleção substancial do volume extracelular de qualquer origem, por exemplo, nas condições pré ou pós-operatórias no caso de cirurgia de grande porte (vide "Contraindicações"). Nestes casos, ao utilizar Resolcic, é recomendado o monitoramento da função renal como medida preventiva. A descontinuação do tratamento é seguida pela recuperação do estado de pré-tratamento.

Interações com AINEs

O uso concomitante de Resolcic com outros AINEs sistêmicos (incluindo inibidores seletivos da COX-2) deve ser evitado devido ao potencial aumento de reações adversas (vide "Interações medicamentosas").

Mecanismo de ação de inibições

Resolcic, assim como outros AINEs, pode mascarar os sinais e sintomas de infecção devido a suas propriedades farmacodinâmicas.

Excipientes especiais

Resolcic comprimidos revestidos contém lactose e, desta forma, não é recomendado para pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase, glicose ou mal absorção glicose-galactose.

- outros AINEs e corticoides: a administração concomitante de diclofenaco com outros AINEs sistêmicos ou corticoides, pode aumentar a frequência de efeitos gastrointestinais indesejados (vide "Advertências e precauções");
- anticoagulantes e agentes antiplaquetários: deve-se ter cautela no uso concomitante uma vez que pode aumentar o risco de hemorragias (vide "Advertências e precauções"). Embora investigações clínicas não indiquem que diclofenaco possua efeito aditivo sobre anticoagulantes, existem casos isolados do aumento do risco de hemorragia em pacientes recebendo diclofenaco e anticoagulantes concomitantemente. Desta maneira, recomenda-se monitoramento próximo nestes pacientes;
- inibidores seletivos da recaptação da serotonina: a administração concomitante com AINEs sistêmicos, incluindo diclofenaco e inibidores seletivos da recaptação da serotonina, pode aumentar o risco de sangramento gastrointestinal (vide "Advertências e precauções");
- antiulcerosos: estudos clínicos têm demonstrado que o diclofenaco pode ser administrado juntamente com agentes antiulcerosos orais sem influenciar em seus efeitos clínicos. Entretanto, existem relatos isolados de efeitos lipo e hiperlipidêmicos, determinados a necessidade de ajuste posológico dos agentes antiulcerosos durante o tratamento com diclofenaco. Por esta razão, o monitoramento dos níveis de glicose no sangue deve ser realizado como medida preventiva durante a terapia concomitante;
- fenilolinas: quando se utiliza fenilolinas concomitantemente com o diclofenaco, o acompanhamento das concentrações plasmáticas de fenilolina é recomendado devido a um esperado aumento na exposição à fenilolina;
- metotrexato: deve-se ter cautela quando AINEs, incluindo diclofenaco, são administrados menos de 24 horas antes ou após tratamento com metotrexato uma vez que pode elevar a concentração sérica do metotrexato, aumentando a sua toxicidade.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser guardado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). O prazo de validade é de 09 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e data de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. Os comprimidos são mamom-claros, circulares e biconvexos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Como uma recomendação geral, a dose deve ser individualmente ajustada. As reações adversas podem ser minimizadas utilizando a menor dose efetiva no período de tempo mais necessário para controlar os sintomas (vide "Advertências e precauções"). Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros com auxílio de um líquido, preferencialmente antes das refeições.

Posologia

Adultos

A dose inicial diária recomendada é de 100 mg a 150 mg.

Para casos mais leves, assim como para terapia de longo prazo, 75 a 100 mg por dia são, geralmente, suficientes. A dose total diária deve ser dividida em 2 a 3 doses.

Para suprimir a dor noturna e a rigidez matinal, o tratamento com comprimidos durante o dia pode ser suplementado pela administração de supositórios ao deitar (até uma dose diária máxima de 150 mg).

No tratamento da dismenorreia primária, a dose diária, que deve ser individualmente adaptada, é geralmente de 50 a 150 mg. Inicialmente devem ser administradas doses de 50 a 100 mg e, se necessário, estas doses devem ser elevadas no decorrer de vários ciclos menstruais até o máximo de 200 mg/dia. O tratamento deve iniciar-se nos primeiros sintomas e, dependendo da sintomatologia, continuar por alguns dias.

Crianças e adolescentes

Devido a sua dosagem, Resodic não é indicado para crianças e adolescentes.

Idosos (pacientes com 65 anos ou mais)

Nenhum ajuste na dose inicial é necessário para pacientes idosos (vide "Advertências e precauções").

Risco cardiovascular estabelecido ou fatores de risco cardiovascular significativos

O tratamento com Resodic geralmente não é recomendado em pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou hipertensão não controlada. Se necessário, pacientes com doença cardiovascular estabelecida, hipertensão não controlada, ou fatores de risco significativos para doenças cardiovasculares devem ser tratados com Resodic somente após avaliação cuidadosa e somente para doses diárias ≤ 100 mg, se tratados por mais de 4 semanas (vide "Advertências e precauções").

Insuficiência renal

Pacientes idosos
Recomenda-se precaução em idosos por motivos médicos básicos. Em particular, recomenda-se que a dose mais baixa eficaz seja utilizada em pacientes idosos debilitados ou aqueles com baixo peso corporal.

Crianças e adolescentes

Devido a sua dosagem, Resodic não é indicado para crianças e adolescentes.

O diclofenaco não é indicado para crianças abaixo de 14 anos, com exceção de casos de artrite juvenil crônica.

Gravidez e lactação

- Mulheres em idade fértil
Não há dados para sugerir qualquer recomendação para mulheres em idade fértil.

- Gravidez

Não há dados suficientes sobre o uso de diclofenaco em mulheres grávidas. Desta forma, Resodic não deve ser usado nos 2 primeiros trimestres de gravidez, a não ser que o benefício esperado para mãe justifique o risco potencial para o feto. Assim como outros AINEs, o uso de diclofenaco é contraindicado nos três últimos meses de gestação pela possibilidade de ocorrer inércia uterina e, ou fechamento prematuro do canal arterial (vide "Contraindicações" e "Dados de segurança pré-clínicos").

No 1º e 2º trimestres este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez C, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-ginecologista.

No 3º trimestre este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez D, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

- Lactação

Assim como outros AINEs, pequenas quantidades de diclofenaco passam para o leite materno. Desta forma, Resodic não deve ser administrado durante a amamentação para evitar efeitos indesejáveis na criança.

- Fertilidade

Assim como outros AINEs, o uso de Resodic pode prejudicar a fertilidade feminina e por isto que deve ser evitado por mulheres que estão tentando engravidar. Para mulheres que tenham dificuldade de engravidar ou cuja fertilidade está sob investigação, a descontinuação do Resodic deve ser considerada.

Habilidade de dirigir e/ou operar máquinas

É improvável que o uso de Resodic afete a capacidade de dirigir, operar máquinas ou fazer outras atividades que requeram de atenção especial.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações a seguir incluem aquelas observadas com Resodic comprimidos revestidos e/ou outras formas farmacêuticas contendo diclofenaco.

Interações observadas a serem consideradas

- inibidores potentes da CYP2C9: recomenda-se precaução ao preservar diclofenaco com inibidores potentes da CYP2C9 (tais como voriconazol), o que poderia resultar em um aumento significativo nas concentrações de pico plasmático e exposição ao diclofenaco, devido à inibição do metabolismo do diclofenaco;

- lítio: se usados concomitantemente, diclofenaco pode elevar as concentrações plasmáticas de lítio. Neste caso, recomenda-se monitoramento do nível de lítio sérico.

- digoxina: se usados concomitantemente, diclofenaco pode elevar as concentrações plasmáticas de digoxina. Neste caso, recomenda-se monitoramento do nível de digoxina sérica.

- diuréticos e agentes anti-hipertensivos: assim como outros AINEs, o uso concomitante de diclofenaco com diuréticos ou anti-hipertensivos (ex.: betabloqueadores, inibidores da ECA), pode diminuir o efeito anti-hipertensivo. Desta forma, esta combinação deve ser administrada com cautela e, pacientes, especialmente idosos, devem ter sua pressão sanguínea periodicamente monitorada. Os pacientes devem estar adequadamente hidratados e deve-se considerar o monitoramento da função renal após o início da terapia concomitante e periodicamente durante o tratamento, particularmente para diuréticos e inibidores da ECA devido ao aumento do risco de nefrotoxicidade (vide "Advertências e precauções");

- ciclosporina: diclofenaco, assim como outros AINEs, pode aumentar a toxicidade nos rins, causada pela ciclosporina, devido ao seu efeito nas prostaglandinas renais. Desta forma, diclofenaco deve ser administrado em doses inferiores àquelas usadas em pacientes que não estão em tratamento com ciclosporina;

- medicamentos contidos por causar hipernatremia: o tratamento concomitante com diuréticos promotores de polidipsia, ciclosporina, isotratilina ou furosemida podem ser associados com o aumento dos níveis séricos de polidipsia, que deve ser monitorado frequentemente (vide "Advertências e precauções");

- antibacterianos quinolonas: houve relatos isolados de convulsões que podem estar associadas ao uso concomitante de quinolonas e AINEs

Interações previstas a serem consideradas






Resolde é contraindicado a pacientes com insuficiência renal (vide "Contraindicações"). Não foram realizados estudos específicos em pacientes com insuficiência renal, portanto não pode ser feita recomendação no ajuste específico da dose. Recomenda-se cautela quando Resolde é administrado a pacientes com insuficiência renal leve a moderada (vide "Advertências e precauções").

Insuficiência hepática

Resolde é contraindicado a pacientes com insuficiência hepática (vide "Contraindicações"). Não foram realizados estudos específicos em pacientes com insuficiência hepática, portanto não pode ser feita recomendação no ajuste específico da dose. Recomenda-se cautela quando Resolde é administrado a pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (vide "Advertências e precauções").

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a medicamento de estudos clínicos, relatos espontâneos e casos de literatura estão listados pelo sistema MedDRA de classe de órgão. Dentro de cada classe de órgão, as reações adversas estão ordenadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa segue a seguinte convenção (CIOMS III):

Muito comum: > 1/10

Comum: ≥ 1/100; < 1/10

Incomum: ≥ 1/1.000; < 1/100

Rara: ≥ 1/10.000; < 1/1.000

Muito rara: < 1/10.000

As reações adversas a seguir incluem aquelas reportadas com Resolde comprimidos e/ou outras formas farmacêuticas contendo diclofenaco em uso por curto ou longo prazo.

- Sangue e distúrbios do sistema linfático

Muito raro: trombocitopenia, leucopenia, anemia (incluindo hemolítica e aplásica) e agranulocitose.

- Distúrbios do sistema imunológico

Rara: reações do hipersensibilidade, anafiláticas e anafilatóides (incluindo hipotensão e choque).
Muito raro: angioedema (incluindo edema facial).

- Distúrbios psiquiátricos

Muito raro: desorientação, depressão, insônia, pesadelos, irritabilidade, distúrbios psicóticos.

- Distúrbios do sistema nervoso

Comum: tontura, náusea.

Rara: sonolência.

Muito raro: parestesia, distúrbios da memória, convulsões, miastenia, meningite asséptica, disgeusia, acidente cerebrovascular.

- Distúrbios oculares

Muito raro: deficiência visual, visão borrada, diplopia.

- Distúrbios do labirinto e do ouvido

Comum: vertigem.

Muito raro: zumbido, deficiência auditiva.

- Distúrbios cardíacos

Incomum*: infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, palpitação, dores no peito.

- Distúrbios vasculares

Muito raro: hipertensão, vasculite

- Distúrbios mediantes, torçivos e respiratório

Muito raro: asma (incluindo dispnéia)

Muito raro: pneumonite

- Distúrbios do trato gastrointestinal

Comum: náusea, vômito, diarreia, dispepsia, cólicas abdominais, flatulência, diminuição do apetite

Rara: gastrite, sangramento gastrointestinal, hematemese, diarreia sanguinolenta, ulcera gastrointestinal (com ou sem sangramento ou perfuração).

Muito raro: colites (incluindo colite hemorrágica e exacerbação da colite ulcerativa ou doença de Crohn), constipação, estomatite glássica, distúrbios

esofágicos, doença intestinal disfragmática, pancreatite.

- Distúrbios hepatobiliares

Comum: elevação das transaminases.

Rara: hepatite, icterícia, distúrbios hepáticos.

Muito raro: hepatite fulminante, necrose hepática, insuficiência hepática.

- Pele e distúrbios dos tecidos conectivos

Comum: rash.

Rara: urticária.

Muito raro: dermatite bolhosa, eritema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell (necrólise epidérmica tóxica), dermatite esfoliativa, alopecia, reação de fotossensibilidade, purpura, purpura de Henoch-Schönlein e prurido.

- Distúrbios urinários e renais

Muito raro: insuficiência renal aguda, lematúria, proteinúria, síndrome nefrótica, nefrite tubulointersticial, necrose papilar renal.

- Distúrbios gerais e no local da administração

Rara: edema.

*A frequência reflete os dados do tratamento de longo prazo com uma dose elevada (150 mg por dia).

Descrição das reações adversas selecionadas

Eventos adversos graves

Dados de meta-análise e farmacovigilância apontam em relação a um pequeno aumento do risco de eventos adversos graves (ex.: infarto do miocárdio), associado ao uso de diclofenaco, particularmente em doses elevadas (150 mg por dia) e durante tratamento de longo prazo (vide "Advertências e precauções").

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

Não há quadro clínico típico associado à superdose com diclofenaco.

A superdose pode causar sintomas tais como vômito, hemorragia gastrointestinal, diarreia, tontura, zumbido ou convulsões. No caso de intoxicação significante, insuficiência aguda nos rins e insuficiência no fígado podem ocorrer.

Tratamento

O tratamento de intoxicações agudas com AINEs, incluindo diclofenaco, consiste essencialmente em medidas sintomáticas e de suporte. Tratamento sintomático e de suporte deve ser administrado em caso de complicações tais como hipotensão, insuficiência renal, convulsões, distúrbios gastrointestinais e depressão respiratória.

Medidas específicas tais como diálise forçada, diálise ou hemoperfusão provavelmente não ajudam na eliminação de AINEs, incluindo diclofenaco, devido a seu alto índice de ligação a proteínas e metabolismo extenso.

Em casos de superdoses potencialmente tóxicas, a ingestão de carvão ativado pode ser considerada para descontaminação do estômago (ex.: lavagem gástrica e vômito) após a ingestão de uma superdose potencialmente letal.

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

Direitos legais

MS - 1.1695.0027

Farm. Resp. - Glaucio F. Miranda CRF-RS 5252

Fabricado por:

Fabricado por Laboratório Farmacêutico Vianead Ltda. - Indústria Brasileira.

Pólo Francisco Bellini, 459, CEP 95098-170 - Caxias do Sul - RS


CNPJ 29.346.301/0001-53

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

888010

Dados da submissão eletrônica		Dados da petição/notificação que altera bula				
Data expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação
23/04/2014	Gerado no momento do peticionamento	10457- SIMILAR - Inclusão inicial de texto de bula - RDC 60/12	23/04/2014	Gerado no momento do peticionamento	10457- SIMILAR - Inclusão inicial de texto de bula - RDC 60/12	23/04/2014

336
010840
9

 ARTE DE MATERIAL DE EMBALAGEM		Implantação: 23/02/2015		REV: 0	
BULA					
ELABORAÇÃO		REVISÃO		APROVAÇÃO	
DATA		DATA		DATA	
CÓDIGO		DESCRIÇÃO			
102787		Bula dipirona sódica monoidratada 500mg comprimido			

dipirona sódica monoidratada

Medicamento registrado sob nº 9.797, de 1999
FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
 Comprimido 500 mg: caixa com 100 e 500 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 15 ANOS
COMPOSIÇÃO:
 Cada comprimido contém:
 dipirona sódica monoidratada.....500mg
 excipientes q.s.p.....1 comprimido
 excipientes: álcool etílico, amido glicolato de sódio, carboximetilcelulose sódica, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, povidona.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE
1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
 Este medicamento é indicado como analgésico (medicamento para dor) e antitérmico (medicamento para febre).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
 Medicamento à base de dipirona, utilizado no tratamento da dor e febre. Os efeitos analgésico e antitérmico podem ser esperados em 20 a 60 minutos após a administração e geralmente persistem por aproximadamente 4 horas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
 Não deve ser utilizada em caso de:
 - alergia ou intolerância à dipirona ou a qualquer um dos componentes da formulação ou a outras pirazolonas (ex. fenazona, propifenazona) ou a pirazolidinas (ex. fenilbutazona, oxifenbutazona) incluindo, por exemplo, experiência prévia de agranulocitose (diminuição acentuada na contagem de glóbulos brancos do sangue) com uma dessas substâncias;
 - função da medula óssea prejudicada (ex. após tratamento citotóxico) ou doenças do sistema hematopoiético (responsável pela produção das células sanguíneas);
 - desenvolvimento de broncoespasmo (contração dos brônquios levando a chiado no peito) ou outras reações anafilatóides, como urticária (erupção na pele que causa coceira), eritema (irritação e inflamação da mucosa do nariz), angioedema (inchaço em região subcutânea ou em mucosas) com uso de medicamentos para dor tais como salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno;
 - porfiria hepática aguda intermitente (doença metabólica que se manifesta através de problemas na pele e/ou com complicações neurológicas) pelo risco de indução de crises de porfiria;
 - deficiência congênita da glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD), pelo risco de hemólise (destruição dos glóbulos vermelhos, o que pode levar à anemia);
 - gravidez e amamentação (vide "O que devo saber antes de usar este medicamento?" - Gravidez e Amamentação);
 Este medicamento é contraindicado para menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg.
 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.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ADVERTÊNCIAS
 Agranulocitose (diminuição do número de granulócitos, que são tipos de glóbulos brancos, em consequência de um distúrbio na medula óssea) induzida pela dipirona é uma ocorrência de origem imunológica, que pode durar pelo menos 1 semana. Essas reações são raras, mas podem ser graves, com risco à vida e podem, em alguns casos, ser fatais. Interrompa o uso da medicação e consulte seu médico imediatamente se alguns dos seguintes sinais ou sintomas ocorrerem: febre, calafrios, dor de garganta, lesão na boca.

Pancreatopenia (diminuição global das células do sangue (glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas)): interrompa o tratamento e procure o seu médico se ocorrerem alguns dos seguintes sinais ou sintomas: mal estar geral, infecção, febre persistente, hematomas, sangramento, palidez.

Choque anafilático (reação alérgica grave): ocorre principalmente em pacientes sensíveis. Portanto, a dipirona deve ser usada com cautela em pacientes que apresentem alergia alérgica ou asma (vide "Quando não devo usar este medicamento?").

Reações cutâneas graves: reações cutâneas com risco à vida, como síndrome de Stevens-Johnson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e grandes áreas do corpo) e Necrólise Epidérmica Tóxica ou síndrome de Lyell (quadro grave, onde uma grande extensão de pele começa a apresentar bolhas e evolui com áreas avermelhadas semelhante a uma grande queimadura) têm sido relatadas com o uso de dipirona. Se desenvolver sinais ou sintomas tais como: erupções cutâneas muitas vezes com bolhas ou lesões da mucosa, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente e não deve ser retomado.

PRECAUÇÕES
 Reações anafiláticas/anafilatóides (reação alérgica

grave e imediata que pode levar à morte). Caso você esteja em alguma das situações abaixo, converse com seu médico, pois estas situações apresentam risco especial para possíveis reações anafiláticas graves relacionadas à dipirona (vide "Quando não devo usar este medicamento?"):
 - asma brônquica, particularmente aqueles com rinossinusite poliposa (processo inflamatório no nariz e seios da face com formação de pólipos) concomitante;
 - urticária crônica;
 - intolerância ao álcool, por exemplo, pessoas que reagem até mesmo a pequenas quantidades de bebidas alcoólicas, apresentando sintomas como espirros, lacrimejamento e vermelhidão acentuada da face;
 - intolerância a corantes (ex. tartrazina) ou a conservantes (ex. benzatos).
 Se você tem alguma alergia, informe seu médico e use este medicamento somente sob orientação.

Reações hipotensivas (de pressão baixa) isoladas.
 A administração de dipirona pode causar reações hipotensivas isoladas (vide "Quais os males que este medicamento pode me causar?"). Essas reações são possivelmente dose dependentes e ocorrem com maior probabilidade após administração injetável. Para evitar as reações hipotensivas severas desse tipo:
 - reverter a hemodinâmica (problemas no sistema circulatório) em pacientes com hipotensão pré-existente, em pacientes com redução dos fluidos corpóreos ou desidratação, ou com instabilidade circulatória ou com insuficiência circulatória incipiente;
 - deve-se ter cautela em pacientes com febre alta. Nestes pacientes, a dipirona deve ser utilizada com extrema cautela e a administração em tais circunstâncias deve ser realizada sob cuidadosa supervisão médica. Podem ser necessárias medidas preventivas (como estabilização da circulação) para reduzir o risco de reação de queda da pressão sanguínea. A dipirona só deve ser utilizada sob cuidadoso monitoramento hemodinâmico em pacientes nos quais a diminuição da pressão sanguínea deve ser evitada, tais como pacientes com doença cardíaca coronariana grave (doença grave na circulação) ou obstrução dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro. Caso você tenha insuficiência dos rins ou do fígado, recomenda-se que o uso de altas doses de dipirona seja evitado, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes casos.

Gravidez e amamentação.
 Recomenda-se não utilizar dipirona durante os primeiros 3 meses da gravidez. O uso de dipirona durante o segundo trimestre da gravidez só deve ocorrer após cuidadosa avaliação do potencial risco/benefício pelo médico. A dipirona não deve ser utilizada durante os 3 últimos meses da gravidez.

Os metabólitos da dipirona são excretados no leite materno. A amamentação deve ser evitada durante e por até 48 horas após a administração do medicamento.

Populações especiais
Pacientes idosos: deve-se considerar a possibilidade das funções do fígado e rins estarem prejudicadas.
Crianças: menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg não devem ser tratados com dipirona.
 Dpirona comprimidos não é recomendada para menores de 15 anos. É recomendada supervisão médica quando se administra dipirona a crianças pequenas.
Restrições a grupos de risco: vide itens "Quando não devo usar este medicamento?" e "O que devo saber antes de usar este medicamento?".

A alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.
 Para as doses recomendadas, nenhum efeito adverso na habilidade de se concentrar e reagir é conhecido. Entretanto, pelo menos com doses elevadas, deve-se levar em consideração que as habilidades para se concentrar e reagir podem estar prejudicadas, constituindo risco em situações onde estas habilidades são de importância especial (por exemplo, operar carros ou máquinas), especialmente quando álcool foi consumido.

Sensibilidade cruzada
 Pacientes que apresentam reações anafilatóides à dipirona podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outros analgésicos não narcóticos. Pacientes que apresentam reações anafiláticas ou outras imunologicamente-mediadas, ou seja, reações alérgicas (ex. agranulocitose) à dipirona podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outras pirazolonas ou pirazolidinas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Medicamento-medicamento: a dipirona pode causar redução dos níveis de ciclosporina no sangue. As concentrações da ciclosporina devem, portanto, ser monitoradas quando a dipirona é administrada concomitantemente. A administração concomitante de dipirona com metotrexato pode aumentar a toxicidade sanguínea do metotrexato particularmente em pacientes idosos. Portanto, esta combinação deve ser evitada. A dipirona pode reduzir o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária (união das plaquetas que atuam na coagulação), quando administrados concomitantemente. Portanto, essa combinação deve ser usada com precaução em pacientes que tomam baixa dose de ácido acetilsalicílico para cardioproteção. A dipirona pode causar a redução na concentração sanguínea de bupropiona. Portanto, recomenda-se cautela quando a dipirona e a bupropiona são administradas concomitantemente.
Medicamento-alimentos: não há dados disponíveis até o momento sobre a interação entre alimentos e dipirona.

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS * OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAS E TABELAÇÃO DE NOTAS - CADASTRO CAD (CENSO) - RUA BRUNO BUENO, 115 - JARDIM BOTANICAL - SÃO PAULO - SP - CEP: 05066-000 - FONE: (11) 3061-1100

Autenticação Digital

De acordo com as exigências do Art. 10, IV, § 1º, do Prov. 131/2007, a Aut. e Rev. At. da Lei Federal nº 8.732/2014, publicada a presente imagem digitalizada, emitida em razão do cumprimento de obrigação imposta pelo registro eletrônico digitalizado, não substitui o documento original assinado eletronicamente pelo usuário.

Cod. Autenticação: 56421502181040250494-1 - Data: 15/02/2018 10:47:24

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: ACP194715-UT-11
 Valor Total do Ato: R\$ 4,23
 Confira os dados do ato em: <https://sefnetlog.fajpb.jus.br>

Rua: Alameda da Liberdade, 115 - JARDIM BOTANICAL - SÃO PAULO - SP

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.

010841
89

Medicamento-exames laboratoriais: não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de dipirona em exames laboratoriais.
Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

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

Conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
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.
Dipirona é um comprimido em formato circular branco.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você deve tomar os comprimidos com líquido (aproximadamente 1/2 a 1 copo), por via oral.
POSOLOGIA
O tratamento pode ser interrompido a qualquer instante sem provocar danos ao paciente, merentes à retirada da medicação.
Adultos e adolescentes acima de 15 anos: 1 a 2 comprimidos até 4 vezes ao dia.

Se o efeito de uma única dose for insuficiente ou após o efeito analgésico ter diminuído, a dose pode ser repetida respeitando-se a posologia e a dose máxima diária, conforme descrito acima. Não há estudos dos efeitos de dipirona comprimidos administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Populações especiais
Em pacientes com insuficiência nos rins ou no fígado, recomenda-se que o uso de altas doses de dipirona seja evitado, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes. Entretanto, para tratamento em curto prazo não é necessária redução da dose. Não existe experiência com o uso de dipirona em longo prazo em pacientes com insuficiência nos rins ou no fígado.
Em pacientes idosos e pacientes debilitados deve-se considerar a possibilidade das funções do fígado e dos rins estarem prejudicadas.

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 do cirurgião-dentista. Este medicamento não deve ser misturado.

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

Caso esqueça-se 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 PODEME CAUSAR?

As freqüências das reações adversas estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção:
Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Distúrbios cardíacos
Síndrome de Kounis (aparecimento simultâneo de eventos coronarianos agudos e reações alérgicas ou anafilatoídicas. Engloba conceitos como infarto alérgico e angina alérgica).

Distúrbios do sistema imunológico
A dipirona pode causar choque anafilático, reações anafiláticas/anafilatoídicas que podem se tornar graves com risco à vida e, em alguns casos, serem fatais. Estas reações podem ocorrer mesmo após o medicamento ter sido utilizado previamente em muitas ocasiões sem complicações.

Estas reações medicamentosas podem desenvolver-se imediatamente após a administração de dipirona ou horas mais tarde, contudo, a tendência normal é que estes eventos ocorram na primeira hora após a administração. Normalmente, reações anafiláticas/anafilatoídicas leves manifestam-se na forma de sintomas cutâneos ou nas mucosas (tais como: coceira, ardor, vermelhidão, urticária, inchaço), falta de ar e, menos frequentemente, doenças/queixas gastrointestinais.
Estas reações leves podem progredir para formas severas com coceira generalizada, angioedema grave (inchaço em região subcutânea ou em mucosas, geralmente de origem alérgica até mesmo envolvendo a laringe), broncoespasmo grave, arritmias cardíacas (descompasso dos batimentos do coração), queda da pressão sanguínea (algumas vezes precedida por aumento da pressão sanguínea) e choque circulatório (colapso circulatório

em que existe um fluxo sanguíneo inadequado para os tecidos e células do corpo).

Em pacientes com síndrome da asma analgésica, reações de intolerância aparecem tipicamente na forma de ataques asmáticos (falta de ar).

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Além das manifestações da pele e mucosas, de reações anafiláticas/anafilatoídicas mencionadas acima, podem ocorrer ocasionalmente erupções medicamentosas fixas, raramente exantema nábil (erupções na pele) e, em casos isolados, síndrome de Stevens-Johnson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e grandes áreas do corpo) ou síndrome de Lyell (doença bolhosa grave que causa morte da camada superficial da pele e mucosas, deixando um aspecto de queimaduras de grande extensão) (vide "O que devo saber antes de usar este medicamento?"). Deve-se interromper imediatamente o uso de medicamentos suspeitos.

Distúrbios do sangue e sistema linfático

Anemia aplásica (doença onde a medula óssea produz em quantidade insuficiente os glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas), agranulocitose e pancitopenia, incluindo casos fatais, leucopenia (redução dos glóbulos brancos) e trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas). Estas reações podem ocorrer mesmo após dipirona ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões, sem complicações.

Os sinais típicos de agranulocitose incluem lesões inflamatórias na mucosa (ex. orofaringe, anorectal, genital), inflamação na garganta, febre (mesmo inesperadamente persistente ou recorrente). Entretanto, em pacientes recebendo tratamento com antibiótico, os sinais típicos de agranulocitose podem ser mínimos. A taxa de sedimentação eritrocitária é extensivamente aumentada, enquanto que o aumento de nódulos linfáticos é tipicamente leve ou ausente.
Os sinais típicos de trombocitopenia incluem uma maior tendência para sangramento e aparecimento de pontos vermelhos na pele e membranas mucosas.

Distúrbios vasculares

Reações hipotensivas isoladas.
Podem ocorrer ocasionalmente após a administração, reações hipotensivas transitórias isoladas; em casos raros, estas reações apresentam-se sob a forma de queda crítica da pressão sanguínea.

Distúrbios renais e urinários

Em casos muito raros, especialmente em pacientes com histórico de doença nos rins, pode ocorrer piora súbita ou recente da função dos rins (insuficiência renal aguda), em alguns casos com diminuição da produção de urina, redução muito acentuada da produção de urina ou perda aumentada de proteínas através da urina. Em casos isolados, pode ocorrer nefrite intersticial aguda (um tipo de inflamação nos rins).
Uma coloração avermelhada pode ser observada algumas vezes na urina.
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.

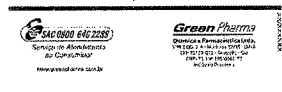
9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Sintomas: náuseas, vômito, dor abdominal, deficiência da função dos rins/insuficiência aguda dos rins (ex. devido à nefrite intersticial), mas raramente, sintomas do sistema nervoso central (vertigem, sonolência, coma, convulsões) e queda da pressão sanguínea (algumas vezes progredindo para choque) bem como arritmias cardíacas (taquicardia). Após a administração de doses muito elevadas, a excreção de um metabólito inofensivo (ácido rubazônico) pode provocar coloração avermelhada na urina.
Tratamento: não existe antídoto específico conhecido para dipirona. Em caso de administração recente, deve-se limitar a absorção sistêmica adicional do princípio ativo por meio de procedimentos primários de desintoxicação, como lavagem gástrica ou aqueles que reduzem a absorção (ex. carvão vegetal ativado). O principal metabólito da dipirona (4-N-metilaminoantipirina) pode ser eliminado por hemodiálise, hemofiltração, hemoperfusão ou filtração plasmática.

Em caso de 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.



Nº do. doc. data de observação e prazo de validade: VIDE CARTUCHO
Siga corretamente o modo de usar, não deixe de seguir as orientações médicas.
Reg. MS nº 1.200.015
Farm. Reg. nº 1.200.015
DR. EDUARDO GONÇALVES - CRF-GO nº 2.129



LISTA DE DISTRIBUIÇÃO		Nº DE CÓPIAS
Assuntos Regulatórios		1
Controle de Qualidade		1
Garantia da Qualidade		1
HISTÓRICO DE REVISÕES		
REVISÃO	DATA	DESCRIÇÃO
0	23/02/2015	Inclusão inicial do texto de bula.

Handwritten signatures and initials: SP, Jo, and others.

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
ESTADO DA PARAÍBA
CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS
FUNDADO EM 1888
PRIMEIRO REGISTRO CIVIL DE NASCIMENTO E ÓBITOS E PRIVATIVO DE CASAMENTOS, INTERDIÇÕES E TUTELAS DA COMARCA DE
JOÃO PESSOA

Av. Epitácio Pessoa, 1145 Bairro dos Estados 58030-00, João Pessoa PB
 Tel.: (83) 3244-5404 / Fax: (83) 3244-5484
 http://www.azevedobastos.not.br
 E-mail: cartorio@azevedobastos.not.br



DECLARAÇÃO DE SERVIÇO DE AUTENTICAÇÃO DIGITAL

O Bel. Válber Azevêdo de Miranda Cavalcanti, Oficial do Primeiro Registro Civil de Nascimentos e Óbitos e Privativo de Casamentos, Interdições e Tutelas com atribuição de autenticar e reconhecer firmas da Comarca de João Pessoa Capital do Estado da Paraíba, em virtude de Lei, etc...

DECLARA para os devidos fins de direito que, o documento em anexo identificado individualmente em cada *Código de Autenticação Digital*¹ ou na referida sequência, foi autenticados de acordo com as Legislações e normas vigentes².

DECLARO ainda que, para garantir transparência e segurança jurídica de todos os atos oriundos dos respectivos serviços de Notas e Registros do Estado da Paraíba, a Corregedoria Geral de Justiça editou o Provimento CGJPB Nº 003/2014, determinando a inserção de um código em todos os atos notoriais e registrais, assim, cada Selo Digital de Fiscalização Extrajudicial contém um código único (por exemplo: **Selo Digital: ABC12345-X1X2**) e dessa forma, cada autenticação processada pela nossa Serventia pode ser confirmada e verificada tantas vezes quanto for necessário através do site do Tribunal de Justiça do Estado da Paraíba, endereço <http://corregedoria.tjpb.jus.br/selo-digital/>

A autenticação digital do documento faz prova de que, na data e hora em que ela foi realizada, a empresa **PROMEFARMA REPRESENTACOES COMERCIAIS LTDA** tinha posse de um documento com as mesmas características que foram reproduzidas na cópia autenticada, sendo da empresa **PROMEFARMA REPRESENTACOES COMERCIAIS LTDA** a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a este Cartório.

Esta DECLARAÇÃO foi emitida em **16/10/2018 09:42:44 (hora local)** através do sistema de autenticação digital do Cartório Azevêdo Bastos, de acordo com o Art. 1º, 10º e seus §§ 1º e 2º da MP 2200/2001, como também, o documento eletrônico autenticado contendo o Certificado Digital do titular do Cartório Azevêdo Bastos, poderá ser solicitado diretamente a empresa **PROMEFARMA REPRESENTACOES COMERCIAIS LTDA** ou ao Cartório pelo endereço de e-mail autentica@azevedobastos.not.br

Para informações mais detalhadas deste ato, acesse o site <https://autdigital.azevedobastos.not.br> e informe o *Código de Consulta desta Declaração*.

Código de Consulta desta Declaração: 912393

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **15/02/2019 10:47:40 (hora local)**.

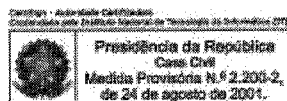
¹**Código de Autenticação Digital:** 58421502181040250494-1 a 58421502181040250494-2

²**Legislações Vigentes:** Lei Federal nº 8.935/94, Lei Federal nº 10.406/2002, Medida Provisória nº 2200/2001, Lei Federal nº 13.105/2015, Lei Estadual nº 8.721/2008, Lei Estadual nº 10.132/2013 e Provimento CGJ N° 003/2014.

O referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

00005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05bd6336f4280c73679a9575edc60b575103b4a7d58fd9697bec544bcdd80e1d7fffb3ea77a2b3f8e7cb0e4e669956
 8d43d41e412aa873c7e30a8e82cdfed4e644b



Handwritten signatures and initials, including a large 'M' in a circle, and a page number '1/1'.



Maxalgina

Natulab Laboratório SA.

Solução Oral

50 mg/mL

500mg/mL

MODELO DE BULA

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

MAXALGINA

dipirona monodratada

APRESENTAÇÃO

Solução oral (Infantil) 50 mg/mL. frascos de vidro âmbar com 100 mL + seringa dosadora.

Solução oral (Infantil) 50 mg/mL. frascos de vidro âmbar com 100 mL.

Apresentação Hospitalar. caixa contendo 50 frascos com 100 mL.

Solução oral (gotas) 500mg/mL. frascos plásticos opacos goteador com 10ml e 20ml

Apresentação Hospitalar. Caixa contendo 50 frascos com 10 e 20 ml cada

Caixa contendo 200 frascos com 10 e 20 ml cada

USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES.

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução oral infantil contém 50 mg de dipirona monodratada.

Excipientes: Sorbitol, ácido cítrico anidro, sacarose, metabissulfito de sódio, fosfato de sódio dibásico anidro, EDTA dissódico anidro, corante vermelho ponceau, essência de framboesa, benzoato de sódio, sorbato de potássio e água purificada.

Cada mL da solução oral gotas contém 500 mg de dipirona monodratada.

Excipientes: EDTA, metabissulfito de sódio, essência de abacaxi, propileno glicol e água purificada.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é indicado como analgésico (medicamento para dor) e antitérmico (medicamento para febre)

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

MAXALGINA é um medicamento à base de dipirona, utilizado no tratamento das manifestações dolorosas e febre. Os efeitos analgésico e antitérmico podem ser esperados em 30 a 60 minutos após a administração e geralmente persistem por aproximadamente 4 horas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

MAXALGINA não deve ser utilizada caso você tenha:

- alergia ou intolerância à dipirona ou a qualquer um dos componentes da formulação ou a outras pirazolonas (ex. fenazona, propifenazona) ou a pirazolidinas (ex. fenilbutazona, oxifentbutazona) incluindo, por exemplo, experiência prévia de agranulocitose (diminuição acentuada na contagem dos glóbulos brancos do sangue) com uma dessas substâncias;
- função da medula óssea prejudicada (ex. após tratamento citotóxico) ou doenças do sistema hematopoiético (responsável pela produção das células sanguíneas);
- desenvolvido brôncoespasmo (contração dos brônquios levando a chiado no peito) ou outras reações arafalactóides, como urticária (erupção na pele que causa coceira), rinite (irritação e inflamação da mucosa do nariz), angioedema (inchaço em região subcutânea ou em mucosas) com uso de medicamentos para dor tais como salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno;
- porfíria hepática aguda intermitente (doença metabólica que se manifesta através de problemas na pele e ou com complicações neurológicas) pelo risco de indução de crises de porfíria;

Rua H, Nº 02, GALPÃO III -- URBIS II - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574-150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

Rua H, Nº 02, GALPÃO III -- URBIS II - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574-150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

8943
010843

- deficiência congênita da glicose-6-fosfato-desidrogenase (GGPD), pelo risco de hemólise (destruição dos glóbulos vermelhos, o que pode levar à anemia), - gravidez e amamentação (vide "O que devo saber antes de usar este medicamento?" - Gravidez e Amamentação).

Este medicamento é contraindicado para menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg. 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.

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

ADVERTÊNCIAS

Agranulocitose (diminuição do número de granulócitos, que são tipos de glóbulos brancos, em consequência de um distúrbio na medula óssea) induzida pela dipirona é uma ocorrência de origem imunológica que pode durar pelo menos 1 semana. Essas reações são raras, mas podem ser graves, com risco à vida e podem, em alguns casos, ser fatais. Interrumpa o uso da medicação e consulte seu médico imediatamente se alguns dos seguintes sinais ou sintomas ocorrerem: febre, calafrios, dor de garganta, lesão na boca

Pancreatopneia [diminuição global das células do sangue (glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas)]; interrompa o tratamento e procure o seu médico se ocorrerem alguns dos seguintes sinais ou sintomas: mal estar geral, infecção, febre persistente, hematomas, sangramento, palidez

Choque anafilático (reação alérgica grave) ocorre principalmente em pacientes sensíveis. Portanto, a dipirona deve ser usada com cautela em pacientes que apresentem alergia atópica ou asma (vide "Quando não devo usar este medicamento?")

Reações cutâneas graves. reações cutâneas com risco de vida, como Síndrome de Stevens-Johnson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e grandes áreas do corpo) e Necrólise Epidérmica Tóxica ou Síndrome de Lyell (quadro grave, onde uma grande extensão de pele começa a apresentar bolhas e evolui com áreas avermelhadas semelhante a uma grande queimadura) têm sido relatadas com o uso de dipirona. Se desenvolver sinais ou sintomas tais como: erupções cutâneas múltiplas vezes com bolhas ou lesões da mucosa, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente e não deve ser retomado.

PRECAUÇÕES

Reações anafiláticas/anafilactóides (reação alérgica grave e imediata que pode levar à morte)

Caso você esteja em alguma das situações abaixo, converse com seu médico, pois estas situações apresentam risco especial para possíveis reações anafiláticas graves relacionadas à dipirona (vide "Quando não devo usar este medicamento?"):

- asma brônquica, particularmente aqueles com rinosinusite poliposa (processo inflamatório no nariz e seios da face com formação de pólipos) concomitante,
- urticária crônica,
- intolerância ao álcool, por exemplo, pessoas que reagem até mesmo a pequenas quantidades de bebidas alcoólicas, apresentando sintomas como espirros, lacrimejamento e vermelhidão acentuada da face,
- intolerância a corantes (ex. tartrazina) ou a conservantes (ex. benzoatos)

Se você tem alguma alergia, informe seu médico e use MAXALGINA somente sob orientação

Reações hipotensivas (de pressão baixa) isoladas

A administração de dipirona pode causar reações hipotensivas isoladas (vide "Quais os males que este medicamento pode me causar?"). Essas reações são possivelmente dose dependentes e ocorrem com maior probabilidade após administração injetável

Caso você tenha insuficiência dos rins ou do fígado, recomenda-se que o uso de altas doses de dipirona

Rua H, Nº 02, GALPÃO III - URBIS II - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574-150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

seja evitado, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes casos

Gravidez e amamentação

Recomenda-se não utilizar MAXALGINA durante os primeiros 3 meses da gravidez. O uso de MAXALGINA durante o segundo trimestre da gravidez só deve ocorrer após cuidadosa avaliação do potencial risco/benefício pelo médico. MAXALGINA não deve ser utilizada durante os 3 últimos meses da gravidez

Os metabólitos da dipirona são excretados no leite materno. A amamentação deve ser evitada durante e por até 48 horas após a administração de MAXALGINA.

Populações especiais

Pacientes idosos: deve-se considerar a possibilidade das funções do fígado e rins estarem prejudicadas. **Crianças:** menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg, não devem ser tratadas com MAXALGINA. É recomendada supervisão médica quando se administra dipirona a crianças pequenas

Restrições a grupos de risco: vide itens "Quando não devo usar este medicamento?" e "O que devo saber antes de usar este medicamento?"

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Para as doses recomendadas, nenhum efeito adverso na habilidade de se concentrar e reagir é conhecido. Entretanto, pelo menos com doses elevadas, deve-se levar em consideração que as habilidades para se concentrar e reagir podem estar prejudicadas, constituindo risco em situações onde estas habilidades são de importância especial (por exemplo, operar carros ou máquinas), especialmente quando álcool foi consumido.

Sensibilidade cruzada

Pacientes que apresentam reações anafilactóides à dipirona podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outros analgésicos não narcóticos.

Pacientes que apresentam reações anafiláticas ou outras imunologicamente-mediadas, ou seja, reações alérgicas (ex. agranulocitose) à dipirona podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outras pirazolonas ou pirazolidinas.

Atenção diabéticos: contém açúcar (sacarose líquida 500mg/mL). Portanto, para pacientes diabéticos, recomenda-se a administração de comprimidos ou gotas ao invés de solução oral

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-medicamento: a dipirona pode causar redução dos níveis de ciclosporina no sangue. As concentrações da ciclosporina devem, portanto, ser monitoradas quando a dipirona é administrada concomitantemente

A administração concomitante de dipirona com metotrexato pode aumentar a toxicidade sanguínea do metotrexato particularmente em pacientes idosos. Portanto, esta combinação deve ser evitada

Medicamento-alimentos: não há dados disponíveis até o momento sobre a interação entre alimentos e dipirona

Medicamento-exames laboratoriais: não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de dipirona em exames laboratoriais

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

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

MAXALGINA deve ser mantida em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegida da luz

Rua H, Nº 02, GALPÃO III - URBIS II - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574-150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

748010
69

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

Solução xaroposa limpa, de cor rosa e odor de framboesa

Solução limpa, amarelada, com odor de abacaxi

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

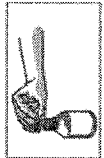
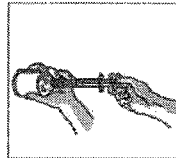

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

MODO DE USAR

Solução oral (Infantil)

Recomenda-se que, para a administração da solução oral infantil, seja utilizada a seringa dosadora que acompanha o frasco na embalagem.

Instruções para uso da seringa dosadora:

<p>1º passo: Coloque a tampa interna que acompanha a seringa dosadora no frasco de MAXALGINA Infantil.</p>	
<p>2º passo: Encare a seringa dosadora no orifício da tampa interna do frasco, vire o frasco de cabeça para baixo e puxe o êmbolo até a marca correspondente à dosagem indicada para o paciente.</p>	
<p>3º passo: Administre o conteúdo da seringa diretamente na boca do paciente.</p>	
<p>4º passo: Após a administração, lave a seringa com água e guarde-a na respectiva caixa para que possa ser utilizada novamente.</p>	

Não é necessário agitar o produto
 A seringa foi desenvolvida exclusivamente para a administração de MAXALGINA Infantil e não deve ser utilizada para administração de outros medicamentos.

Recomenda-se que, para a administração da solução oral infantil, seja utilizado copo medido graduada que acompanha o frasco na embalagem

Rua H, Nº 02, GALPÃO III – URBIS II - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA – CEP 44.574-150
 FONE: (0XX) 75- 3311-5555

Solução oral (gotas)

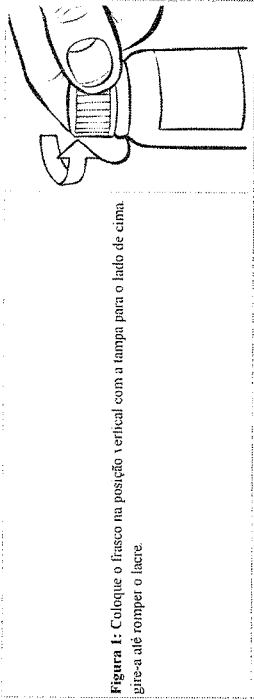


Figura 1: Coloque o frasco na posição vertical com a tampa para o lado de cima. gire-a até romper o laque.

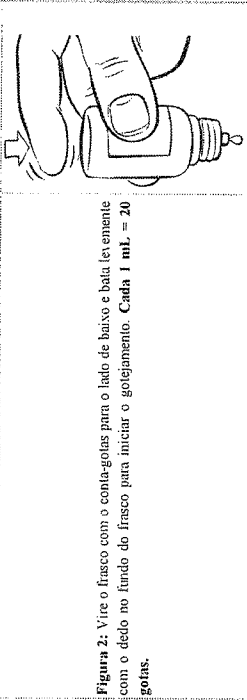


Figura 2: Vire o frasco com o conta-gotas para o lado de baixo e bata levemente com o dedo no fundo do frasco para iniciar o gotejamento. Cada 1 mL = 20 gotas.

POSOLOGIA

Solução oral (infantil)

O tratamento pode ser interrompido a qualquer instante sem provocar danos ao paciente, inerentes à retirada da medicação.

Adultos e adolescentes acima de 15 anos: 10 a 20 mL em administração única ou até o máximo de 20 mL, 4 vezes ao dia.

As crianças devem receber MAXALGINA Infantil conforme seu peso seguindo a orientação deste esquema:

Peso (média de idade)	Dose	Solução oral (em mL)*
5 a 8 kg (3 a 11 meses)	Dose única	1,25 a 2,5
9 a 15 kg (1 a 3 anos)	Dose máxima diária	10 (4 tomadas x 2,5 mL)
	Dose única	2,5 a 5
16 a 23 kg (4 a 6 anos)	Dose máxima diária	20 (4 tomadas x 5 mL)
	Dose única	3,75 a 7,5
	Dose máxima diária	30 (4 tomadas x 7,5 mL)

Rua H, Nº 02, GALPÃO III – URBIS II - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA – CEP 44.574-150
 FONE: (0XX) 75- 3311-5555

010845
 g

24 a 30 kg (7 a 9 anos)	Dose única	5 a 10
	Dose máxima diária	40 (4 tomadas x 10 mL)
31 a 45 kg (10 a 12 anos)	Dose única	7,5 a 15
	Dose máxima diária	60 (4 tomadas x 15 mL)
46 a 53 kg (13 a 14 anos)	Dose única	8,75 a 17,5
	Dose máxima diária	70 (4 tomadas x 17,5 mL)

Crianças menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg não devem ser tratadas com MAXALGINA.

Se o efeito de uma única dose for insuficiente ou após o efeito analgésico ter diminuído, a dose pode ser repetida respeitando-se a posologia e a dose máxima diária, conforme descrito em posologia.

Não há estudos dos efeitos de MAXALGINA Infantil administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Populações especiais

Em pacientes com insuficiência nos rins ou no fígado, recomenda-se que o uso de altas doses de dipirona seja evitado, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes. Entretanto, para tratamento no curto prazo não é necessária redução da dose. Não existe experiência com o uso de dipirona em longo prazo em pacientes com insuficiência dos rins ou do fígado.

Em pacientes idosos e pacientes debilitados deve-se considerar a possibilidade das funções do fígado e dos rins estarem prejudicadas.

Para **pacientes diabéticos,** recomenda-se a administração de comprimidos ou gotas ao invés de solução oral (MAXALGINA Infantil). Os carboidratos contidos em 5 mL de solução oral correspondem a 3,3 g de glicose.

Solução oral (gotas):

O tratamento pode ser interrompido a qualquer instante sem provocar danos ao paciente, inerentes à retirada da medicação.

Cada 1 mL = 20 gotas (quando o frasco for mantido na posição vertical para gotear a quantidade pretendida de gotas conforme indicado em "Modo de usar").

Adultos e adolescentes acima de 15 anos: 20 a 40 gotas em administração única ou até o máximo de 40 gotas, 4 vezes ao dia.

As crianças devem receber MAXALGINA Gotas conforme seu peso segundo a orientação deste esquema:

Peso (média de idade)	Dose	Gotas
5 a 8 kg (3 a 11 meses)	Dose única	2 a 5 gotas
	Dose máxima diária	20 (4 tomadas x 5 gotas)
9 a 15 kg (1 a 3 anos)	Dose única	3 a 10 gotas
	Dose máxima diária	40 (4 tomadas x 10 gotas)
16 a 23 kg (4 a 6 anos)	Dose única	5 a 15 gotas
	Dose máxima diária	60 (4 tomadas x 15 gotas)

24 a 30 kg (7 a 9 anos)	Dose única	8 a 20 gotas
	Dose máxima diária	80 (4 tomadas x 20 gotas)
31 a 45 kg (10 a 12 anos)	Dose única	10 a 30 gotas
	Dose máxima diária	120 (4 tomadas x 30 gotas)
46 a 53 kg (13 a 14 anos)	Dose única	15 a 35 gotas
	Dose máxima diária	140 (4 tomadas x 35 gotas)

Se o efeito de uma única dose for insuficiente ou após o efeito analgésico ter diminuído, a dose pode ser repetida respeitando-se a posologia e a dose máxima diária, conforme descrito em posologia. Por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Populações especiais

Em pacientes com insuficiência nos rins ou no fígado, evitar o uso de altas doses de dipirona, pois a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes. Porém, para tratamento no curto prazo não é necessária redução da dose.

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 do cirurgião-dentista.

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

Caso esqueça-se 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, de seu médico ou cirurgião-dentista.

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

As freqüências das reações adversas estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção: Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

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

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

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Distúrbios do sistema imunológico

A dipirona pode causar choque anafilático, reações anafiláticas/anafilactóides que podem se tornar graves com risco à vida e, em alguns casos, serem fatais. Estas reações podem ocorrer mesmo após NOVALGINA ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões sem complicações.

Estas reações medicamentosas podem desenvolver-se imediatamente após a administração de dipirona ou horas mais tarde, contudo, a tendência normal é que estes eventos ocorram na primeira hora após a administração.

Normalmente, reações anafiláticas/anafilactóides leves manifestam-se na forma de sintomas cutâneos ou nas mucosas (tais como: coceira, ardor, vermelhidão, urticária, inchaço), falta de ar e, menos frequentemente, dor nas veias/quedas gastrintestinais.

Estas reações leves podem progredir para formas graves com coceira generalizada, angioedema grave (inchaço em região subcutânea ou em mucosas, geralmente de origem alérgica até mesmo envolvendo a laringe), broncoespasmo grave, arritmias cardíacas (descompassos dos batimentos do coração), queda do pressão sanguínea (algumas vezes precedida por aumento da pressão sanguínea) e choque circulatório (colapso circulatório em que existe um fluxo sanguíneo inadequado para os tecidos e células do corpo). Em pacientes com síndrome da asma analgésica, reações de intolerância aparecerem tipicamente na forma de ataques asmáticos (falta de ar).

Rua H, Nº 02, GALPÃO III – URBIS II - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA – CEP 44.574-150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

010846

Rua H, Nº 02, GALPÃO III – URBIS II - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA – CEP 44.574-150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

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.

DIZERES LEGAIS

MS: 1.3841.0002
Farm. Responsável: Tales de Vasconcelos Cortes
CRF/BA nº 3745

NATULAB LABORATÓRIO S. A.

Rua H, nº 2, Galpão 03 – Urbis II
Santo Antonio de Jesus – Bahia - CEP 44.574-150
CNPJ 02.456.955/0001-83
INDÚSTRIA BRASILEIRA
SAC: (75) 3311 5555

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



Distúrbios na pele e tecido subcutâneo

Além das manifestações da pele e mucosas, de reações anafiláticas/anafilatóides mencionadas acima, podem ocorrer ocasionalmente erupções medicamentosas fixas, raramente exantema (erupções na pele), e, em casos isolados, síndrome de Stevens-Johnson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e grandes áreas do corpo) ou síndrome de Lyell (doença bolhosa grave que causa morte da camada superficial da pele e mucosas, deixando um aspecto de queimaduras de grande extensão) (vide "O que devo saber antes de usar este medicamento?"). Deve-se interromper imediatamente o uso de medicamentos suspeitos.

Distúrbios do sangue e sistema linfático

Anemia aplásica (doença onde a medula óssea produz em quantidade insuficiente os glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas), agranulocitose e pancitopenia, incluindo casos fatais, leucopenia (redução dos glóbulos brancos) e trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas).

Essas reações podem ocorrer mesmo após NOVALGINA ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões, sem complicações.

Os sinais típicos de agranulocitose incluem lesões inflamatórias na mucosa (ex: onofaringe, anorretal, genital), inflamação na garganta, febre (mesmo inesperadamente persistente ou recorrente). Entretanto, em pacientes recebendo tratamento com antibiótico, os sinais típicos de agranulocitose podem ser mínimos. A taxa de sedimentação eritrocitária é extensivamente aumentada, enquanto que o aumento de nódulos linfáticos é tipicamente leve ou ausente.

Os sinais típicos de trombocitopenia incluem uma maior tendência para sangramento e aparecimento de pontos vermelhos na pele e membranas mucosas.

Distúrbios vasculares

Reações hipotensivas isoladas
Podem ocorrer ocasionalmente após a administração, reações hipotensivas transitórias isoladas, em casos raros, estas reações apresentam-se sob a forma de queda crítica da pressão sanguínea.

Distúrbios renais e urinários

Em casos muito raros, especialmente em pacientes com histórico de doença nos rins, pode ocorrer piora súbita ou recente da função dos rins (insuficiência renal aguda), em alguns casos com diminuição da produção de urina, redução muito acentuada da produção de urina ou perda aumentada de proteínas através da urina. Em casos isolados, pode ocorrer nefrite intersticial aguda (um tipo de inflamação nos rins).

Uma coloração avermelhada pode ser observada algumas vezes na urina.

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 DESTA MEDICAMENTA?

Sintomas: náuseas, vômito, dor abdominal, deficiência da função dos rins/insuficiência aguda dos rins (ex: devido à nefrite intersticial), mais raramente, sintomas do sistema nervoso central (vertigem, sonolência, coma, convulsões) e queda da pressão sanguínea (algumas vezes progredindo para choque) bem como arritmias cardíacas (taquicardia). Após a administração de doses muito elevadas, a excreção de um metabólito inofensivo (ácido rubazônico) pode provocar coloração avermelhada na urina.

Tratamento: não existe antídoto específico conhecido para dipirona. Em caso de administração recente, deve-se limitar a absorção sistêmica adicional do princípio ativo por meio de procedimentos primários de desintoxicação, como lavagem gástrica ou aqueles que reduzem a absorção (ex: carvão vegetal ativado). O principal metabólito da dipirona (4-N-metilaminosulpirina) pode ser eliminado por hemodialise, hemofiltração, hemoperfusão ou filtração plasmática.

Rua H, Nº 02, GALPÃO III – URBIS II – SANTO ANTONIO DE JESUS - BA – CEP 44.574-150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

010847

Bg

Rua H, Nº 02, GALPÃO III – URBIS II – SANTO ANTONIO DE JESUS - BA – CEP 44.574-150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

(M)

SS

A

Anexo B
Histórico de alteração para bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
136309/09-3	1808 - SIMILAR - NOTIFICAÇÃO DA ALTERAÇÃO DE TEXTO DE BULA	09/02/09	Anuído - COPRE em 09/03/09	Adequação de texto de bula em acordo com a legislação vigente, Resolução RDC nº 140, de 29 de maio de 2003.

J.

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

Maxalgina

Natulab Laboratório SA.

Solução Oral

50 mg/mL

500mg/mL

MODELO DE BULA

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

MAXALGINA
dipirona monoidratada

APRESENTAÇÃO

Solução oral (Infântil) 50 mg/mL: frascos de vidro âmbar com 100 mL + seringa dosadora.

Solução oral (Infântil) 50 mg/mL: frascos de vidro âmbar com 100 mL.

Apresentação Hospitalar: caixa contendo 50 frascos com 100 mL.

Solução oral (gotas) 500mg/mL: frascos plásticos opacos goteador com 10ml e 20ml

Apresentação Hospitalar: Caixa contendo 50 frascos com 10 e 20 ml cada.

Caixa contendo 200 frascos com 10 e 20 ml cada.

USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES.

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução oral infantil contém 50 mg de dipirona monoidratada.

Excipientes: Sorbitol, ácido cítrico anidro, sacarose, metabisulfito de sódio, fosfato de sódio dibásico anidro, EDTA, dissódico anidro, corante vermelho ponceau, essência de framboesa, benzoato de sódio, sorbitato de potássio e água purificada.

Cada mL da solução oral gotas contém 500 mg de dipirona monoidratada.

Excipientes: EDTA, metabisulfito de sódio, essência de abacaxi, propilenoglicol e água purificada.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é indicado como analgésico (medicamento para dor) e antitérmico (medicamento para febre).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

MAXALGINA é um medicamento à base de dipirona, utilizado no tratamento das manifestações dolorosas e febre. Os efeitos analgésico e antitérmico podem ser esperados em 30 a 60 minutos após a administração e geralmente persistem por aproximadamente 4 horas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

MAXALGINA não deve ser utilizada caso você tenha:

- alergia ou intolerância à dipirona ou a qualquer um dos componentes da formulação ou a outras pirazolonas (ex. fenazona, propifenazona) ou a pirazolidinas (ex. fenilbutazona, oxifentbutazona) incluindo, por exemplo, experiência prévia de agranulocitose (diminuição acentuada na contagem dos glóbulos brancos do sangue) com uma dessas substâncias;
- função da medula óssea prejudicada (ex. após tratamento citotático) ou doenças do sistema hematopoiético (responsável pela produção das células sanguíneas);
- desenvolvido broncoespasmo (contração dos brônquios levando a chiado no peito) ou outras reações anafilactóides, como urticária (erupção na pele que causa coceira), rinite (irritação e inflamação da mucosa do nariz), angioedema (inchaço em região subcutânea ou em mucosas) com uso de medicamentos para dor tais como salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno;
- porfiria hepática aguda intermitente (doença metabólica que se manifesta através de problemas na pele e/ou com complicações neurológicas) pelo risco de indução de crises de porfiria.

- deficiência congênita da glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD), pelo risco de hemólise (destruição dos glóbulos vermelhos, o que pode levar à anemia); - gravidez e amamentação (vide "O que devo saber antes de usar este medicamento?" - Gravidez e Amamentação").
Este medicamento é contraindicado para menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg. 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.

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

ADVERTÊNCIAS

Agranulocitose (diminuição do número de granulócitos, que são tipos de glóbulos brancos, em consequência de um distúrbio na medula óssea) induzida pela dipirona é uma ocorrência de origem imunológica que pode durar pelo menos 1 semana. Essas reações são raras, mas podem ser graves, com risco à vida e podem, em alguns casos, ser fatais. Interrumpa o uso da medicação e consulte seu médico imediatamente se alguns dos seguintes sinais ou sintomas ocorrerem: febre, calafrios, dor de garganta, lesão na boca.

Panцитopenia (diminuição global das células do sangue (glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas)): interrompa o tratamento e procure o seu médico se ocorrerem alguns dos seguintes sinais ou sintomas: mal estar geral, infecção, febre persistente, hematomas, sangramento, palidez.

Choque anafilático (reação alérgica grave), ocorre principalmente em pacientes sensíveis. Portanto, a dipirona deve ser usada com cautela em pacientes que apresentem alergia atópica ou asma (vide "Quando não devo usar este medicamento?").

Reações cutâneas graves: reações cutâneas com risco de vida, como Síndrome de Stevens-Johnson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e grandes áreas do corpo) e Necrólise Epidérmica Tóxica ou Síndrome de Lyell (quadro grave, onde uma grande extensão de pele começa a apresentar bolhas e evolui com áreas avermelhadas semelhante a uma grande queimadura) têm sido relatadas com o uso de dipirona. Se desenvolver sinais ou sintomas tais como: erupções cutâneas muitas vezes com bolhas ou lesões da mucosa, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente e não deve ser retomado.

PRECAUÇÕES

Reações anafiláticas/anafilatóides (reação alérgica grave e imediata que pode levar à morte)

Caso você esteja em alguma das situações abaixo, converse com seu médico, pois estas situações apresentam risco especial para possíveis reações anafiláticas graves relacionadas à dipirona (vide "Quando não devo usar este medicamento?"):

- asma brônquica, particularmente aqueles com rinosinusite poliposa (processo inflamatório no nariz e seios da face com formação de pólipos) concomitante;
- urticária crônica;
- intolerância ao álcool, por exemplo, pessoas que reagem até mesmo a pequenas quantidades de bebidas alcoólicas, apresentando sintomas como espirros, lacrimejamento e vermelhidão acentuada da face;
- intolerância a corantes (ex: tartrazina) ou a conservantes (ex.: benzozatos).

Se você tem alguma alergia, informe seu médico e use MAXALGINA somente sob orientação.

Reações hipotensivas (de pressão baixa) isoladas

A administração de dipirona pode causar reações hipotensivas isoladas (vide "Quais os males que este medicamento pode me causar?"). Essas reações são possivelmente dose dependentes e ocorrem com maior probabilidade após administração injetável.

Caso você tenha insuficiência dos rins ou do fígado, recomenda-se que o uso de altas doses de dipirona

seja evitado, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes casos.

Gravidez e amamentação

Recomenda-se não utilizar MAXALGINA durante os primeiros 3 meses da gravidez. O uso de MAXALGINA durante o segundo trimestre da gravidez só deve ocorrer após cuidadosa avaliação do potencial risco/benefício pelo médico. MAXALGINA não deve ser utilizada durante os 3 últimos meses da gravidez.

Os metabólitos da dipirona são excretados no leite materno. A amamentação deve ser evitada durante e por até 48 horas após a administração de MAXALGINA.

Populações especiais

Pacientes idosos: deve-se considerar a possibilidade das funções do fígado e rins estarem prejudicadas.

Crianças: menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg não devem ser tratadas com MAXALGINA. É recomendada supervisão médica quando se administra dipirona a crianças pequenas.

Restrições a grupos de risco: vide itens "Quando não devo usar este medicamento?" e "O que devo saber antes de usar este medicamento?".

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Para as doses recomendadas, nenhum efeito adverso na habilidade de se concentrar e reagir é conhecido. Entretanto, pelo menos com doses elevadas, deve-se levar em consideração que as habilidades para se concentrar e reagir podem estar prejudicadas, constituindo risco em situações onde estas habilidades são de importância especial (por exemplo, operar carros ou máquinas), especialmente quando álcool foi consumido.

Sensibilidade cruzada

Pacientes que apresentam reações anafilatóides à dipirona podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outros analgésicos não narcóticos.

Pacientes que apresentam reações anafiláticas ou outras imunologicamente-mediadas, ou seja, reações alérgicas (ex. agranulocitose) à dipirona podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outras pirazolonas ou pirazolidinas.

Atenção diabéticos: contém açúcar (sacarose líquida 500mg/mL). Portanto, para pacientes diabéticos, recomenda-se a administração de comprimidos ou gotas ao invés de solução oral.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-medicamento: a dipirona pode causar redução dos níveis de ciclosporina no sangue. As concentrações da ciclosporina devem, portanto, ser monitoradas quando a dipirona é administrada concomitantemente.

A administração concomitante de dipirona com metotrexato pode aumentar a toxicidade sanguínea do metotrexato particularmente em pacientes idosos. Portanto, esta combinação deve ser evitada.

Medicamento-alimentos: não há dados disponíveis até o momento sobre a interação entre alimentos e dipirona.

Medicamento-exames laboratoriais: não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de dipirona em exames laboratoriais.

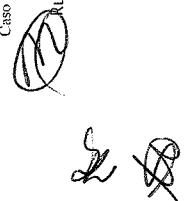
Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

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

MAXALGINA deve ser mantida em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz

Rua H, Nº 02, GALPÃO III - URBIS II - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574-150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

010850



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

Solução xaroposa límpida, de cor rosa e odor de framboesa.
 Solução límpida, amarelada, com odor de abacaxi.

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

Tudo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.


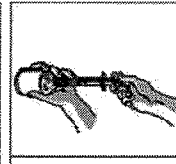


6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

MODO DE USAR

Solução oral (Infantil)

Recomenda-se que, para a administração da solução oral infantil, seja utilizada a seringa dosadora que acompanha o frasco na embalagem.

Instruções para uso da seringa dosadora:

	<p>1º passo: Coloque a tampa amarela que acompanha a seringa dosadora no frasco de MAXALGINA Infantil.</p>
	<p>2º passo: Encaixe a seringa dosadora no orifício da tampa amarela do frasco, vire o frasco de cabeça para baixo e puxe o êmbolo até a marca correspondente à dosagem indicada para o paciente.</p>
	<p>3º passo: Administre o conteúdo da seringa diretamente na boca do paciente.</p>
	<p>4º passo: Após a administração, lave a seringa com água e guarde-a na embalagem para que possa ser utilizada novamente.</p>

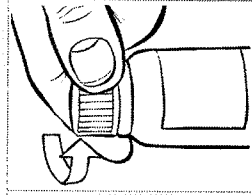
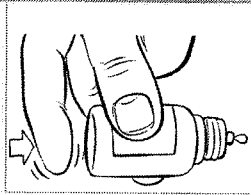
Não é necessário agitar o produto.

A seringa foi desenvolvida exclusivamente para a administração de MAXALGINA Infantil e não deve ser utilizada para administração de outros medicamentos.

Recomenda-se que, para a administração da solução oral gotas, seja utilizado copo medido graduada que acompanha o frasco na embalagem.

Rua H, Nº 02, GALPÃO III – URBIS II - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA – CEP 44.574-150
 FONE: (0XX) 75- 3311-5555

Solução oral (gotas)

	<p>Figura 1: Coloque o frasco na posição vertical com a tampa para o lado de cima, gire-a até romper o laço.</p>
	<p>Figura 2: Vire o frasco com o conta-gotas para o lado de baixo e bata levemente com o dedo no fundo do frasco para iniciar o gotejamento. Cada 1 mL = 20 gotas.</p>

POSIOLOGIA

Solução oral (infantil)

O tratamento pode ser interrompido a qualquer instante sem provocar danos ao paciente, inerentes à retirada da medicação.

Adultos e adolescentes acima de 15 anos: 10 a 20 mL em administração única ou até o máximo de 20 mL, 4 vezes ao dia.

As crianças devem receber MAXALGINA Infantil conforme seu peso segundo a orientação deste esquema:

Peso (média de idade)	Dose	Solução oral (em mL)*
5 a 8 kg (3 a 11 meses)	Dose única	1,25 a 2,5
9 a 15 kg (1 a 3 anos)	Dose máxima diária	10 (4 tomadas x 2,5 mL)
	Dose única	2,5 a 5
16 a 23 kg (4 a 6 anos)	Dose máxima diária	20 (4 tomadas x 5 mL)
	Dose única	3,75 a 7,5
	Dose máxima diária	30 (4 tomadas x 7,5 mL)

Rua H, Nº 02, GALPÃO III – URBIS II - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA – CEP 44.574-150
 FONE: (0XX) 75- 3311-5555

010851
 B9

24 a 30 kg (7 a 9 anos)	Dose única	5 a 10
	Dose máxima diária	40 (4 tomadas x 10 mL)
31 a 45 kg (10 a 12 anos)	Dose única	7,5 a 15
	Dose máxima diária	60 (4 tomadas x 15 mL)
46 a 53 kg (13 a 14 anos)	Dose única	8,75 a 17,5
	Dose máxima diária	70 (4 tomadas x 17,5 mL)

Crianças menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg não devem ser tratadas com MAXALGINA.

Se o efeito de uma única dose for insuficiente ou após o efeito analgésico ter diminuído, a dose pode ser repetida respeitando-se a posologia e a dose máxima diária, conforme descrito em posologia.

Não há estudos dos efeitos de MAXALGINA Infantil administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Populações especiais

Em pacientes com insuficiência nos rins ou no fígado, recomenda-se que o uso de altas doses de dipirona seja evitado, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes. Entretanto, para tratamento no curto prazo não é necessária redução da dose. Não existe experiência com o uso de dipirona em longo prazo em pacientes com insuficiência dos rins ou do fígado.

Em pacientes idosos e pacientes debilitados deve-se considerar a possibilidade das funções do fígado e dos rins estarem prejudicadas.

Para pacientes diabéticos, recomenda-se a administração de comprimidos ou gotas ao invés de solução oral (MAXALGINA Infantil). Os carboidratos contidos em 5 mL de solução oral correspondem a 3,5 g de glicose.

Solução oral (gotas):

O tratamento pode ser interrompido a qualquer instante sem provocar danos ao paciente, incontinentes à retirada da medicação.

Cada 1 mL = 20 gotas (quando o frasco for manido na posição vertical para gotejar a quantidade pretendida de gotas conforme indicado em "Modo de usar").

Adultos e adolescentes acima de 15 anos: 20 a 40 gotas em administração única ou até o máximo de 40 gotas, 4 vezes ao dia.

As crianças devem receber MAXALGINA Gotas conforme seu peso seguindo a orientação deste esquema:

Peso (média de idade)	Dose	Gotas
5 a 8 kg (3 a 11 meses)	Dose única	2 a 5 gotas
	Dose máxima diária	20 (4 tomadas x 5 gotas)
9 a 15 kg (1 a 3 anos)	Dose única	3 a 10 gotas
	Dose máxima diária	40 (4 tomadas x 10 gotas)
16 a 23 kg (4 a 6 anos)	Dose única	5 a 15 gotas
	Dose máxima diária	60 (4 tomadas x 15 gotas)

Rua H, Nº 02, GALPÃO III – URBIS II - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574-150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

24 a 30 kg (7 a 9 anos)	Dose única	8 a 20 gotas
	Dose máxima diária	80 (4 tomadas x 20 gotas)
31 a 45 kg (10 a 12 anos)	Dose única	10 a 30 gotas
	Dose máxima diária	120 (4 tomadas x 30 gotas)
46 a 53 kg (13 a 14 anos)	Dose única	15 a 35 gotas
	Dose máxima diária	140 (4 tomadas x 35 gotas)

Se o efeito de uma única dose for insuficiente ou após o efeito analgésico ter diminuído, a dose pode ser repetida respeitando-se a posologia e a dose máxima diária, conforme descrito em posologia.

Por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Populações especiais

Em pacientes com insuficiência nos rins ou no fígado, evitar o uso de altas doses de dipirona, pois a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes. Porém, para tratamento no curto prazo não é necessária redução da dose.

Signa 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 do cirurgião-dentista.

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

Caso esqueça-se 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, de seu médico ou cirurgião-dentista.

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

As freqüências das reações adversas estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção:

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

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

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

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Distúrbios do sistema imunológico

A dipirona pode causar choque anafilático, reações anafiláticas/anafilatoídicas que podem se tornar graves com risco à vida e, em alguns casos, serem fatais. Estas reações podem ocorrer mesmo após NOVÁLGINA ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões sem complicações.

Estas reações medicamentosas podem desenvolver-se imediatamente após a administração de dipirona ou horas mais tarde; contudo, a tendência normal é que estes eventos ocorram na primeira hora após a administração.

Normalmente, reações anafiláticas/anafilatoídicas leves manifestam-se na forma de sintomas cutâneos ou nas mucosas (tais como: coceira, ardor, vermelhidão, urticária, inchaço), falta de ar e, menos frequentemente, doenças/queixas gastrintestinais.

Estas reações leves podem progredir para formas graves com coceira generalizada, angioedema grave (inchaço em região subcutânea ou em mucosas, geralmente de origem alérgica até mesmo envolvendo a laringe), broncoespasmo grave, arritmias cardíacas (descompasso dos batimentos do coração), queda da pressão sanguínea (algumas vezes precedida por aumento da pressão sanguínea) e choque circulatório (colapso circulatório em que existe um fluxo sanguíneo inadequado para os tecidos e células do corpo). Em pacientes com síndrome da asma analgésica, reações de intolerância aparecem tipicamente na forma de ataques asmáticos (falta de ar).

Rua H, Nº 02, GALPÃO III – URBIS II - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574-150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

010852

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.

DIZERES LEGAIS

MS: 1.3841.0002
Farm. Responsável: Tales de Vasconcelos Cortes
CRF/BA nº 3745

NATULAB LABORATÓRIO S. A.
Rua H, nº 2, Galpão 03 – Urbis II
Santo Antonio de Jesus – Bahia - CEP 44.574-150
CNPJ 02.456.955/0001-83
INDÚSTRIA BRASILEIRA
SAC: (75) 3311 5555

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



Distúrbios na pele e tecido subcutâneo

Além das manifestações da pele e mucosas, de reações anafiláticas/anafilactoides mencionadas acima, podem ocorrer ocasionalmente erupções medicamentosas fixas; raramente exantema (erupções na pele), e, em casos isolados, síndrome de Stevens-Johnson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e grandes áreas do corpo) ou síndrome de Lyell (doença bolhosa grave que causa morte da camada superficial da pele e mucosas, deixando um aspecto de queimaduras de grande extensão) (vide “O que devo saber antes de usar este medicamento?”). Deve-se interromper imediatamente o uso de medicamentos suspeitos.

Distúrbios do sangue e sistema linfático

Anemia aplásica (doença onde a medula óssea produz em quantidade insuficiente os glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas), agranulocitose e pancitopenia, incluindo casos fatais, leucopenia (redução dos glóbulos brancos) e trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas).

Essas reações podem ocorrer mesmo após NOVALGINA ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões, sem complicações.

Os sinais típicos de agranulocitose incluem lesões inflamatórias na mucosa (ex. orofaríngea, anorectal, genital), inflamação na garganta, febre (mesmo inesperadamente persistente ou recorrente). Entretanto, em pacientes recebendo tratamento com antibiótico, os sinais típicos de agranulocitose podem ser mínimos. A taxa de sedimentação eritrocitária é extensivamente aumentada, enquanto que o aumento de nódulos linfáticos é tipicamente leve ou ausente.

Os sinais típicos de trombocitopenia incluem uma maior tendência para sangramento e aparecimento de pontos vermelhos na pele e membranas mucosas.

Distúrbios vasculares

Reações hipotensivas isoladas
Podem ocorrer ocasionalmente após a administração, reações hipotensivas transitórias isoladas; em casos raros, estas reações apresentam-se sob a forma de queda crítica da pressão sanguínea.

Distúrbios renais e urinários

Em casos muito raros, especialmente em pacientes com histórico de doença nos rins, pode ocorrer piora súbita ou recente da função dos rins (insuficiência renal aguda), em alguns casos com diminuição da produção de urina, redução muito acentuada da produção de urina ou perda aumentada de proteínas através da urina. Em casos isolados, pode ocorrer nefrite intersticial aguda (um tipo de inflamação nos rins).

Uma coloração avermelhada pode ser observada algumas vezes na urina.

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 DESSE MEDICAMENTO?

Sintomas: náuseas, vômito, dor abdominal, deficiência da função dos rins/insuficiência aguda dos rins (ex. devido a nefrite intersticial), mais raramente, sintomas do sistema nervoso central (vertigem, sonolência, coma, convulsões) e queda da pressão sanguínea (algumas vezes progredindo para choque) bem como arritmias cardíacas (taquicardia). Após a administração de doses muito elevadas, a excreção de um metabólito inócuo (ácido rubazônico) pode provocar coloração avermelhada na urina.

Tratamento: não existe antídoto específico conhecido para dipirona. Em caso de administração recente, deve-se limitar a absorção sistêmica adicional do princípio ativo por meio de procedimentos primários de desintoxicação, como lavagem gástrica ou aqueles que reduzem a absorção (ex. carvão vegetal ativado). O principal metabólito da dipirona (4-N-metilaminoantipirina) pode ser eliminado por hemodíalise, hemofiltração, hemoperfusão ou filtração plasmática

Rua H, Nº 02, GALPÃO III – URBIS II - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA – CEP 44.574-150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

010853



Anexo B
Histórico de alteração para bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
136309/09-3	1808 - SIMILAR - NOTIFICAÇÃO DA ALTERAÇÃO DE TEXTO DE BULA	09/02/09	Amido - COPRE em 09/03/09	Adequação de texto de bula em acordo com a legislação vigente, Resolução RDC n° 140, de 29 de maio de 2003.

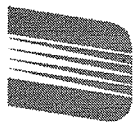
J

SP

(S)

de

de



União Química
FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

DRUSOLOL®

cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol

Solução oftálmica estéril

GENOM

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Solução oftálmica estéril 2,0 % + 0,5% embalagem contendo frasco de 5 mL.

USO OPTÁLMICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada mL (24 gotas) contém:
cloridrato de dorzolamida 22,26 mg* (0,83 mg/gota)
maleato de timolol 6,83 mg** (0,21 mg/gota)

*Equivale a 20 mg de dorzolamida

**Equivale a 5 mg de timolol

Veículo: bicelobex, cloreto de benzalcônio, manitol, citrato de sódio di-hidratado, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

DRUSOLOL é indicado para o tratamento da pressão intraocular (PIO) elevada de pacientes com hipertensão ocular, glaucoma de ângulo aberto, glaucoma pseudoefolativo ou outros glaucomas secundários de ângulo aberto, quando o tratamento combinado for adequado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foram conduzidos estudos clínicos de até 15 meses de duração para comparar o efeito redutor da PIO desta associação medicamentosa 2x/dia (administrada pela manhã e à noite) com o efeito de timolol a 0,5% e da dorzolamida a 2,0% administrados individual e concomitantemente a pacientes com glaucoma ou hipertensão ocular para os casos em que o tratamento combinado fosse indicado. Esses casos incluíam tanto pacientes não tratados como pacientes controlados de forma inadequada com a monoterapia com timolol. O efeito redutor da PIO desta associação medicamentosa 2x/dia foi maior do que o da monoterapia de dorzolamida a 2%, 3x/dia ou de timolol a 0,5% 2x/dia. O efeito redutor da PIO desta associação medicamentosa 2x/dia foi equivalente ao do tratamento combinado com dorzolamida 2x/dia e timolol 2x/dia.

Comparação com o tratamento combinado (pacientes tratados inicialmente com timolol)

Em um estudo clínico de grupos paralelos, randomizado, duplo-cego e com duração de 3 meses, os pacientes que receberam esta associação medicamentosa 2x/dia (n=151) foram comparados aos pacientes que receberam timolol a 0,5% 2x/dia mais dorzolamida a 2,0% 2x/dia concomitantemente (n= 148). Na concentração de vale matutina (hora 0) e na concentração de pico matutina (hora 2), os pacientes que receberam esta associação medicamentosa apresentaram redução da PIO equivalente à observada em pacientes que receberam os componentes individuais concomitantemente. Foram observadas as seguintes reduções de PIO em relação ao período basal, obtidas após 2 semanas de monoterapia com timolol a 0,5% 2x/dia:

Solução oftálmica estéril
2,0 % + 0,5 %

União Química Farmacêutica Nacional S.A

DRUSOLOL®

(cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol)

TABELA 1: Redução média adicional da PIO em relação ao período basal com timolol (mmHg)* (redução média % da PIO)

Associação de dorzolamida 2x/dia + timolol a 0,5 % 2x/dia + dorzolamida 2x/dia	Dia 90	
	Dieta 0 (hora 0)	Dieta 90 (hora 2)
	4,2 [16,3%]	5,4 [21,6%]
	4,2 [16,3%]	5,4 [21,8%]

* Os pacientes deveriam apresentar PIO no período basal \geq 22 mmHg para serem admitidos.

Comparação com a monoterapia (pacientes submetidos a washout de tratamento)

Um estudo clínico de grupos paralelos, randomizado, duplo-cego e com duração de 3 meses comparou esta associação medicamentosa 2x/dia com a monoterapia com timolol a 0,5% 2x/dia (n= 112) e a monoterapia com dorzolamida a 2,0% 3x/dia (n= 109) em pacientes para os quais o tratamento combinado fosse indicado. Após um período de washout de 3 semanas de todas as medicações hipotensoras para os olhos, os pacientes que receberam esta associação medicamentosa apresentaram redução da PIO tanto na concentração de vale matutina (hora 0) como na concentração de pico matutina (hora 2), que foi maior do que a observada em pacientes que receberam cada um dos componentes isoladamente.

TABELA 2: Redução média da PIO em relação ao período basal (mmHg)* (redução média % da PIO)

Associação de dorzolamida 2x/dia + timolol 2x/dia	Dia 90	
	Dieta 0 (hora 0)	Dieta 90 (hora 2)
	7,7 [27,4%]	9,0 [32,7%]
	4,6 [15,5%]	5,4 [19,8%]

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.

timolol a 0,5 % 2x/dia	6,4 [22,2%]	6,3 [22,6%]
------------------------	-------------	-------------

* Os pacientes deveriam apresentar PIO no período basal ≥ 24 mmHg para serem admitidos.

Comparação com a monoterapia (pacientes que iniciaram o tratamento com timolol)
 Em um estudo clínico de grupos paralelos, randomizado, duplo-cego, com duração de 3 meses e controlado em pacientes com PIO elevada controlada de forma inadequada após 3 semanas de monoterapia com timolol a 0,5% 2x/dia, os pacientes que receberam esta associação medicamentosa 2x/dia (n=104) apresentaram redução da PIO tanto na concentração de vale matutina (hora 0) como na concentração de pico matutina (hora 2), que foi maior do que a observada em pacientes que receberam tanto com monoterapia com timolol a 0,5% 2x/dia (n= 98) como monoterapia com dorzolamida a 2,0% 3x/dia (n= 51).

TABELA 3: Redução média adicional da PIO em relação ao período basal com timolol (mmHg)* (redução média % da PIO)

Associação de dorzolamida + timolol) 2x/dia	Diã 90 (hora 0)	Diã 90 (hora 2)
timolol) 2x/dia	2,8 [10,6%]	-1,4 [17,3%]
dorzolamida a 2,0 % 3x/dia	1,4 [4,9%]	2,0 [7,4%]
timolol a 0,5 % 2x/dia	1,7 [6,7%]	1,6 [6,6%]

* Os pacientes deveriam apresentar PIO no período basal ≥ 22 mmHg para serem admitidos.

Estudos de longo prazo
 Foram conduzidas extensas abertas de dois estudos, por até 12 meses. Durante esse período, demonstrou-se o efeito redutor da PIO desta associação medicamentosa 2x/dia durante todo o dia e esse efeito foi mantido durante a administração a longo prazo.

Referências bibliográficas:

1. Beyle JE, Ghosh K, Gieser DK, Adamsons JA, the Dorzolamide-Timolol Study Group. A randomized trial comparing the dorzolamide timolol combination given twice daily by monotherapy with timolol and dorzolamide. Ophthalmology 1998;105(10):1945-51.
2. Clinechmidt CM, Williams RD, Syster E, Adamsons JA, the Dorzolamide-Timolol Combination Study Group. A randomized trial in patients inadequately controlled with timolol alone comparing the dorzolamide-timolol combination to monotherapy with timolol or dorzolamide. Ophthalmology 1998;103(10):1932-9.
3. Hartzmann J, Owens S, Shelden A, Adamsons J, Vargas E, the International Clinical Equivalence Study Group. Comparison of the safety and efficacy of the fixed combination of dorzolamide/timolol and the concomitant administration of dorzolamide and timolol: a clinical equivalence study. Br J Ophthalmol 1998;82:1249-53.
4. Strommer K, Syster E, Dufiner H, Adamsons J, the Dorzolamide-Timolol Study Group. The efficacy and safety of the dorzolamide timolol combination versus the concomitant administration of its components. Ophthalmology 1998;105(10):1936-44.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

DRUSOLOL, solução oftálmica esteril é a primeira combinação de um inibidor da anidrase carbônica e um agente bloqueador de receptores beta-adrenérgicos, ambos de uso tópico ocular.

Mecanismo de ação

DRUSOLOL é constituído de dois componentes: cloridrato de dorzolamida e maleato de timolol. Cada um desses dois componentes possui um mecanismo de ação diferente. O cloridrato de dorzolamida é um potente inibidor da anidrase carbônica tipo II (n= 104). A inibição da anidrase carbônica nos processos ciliares do olho reduz a produção de humor aquoso. Por sua vez, a redução da produção de humor aquoso resulta em uma redução subsequente da pressão intraocular. O maleato de timolol é um bloqueador α_1 seletivo das receptores beta-adrenérgicos. O efeito bloqueador desses dois agentes resulta em redução adicional da pressão intraocular, quando comparada à administração de cada componente isoladamente.

Após a administração tópica, DRUSOLOL reduz a pressão intraocular elevada, associada ou não ao glaucoma. A pressão intraocular elevada é um importante fator de risco na patogênese do dano ao nervo óptico e da perda do campo visual no glaucoma. Quanto mais reduz a pressão intraocular, maior a probabilidade de perda do campo visual e dano ao nervo óptico glaucomatoso. DRUSOLOL reduz a pressão intraocular sem os efeitos adversos comuns aos mióticos, tais como espasmo noturno, espasmo de acomodação e constrição pupilar.

Farmacocinética e farmacodinâmica

- cloridrato de dorzolamida

Após a administração tópica, DRUSOLOL reduz a pressão intraocular elevada, associada ou não ao glaucoma. A pressão intraocular elevada é um importante fator de risco na patogênese do dano ao nervo óptico e da perda do campo visual no glaucoma. Quanto mais reduz a pressão intraocular, maior a probabilidade de perda do campo visual e dano ao nervo óptico glaucomatoso. DRUSOLOL reduz a pressão intraocular sem os efeitos adversos comuns aos mióticos, tais como espasmo noturno, espasmo de acomodação e constrição pupilar.

Após a administração tópica, DRUSOLOL reduz a pressão intraocular elevada, associada ou não ao glaucoma. A pressão intraocular elevada é um importante fator de risco na patogênese do dano ao nervo óptico e da perda do campo visual no glaucoma. Quanto mais reduz a pressão intraocular, maior a probabilidade de perda do campo visual e dano ao nervo óptico glaucomatoso. DRUSOLOL reduz a pressão intraocular sem os efeitos adversos comuns aos mióticos, tais como espasmo noturno, espasmo de acomodação e constrição pupilar.

Após a administração tópica, DRUSOLOL reduz a pressão intraocular elevada, associada ou não ao glaucoma. A pressão intraocular elevada é um importante fator de risco na patogênese do dano ao nervo óptico e da perda do campo visual no glaucoma. Quanto mais reduz a pressão intraocular, maior a probabilidade de perda do campo visual e dano ao nervo óptico glaucomatoso. DRUSOLOL reduz a pressão intraocular sem os efeitos adversos comuns aos mióticos, tais como espasmo noturno, espasmo de acomodação e constrição pupilar.

Quando a dorzolamida foi administrada por via oral para simular a exposição sistêmica máxima após administração tópica ocular prolongada, o estado de equilíbrio foi alcançado em 13 semanas. No estado de equilíbrio, praticamente não havia medicação livre ou metabólito na urina; a inibição da anidrase carbônica nas hemácias foi menor do que a supostamente necessária para produzir efeito farmacológico na função renal ou respiração. Resultados farmacocinéticos similares foram observados após administração tópica crônica de cloridrato de dorzolamida. Entretanto, alguns pacientes idosos com disfunção renal (decreção de creatinina estimada em 30-60 mL/min) apresentaram concentrações mais altas de metabólitos nas hemácias, mas a diferença significativa na inibição da anidrase carbônica ou os efeitos adversos sistêmicos clinicamente significativos não foram diretamente atribuídos a esse achado.

- maleato de timolol

Em um estudo da concentração plasmática da medicação envolvendo 6 indivíduos, a exposição sistêmica ao timolol foi determinada após administração tópica de solução oftálmica de maleato de timolol a 0,5% duas vezes ao dia. O pico médio da concentração plasmática foi de 0,46 ng/mL após a administração pela manhã e de 0,35 ng/mL após a administração vespertina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- dorzolamida é contraindicado para pacientes com:
 - doença retinal das vias aéreas, asma brônquica ou histórico de asma brônquica ou doença pulmonar obstrutiva crônica grave;
 - bradicardia sinusal, bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau, insuficiência cardíaca manifestada, choque cardiogênico;
 - hipersensibilidade a qualquer componente do produto;
 - hipersensibilidade aos componentes e não são específicos da associação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A exemplo de outros agentes oftálmicos tópicos, esse medicamento pode ser absorvido por via sistêmica. O timolol é um beta-bloqueador, portanto, os mesmos tipos de reações adversas observadas com a administração sistêmica dos beta-bloqueadores podem ocorrer com a administração tópica.

Reações cardiovasculares

Por causa da presença de timolol, a insuficiência cardíaca deve ser adequadamente controlada antes de se iniciar o tratamento com DRUSOLOL. Pacientes com histórico de doença cardiovascular, incluindo insuficiência cardíaca, devem ser monitorados para sinais de deterioração dessas doenças e a frequência cardíaca deve ser verificada. Devido ao efeito negativo ao tempo de condução, os beta-bloqueadores devem ser prescritos com cautela para pacientes com bloqueio de condução de grau I ou II.

Reações de outros órgãos

Reações de outros órgãos, incluindo morte por bradicardia em pacientes com asma e raramente morte em associação com insuficiência cardíaca, foram relatadas após a administração da solução oftálmica de maleato de timolol. Em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) leve/moderada, DRUSOLOL deve ser usado com cautela, e apenas se o benefício potencial superar o risco potencial.

Distúrbios vasculares

Pacientes com distúrbios/doenças circulatórias periféricas graves (ex: formas graves da doença de Raynaud ou síndrome de Raynaud) devem ser tratados com cautela.

Mascaramento da hipoglicemia

Pacientes com diabetes mellitus, especialmente diabéticos tipo II, devem ser monitorados com cautela para sinais de hipoglicemia. Os agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar os sinais e sintomas de hipoglicemia aguda.

Mascaramento da tireotoxicose

Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar determinados sinais clínicos do hipertireoidismo (ex: taquicardia). Pacientes com suspeita de desenvolvimento de tireotoxicose devem ser monitorados com cuidado para evitar a retenção abrupta do agente beta-adrenérgico, o que pode precipitar uma crise de tireoide.

Anestesia cirúrgica

Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar determinados sinais clínicos do hipertireoidismo (ex: taquicardia). Pacientes com suspeita de desenvolvimento de tireotoxicose devem ser monitorados com cuidado para evitar a retenção abrupta do agente beta-adrenérgico, o que pode precipitar uma crise de tireoide.

Distúrbio renal e hepático

DRUSOLOL não foi estudado em pacientes com disfunção renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min). Uma vez que o cloridrato de dorzolamida e seus metabólitos são excretados predominantemente pelos rins, DRUSOLOL não é recomendado para esses pacientes.

Imunologia e hipersensibilidade

A exemplo de outros agentes oftálmicos tópicos, esse medicamento pode ser absorvido por via sistêmica. A dorzolamida é uma sulfonamida, portanto, os mesmos tipos de reações adversas observadas durante a administração sistêmica de sulfonamidas podem ocorrer com a administração tópica, como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. Caso ocorram sinais de reações graves ou hipersensibilidade, o uso do medicamento deve ser suspenso. Em estudos clínicos, foram relatados efeitos adversos oculares locais com a administração crônica de solução oftálmica de cloridrato de dorzolamida principalmente conjuntiva e reações pupilares. Algumas dessas reações tiveram aparência e curso clínico de reações do tipo alérgico e desapareceram com a suspensão do tratamento medicamentoso. Reações semelhantes foram relatadas com esta associação medicamentosa. Se tais reações forem observadas, deve-se considerar a suspensão do tratamento com DRUSOLOL. Enquanto está sendo recebido beta-bloqueadores, pacientes com histórico de hipotensão ou hipotensão em temperatura com tais agentes. Esses pacientes podem não apresentar resposta às doses usuais de epinefrina usadas para tratar reações anafiláticas.

[Handwritten signatures and initials]

Tratamento combinado

Existe a possibilidade de efeito aditivo sobre os efeitos sistêmicos conhecidos da inibição da anidrase carbônica em pacientes que recebem inibidores orais e tópicos da anidrase carbônica concomitantemente. A administração concomitante de DRUSOLOL e de inibidores da anidrase carbônica por via oral não foi estudada e não é recomendada. Pacientes que já estão recebendo bloqueadores beta-adrenérgicos sistêmicos e concorre a utilizar DRUSOLOL devem ser observados quanto ao possível efeito aditivo sobre a pressão intraocular ou sobre os efeitos sistêmicos conhecidos do bloqueio beta-adrenérgico. O uso de dois bloqueadores beta-adrenérgicos tópicos não é recomendado.

Outros

O controle de pacientes com glaucoma agudo de ângulo fechado requer outras intervenções terapêuticas além de agentes oculares hipotensores. DRUSOLOL não foi estudado em pacientes com glaucoma agudo de ângulo fechado. Foi relatado descolamento da coróide com a administração de tratamento supressor de humor aquoso (por exemplo, timolol, acetazolamida, dorzolamida) após procedimentos de filtração. Pacientes com barba contígua de células endoteliais são mais propensos ao desenvolvimento de edema de córnea. Deve-se tomar precauções quando DRUSOLOL for prescrito para esse grupo de pacientes.

Uso de lentes de contato

DRUSOLOL contém o conservante cloreto de benzalcônio, que pode se depositar nas lentes de contato gelatinosas; portanto, DRUSOLOL não deve ser administrado quando essas lentes estiverem sendo utilizadas. As lentes devem ser retiradas antes da aplicação das gotas e só devem ser recolocadas 15 minutos depois.

Gravidez e Lactação - Categoria C

Não existem estudos adequados e bem controlados em grávidas. DRUSOLOL deve ser usado durante a gravidez somente se os benefícios potenciais justificarem os possíveis riscos para o feto. Não se sabe se o cloridrato de dorzolamida é excretado no leite materno. O mato de timolol é excretado no leite materno. Uma vez que reações adversas graves podem ocorrer em lactantes, deve-se decidir entre descontinuar o aleitamento ou a medicação, levando-se em consideração sua importância 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 solução oftálmica de cloridrato de dorzolamida 2% foi estabelecida em estudo clínico com crianças menores de 6 anos de idade. Neste estudo, pacientes menores de 6 anos e maiores de 2 anos de idade cuja PIO não foi controlada com monoterapia receberam esta associação medicamentosa. Nesses pacientes a associação medicamentosa foi geralmente bem tolerada.

Uso em idosos

Do número total de pacientes dos estudos clínicos com esta associação medicamentosa, 49% tinham 65 anos ou mais e 13% tinham 75 anos ou mais. Não houve nenhuma diferença na eficácia ou no perfil de segurança foi observada entre esses pacientes e pacientes mais novos, mas o aumento da sensibilidade individual em alguns idosos não pode ser desconsiderado.

Dirigir ou operar máquinas

Existem efeitos adversos associados ao uso desta associação medicamentosa que podem afetar a capacidade em alguns pacientes de dirigir ou operar máquinas (ver item "3. Reações adversas").

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interações medicamentosas específicas com DRUSOLOL. Em estudos clínicos, esta associação medicamentosa foi usada concomitantemente com as seguintes medicações sistêmicas, sem evidência de interações adversas: inibidores da ECA, hipococadores dos canais de cálcio, diuréticos, anti-inflamatórios não esteroidais, incluindo ácido acetilsalicílico e hormônios (por exemplo, estrogênio, insulina, tiroxina). Entretanto, é possível que ocorram efeitos aditivos, hipotensão e/ou bradicardia agravada quando a solução oftálmica de mato de timolol for administrada concomitantemente com bloqueadores dos canais de cálcio, medicações depletoras de catecolamina, antiarrítmicos, parassimpaticolímicos ou bloqueadores beta-adrenérgicos por via oral. Há relato de potencialização de bloqueio beta-adrenérgico sistêmico (por exemplo, diminuição da frequência cardíaca, depressão) durante tratamento concomitante com inibidores da CYP2D6 (por exemplo: quinidina, inibidores da recaptação de serotonina) e timolol.

O componente dorzolamida de DRUSOLOL é um inibidor da anidrase carbônica e, embora administrado por via tópica, é absorvido por via sistêmica. Em estudos clínicos, a solução oftálmica de cloridrato de dorzolamida não foi associada a distúrbios ácido-básico. Entretanto, esses distúrbios foram relatados com inibidores orais da anidrase carbônica e, algumas vezes, resultaram em interações medicamentosas (por exemplo, toxicidade associada ao tratamento com altas doses de salicilato). Portanto, a possibilidade de tais interações medicamentosas deve ser considerada em pacientes que estejam recebendo DRUSOLOL. Os agentes bloqueadores beta-adrenérgicos orais podem exacerbar a hipertensão de rebote que pode ocorrer após a suspensão de clonidina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha o produto em sua embalagem original e conserve em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da luz. O prazo de validade é de 24 meses após a data de fabricação (vide cartucho).

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

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

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

Aspecto físico: líquido incolor a levemente amarelado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Tudo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

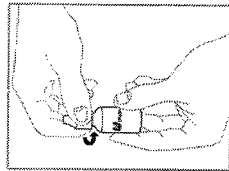
8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose é de uma gota de DRUSOLOL no(s) olho(s) afetado(s) duas vezes ao dia. Quando DRUSOLOL for substituído por outro(s) agente(s) oftálmico(s) anti-glaucomatoso(s), descontinúe o(s) outro(s) agente(s) após a administração apropriada em um dia, e comece a administrar DRUSOLOL no dia seguinte. Se outro agente oftálmico tóxico estiver sendo usado, DRUSOLOL e o outro agente devem ser administrados com um intervalo de pelo menos 10 minutos. Quando se utiliza a occlusão nasolacrimal ou se fecha as pálpebras, durante 2 minutos, a absorção sistêmica é reduzida. Isso pode resultar em aumento da atividade local.

Instruções de uso

1. Antes de utilizar a medicação pela primeira vez, o paciente deve certificar-se de que o liere de segurança na tampa do frasco está intacto. A existência de um espaço entre o frasco e a tampa é normal quando o frasco ainda não foi aberto.

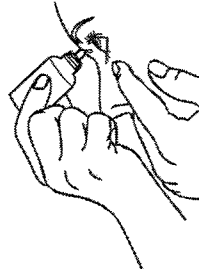
2. Para abrir o frasco, deve-se girar a tampa na direção indicada pelas setas, quibmdado o liere de segurança. **NAO AGITAR ANTES DE USAR.**



3. Para aplicar o medicamento, o paciente deve inclinar a cabeça para trás e puxar levemente a pálpebra inferior para formar uma bolsa entre a pálpebra e o olho.



4. O paciente deve inverter o frasco, apertando-o levemente com o dedo polegar ou indicador sobre o frasco, como demonstrado na figura a seguir, até que uma única gota seja dispensada no olho, conforme orientação médica.

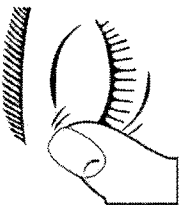


NAO TOQUE A PONTA DO FRASCO NOS OLHOS OU NAS PÁLPEBRAS.

Se suas mãos estiverem sujas, lave-as imediatamente. Os medicamentos oftálmicos podem ser contaminados por bactérias comuns, conhecidas por causar infecções oculares. O uso de medicamentos oftálmicos contaminados pode causar infecções oculares graves e perda da visão. Em caso de suspeita de contaminação do medicamento ou se o paciente desenvolver uma infecção ocular, o paciente deve ser orientado a contatar o médico imediatamente.

5. Após o uso de DRUSOLOL, o paciente deve pressionar com o dedo o canto do olho próximo ao nariz (conforme demonstrado na figura abaixo) por 2 minutos. Isso ajuda a manter DRUSOLOL no olho.

Assinaturas manuscritas e rubricas no rodapé da página.



7. Repetir os passos 3 e 4 para aplicar o medicamento no outro olho, se recomendado.
8. O paciente deve receber a tampa, resqueando-a até que esteja firmemente fechado.
9. A ponta gotejadora foi desenhada para liberar uma única gota, portanto, o fim da ponta gotejadora NÃO deve ser abrigado.
10. Após a utilização de todas as doses, não esvaziar um punco de DRUSOL OL no frasco. Oriente o paciente a não se preocupar, pois foi resqueada uma quantidade extra de DRUSOL OL no frasco para utilizar a quantidade integral de DRUSOL OL, presente. Oriente o paciente a não tentar remover o excesso de medicamento do frasco.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Nos estudos clínicos para esta associação medicamentosa as reações adversas observadas são consistentes com aquelas relatadas previamente com cloridrato de dorzolamida e/ou maleato de timolol. Durante os estudos clínicos 1.035 pacientes foram tratados com esta associação medicamentosa. Aproximadamente 2,4% de todos os pacientes descontinuaram a terapia com esta associação medicamentosa devido a reações adversas oculares locais e, aproximadamente 1,2% de todos os pacientes desistiram devido a reações adversas locais sugestivas de alergia ou hipersensibilidade como inflamação palpebral e conjuntivite). Como resultado a associação medicamentosa foi aplicada topicamente, timolol é absorvido na circulação sistêmica. Isso pode causar reações adversas semelhantes aos agentes betabloqueadores sistêmicos. A incidência de reações adversas sistêmicas após a administração oftálmica é menor que administração sistêmica.

As seguintes reações adversas foram relatadas com esta associação medicamentosa em um de seus componentes durante os estudos clínicos ou durante a experiência pós-comercialização.

Muito comum: (≥ 1/10), comum: (≥ 1/100 a < 1/10), incomum: (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) e desconhecida** (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios do sistema imunológico

- Associação medicamentosa:
 Rara: sinais e sintomas de reações alérgicas sistêmicas incluindo angioedema, urticária, prurido, erupção cutânea, anafilaxia.
 Rara: sinais e sintomas de reações alérgicas incluindo angioedema, urticária, prurido, erupção cutânea localizada e generalizada, anafilaxia.
 Desconhecido: prurido.

Distúrbios do metabolismo e nutrição

- maleato de timolol colírio, solução
 Desconhecido: hipoglicemia.

Distúrbios psiquiátricos

- maleato de timolol colírio, solução
 Incomum: depressão*.
 Rara: insônia*, pseudos* , perda de memória.

Distúrbios do sistema nervoso

- cloridrato de dorzolamida colírio, solução
 Comum: cefaleia*.
 Rara: tontura*, parosmia*.
 - maleato de timolol colírio, solução
 Comum: cefaleia*.
 Incomum: tontura*, síncope*.
 Rara: parosmia*, aumento dos sinais e sintomas de miastenia grave, redução da libido*, acidente vascular cerebral*, isquemia cerebral.

Distúrbios oculares

- Associação medicamentosa:
 Muito comum: queimação e irritação.
 Comum: conjuntivite, coriza, lacrimejamento, secreção ocular, itermiação.
 Comum: inflamação palpebral*, irritação palpebral*.
 Incomum: iridocclite*.
 Rara: irritação incluindo vermelhidão* e dor*, crusta palpebral*, miopia transitória (solucionada com a descontinuação da terapia), edema corneal*, hipotonia ocular*, descolamento coroidal (após cirurgia de filtração)*.
 - maleato de timolol colírio, solução
 Comum: sinais e sintomas de irritação ocular, incluindo blefarite*, secures*, redução da sensibilidade corneal e olhos escos*.
 Incomum: distúrbios visuais, incluindo alterações de refração (em alguns casos, devido à descontinuação da terapia miópica)*.

Rara: ptose, diplopia, descolamento coroidal (após cirurgia de filtração)*.
 Desconhecido: cecira, lacrimejamento, vermelhidão, visão turva, crosio da córnea.

Distúrbios do ouvido e labirinto
 - maleato de timolol colírio, solução:
 Rara: zumbido*.

Distúrbios cardíacos
 - maleato de timolol colírio, solução:
 Incomum: bradicardia*.
 Rara: dor torácica*, palpitação*, edema*, arritmia*, insuficiência cardíaca congestiva*, bloqueio cardíaco*, parada cardíaca*.
 Desconhecido: bloqueio atrioventricular, insuficiência cardíaca.

Distúrbios vasculares

- maleato de timolol colírio, solução:
 Rara: hipotensão*, claudicação, fenômeno de Raynaud, mão e pés frios.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino
 - Associação medicamentosa:
 Comum: sinusite.
 Rara: falta de ar, insuficiência respiratória, rinite, raramente broncoespasmo.
 - cloridrato de dorzolamida colírio, solução:
 Rara: cistite*.
 - maleato de timolol colírio, solução:
 Incomum: dispnea*.
 Rara: broncoespasmo (predominantemente em pacientes com doença broncoespástica preexistente)*, insuficiência respiratória, tosse*.

Distúrbios gastrintestinais

- Associação medicamentosa:
 Muito comum: dispepsia.
 - cloridrato de dorzolamida colírio, solução:
 Comum: náusea*.
 Rara: irritação da garganta, boca seca*.
 - maleato de timolol colírio, solução:
 Incomum: náusea*, dispepsia*.
 Rara: diarreia, boca seca*.
 Desconhecido: disgeusia, dor abdominal, vômito.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

- Associação medicamentosa:
 Rara: dermatite de contato, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.
 - cloridrato de dorzolamida colírio, solução:
 Rara: erupção cutânea*.
 - maleato de timolol colírio, solução:
 Rara: alopecia*, erupção cutânea psoriforme ou exacerbação da psoríase*.
 Desconhecido: erupção cutânea.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

- maleato de timolol colírio, solução:
 Rara: lúpus eritematoso sistêmico.
 Desconhecido: mialgia.

Distúrbios renais e urinários

- Associação medicamentosa:
 Incomum: urolitias.

Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama

- maleato de timolol colírio, solução:
 Rara: abrupção de Paytonie*, diminuição da libido.
 Desconhecido: disfunção sexual.

Distúrbios gerais e complicações no local de administração

- cloridrato de dorzolamida colírio, solução:
 Comum: cansaço*,
 - maleato de timolol colírio, solução:
 Incomum: anemia fadiga*.
 **Essas reações adversas também foram observadas com esta associação medicamentosa durante a experiência pós-comercialização
 ** Reações adversas adicionais foram observadas com betabloqueadores oftálmicos e podem potencialmente ocorrer com esta associação medicamentosa.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotline/notificacoes.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

III. SUPERDOSE

Não há dados disponíveis a respeito da capacidade em humanos por ingestão acidental ou proposital de DRUSOLOL. Há relatos de reações adversas acidentais com sintomas semelhantes aos observados com bloqueadores beta-adrenérgicos, tais como tontura, edema, falta de ar, bradicardia, hipotensão e parada cardíaca. Os sinais e sintomas mais graves que podem ocorrer em caso de superdose de drusolol são desequilíbrio ácido-básico, depressão do sistema nervoso central, acidose metabólica e insuficiência cardíaca congestiva. O tratamento deve ser sintomático e de suporte. Os níveis séricos de dietilóis (particularmente profásio) e o pH sanguíneo devem ser monitorados. Estudos em suínos demonstram que o fimalol não é dialisado prontamente.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0497.1281

UNIÃO QUÍMICA FARMACÉUTICA 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 Krancis
 CRP-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril:
 Avenida Prefeito Olavo Gomes de Oliveira, 1.550
 Bairro São Cristóvão
 Pouso Alegre – MG – CEP: 37550-400
 CNPJ: 60.665.981/0005-41
 Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



Anejo B
Histórico de Alteração/Notificação 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
29/08/2016	Gerado no momento do parcelamento 29/08/2016	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/08/2016	Gerado no momento do parcelamento 29/08/2016	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/08/2016	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	Solução oftálmica estéril 2.0% + 0,5 %
29/01/2015	0084074/15-2	10758 – SIMILAR – Notificação de Alteração de texto de Bula para adequação a intercmbalidade	29/01/2015	0084074/15-2	10758 – SIMILAR – Notificação de Alteração de texto de Bula para adequação a intercmbalidade	29/01/2015	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO	VP VPS	Solução oftálmica estéril 2.0% + 0,5 %
15/07/2014	0693441/14-5	10457 – SIMILAR – Inclusão inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/07/2014	0693441/14-5	10457 – SIMILAR – Inclusão inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/07/2014	Versão inicial	VP VPS	Solução oftálmica estéril 2.0% + 0,5 %

B

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



1 - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

dropropizina

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

Xarope 1,5mg/mL. Embalagem contendo 01 frasco com 120mL, acompanhado de copo-medida

USO ADULTO

Xarope 3,0mg/mL. Embalagem contendo 01 frasco com 120mL, acompanhado de copo-medida.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL.

COMPOSIÇÃO

Cada mL do xarope infantil contém:

dropropizina.....	1,5mg
veículo q.s.p.....	1,0mL
(sacarose, sorbitol, ácido benzóico, benzoato de sódio, álcool etílico, corante vermelho eritrosina F.D.C. nº 3, essência de morango, ácido cítrico, glicerol e água).	

Cada mL do xarope adulto contém:

dropropizina.....	3,0mg
veículo q.s.p.....	1,0mL
(sacarose, sorbitol, ácido benzóico, benzoato de sódio, álcool etílico, corante amarelo F.D.C. nº 6, essência de laranja, ácido cítrico, glicerol e água).	



dropropizina

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Xarope

1,5mg/mL e 3,0mg/mL

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

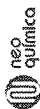
[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

010860
9

358



II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1- PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é destinado ao tratamento dos sintomas da tosse irritante e seca (sem secreção).

2- COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A dropropizina é um medicamento contra tosse que age bloqueando os receptores da tosse. Apresenta uma discreta ação antiérgica, podendo ser usado no tratamento da tosse associada à condição alérgica. A dropropizina é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, com início de ação entre 15 e 30 minutos após a sua administração por via oral (por boca).

3- QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento é **contraindicado para menores de 2 anos de idade**. Este medicamento é **contraindicado para uso por pacientes com alergia à dropropizina, insuficiência respiratória grave, hipotensão (queda da pressão arterial)**. Este medicamento é **contraindicado para uso por pacientes asmáticos e com tosse produtiva (com secreção)**.

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

O tratamento com dropropizina deve ter a duração mais curta possível, geralmente poucos dias. Se os sintomas persistirem, você deverá procurar o seu médico para ser reavaliado. **Capacidade de dirigir e operar máquinas:** Os pacientes com sensibilidade aumentada a dropropizina devem ter cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas, devido à possibilidade de hipotensão (queda da pressão arterial) ou sonolência.

Alterações nos rins e fígado: dropropizina deve ser usada com cuidado em pacientes com alteração da função dos rins ou do fígado.

Uso em idosos: dropropizina deve ser usada com cuidado em idosos.

Uso em crianças: É recomendável que o uso de antitussígenos em crianças de 2 a 6 anos seja limitado.

Gravidez e lactação: dropropizina não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica.

Informe seu médico se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento. **"ATENÇÃO: este medicamento contém AÇÚCAR, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes".**

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso da dropropizina, junto com álcool e com depressores do Sistema Nervoso Central, como medicamentos para o tratamento de insônia, ansiedade e alguns analgésicos, pode levar a um aumento dos efeitos colaterais da dropropizina, como a hipotensão e a sonolência.

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

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

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

Prazo de validade: 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.

O xarope pediátrico se apresenta como uma solução límpida de cor avermelhada e sabor de morango e o xarope adulto também se apresenta como uma solução límpida, mas de cor e sabor laranja.

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6- COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

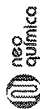
dropropizina Xarope Adulto (3.0mg/ml):

Adultos e crianças maiores de 12 anos: 1 copo-medida (10ml), 4 vezes ao dia.

dropropizina Xarope Pediátrico (1.5mg/ml):

Crianças de 2 a 3 anos: 1/2 a 1/3 copo-medida, 4 vezes ao dia

Crianças acima de 3 anos: 1 copo medida, 4 vezes ao dia



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?

Em caso de esquecimento esperar até o horário de tomada da próxima dose. Não tomar mais do que a dose normal recomendada.

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 raramente são observadas nas doses recomendadas. No caso de uso em doses mais altas ou de sensibilidade aumentada a dropropizina, as reações mais frequentes são a hipotensão (queda da pressão arterial) e a sonolência.

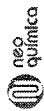
Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

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

Os sintomas da superdosagem de dropropizina são hipotensão (queda de pressão arterial) e sonolência. Não existe antídoto específico. O tratamento usual da superdosagem aguda é a provocação do vômito, o mais precocemente possível, a não ser que o paciente esteja inconsciente. No hospital, a lavagem gástrica somente é útil se aplicada precocemente, devido à rápida absorção intestinal da dropropizina.

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.

010861
98070



III - DIZERES LEGAIS
Registro M.S. nº 1.5584.0221
Farm. Responsável: Dr. Marco Aurélio Limirio G. Filho - CRF-GO nº 3.524
Nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: **VIDE CARTUCHO**

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

Prezado Cliente:

Você acaba de receber um produto **Brainfarma Ind. Quím. e Farm. S.A.**.
Em caso de alguma dúvida quanto ao produto, lote, data de fabricação, ligue
para nosso SAC - Serviço de Atendimento ao Consumidor.



Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.
VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIJA - Anápolis - GO - CEP 75132-020
www.neoquimica.com.br
C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10 - Indústria Brasileira



Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.

dropropizina - xarope - Bula para o paciente

010862
B

363

010863
89

PRESSOMEDE®
maleato de enalapril
comprimido

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome Genérico:
maleato de enalapril

Forma Farmacêutica e Apresentações:

Comprimidos de 10 mg em embalagem com 30 comprimidos.
Comprimidos de 10 mg em embalagem com 60 comprimidos.
Comprimidos de 10 mg em embalagem hospitalar com 500 comprimidos.
Comprimidos de 20 mg em embalagem com 30 comprimidos.
Comprimidos de 20 mg em embalagem hospitalar com 500 comprimidos.

**VIA ORAL
USO ADULTO**

Composição:

Pressomede® 10 mg
Cada comprimido contém:
maleato de enalapril.....10,00 mg
Excipiente QSP.....1 comprimido
(bicarbonato de sódio, celulose microcristalina, corante amarelo crepúsculo laca alumínio 6, dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose mono-hidratada).

Pressomede® 20 mg

Cada comprimido contém:
maleato de enalapril.....20,00 mg
Excipiente QSP.....1 comprimido
(bicarbonato de sódio, celulose microcristalina, corante amarelo crepúsculo laca alumínio 6, dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose mono-hidratada).

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1- INDICAÇÕES

Pressomede® é indicado para o tratamento de todos os graus de hipertensão essencial, tratamento da hipertensão renovascular e todos os graus de insuficiência cardíaca.
Em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática, Pressomede® também é indicado para aumentar a sobrevida, retardar a progressão da insuficiência cardíaca e reduzir as hospitalizações por insuficiência cardíaca.

Prevenção de insuficiência cardíaca sintomática: em pacientes com disfunção ventricular esquerda assintomáticos, Pressomede® é indicado para retardar o desenvolvimento de insuficiência cardíaca sintomática e reduzir as hospitalizações por insuficiência cardíaca.

Prevenção de eventos coronarianos isquêmicos: em pacientes com disfunção ventricular esquerda, Pressomede® é indicado para reduzir a incidência de infarto do miocárdio e as hospitalizações por angina instável.

2- RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo multicêntrico, duplo-cego e controlado com placebo sobre disfunção ventricular esquerda (Studies of Left Ventricular Dysfunction, SOLVD) avaliou os efeitos de Pressomede® em 6.797 pacientes, destes, 2.569 pacientes com todos os graus de insuficiência cardíaca sintomática (principalmente leve a moderada, classes II e III da New York Heart Association - NYHA) foram distribuídos de modo randômico para o braço de tratamento e 4.228 pacientes com disfunção assintomática do ventrículo esquerdo, para o braço de prevenção. Os resultados combinados demonstraram redução do risco global dos principais eventos isquêmicos. Pressomede® reduziu a incidência de infarto do miocárdio e o número de hospitalizações decorrentes de angina instável em pacientes com disfunção ventricular esquerda.

Além disso, no braço de prevenção, Pressomede® preveniu de forma significativa o desenvolvimento de insuficiência cardíaca sintomática e reduziu o número de hospitalizações por insuficiência cardíaca. No braço de tratamento, Pressomede® , como adjuvante ao tratamento convencional, reduziu significativamente

PRESSOMEDE®

maleato de enalapril

MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Comprimido

10 mg e 20 mg

o fluxo sanguíneo renal aumentou e a taxa de filtração glomerular não se alterou. Entretanto, em pacientes cujas taxas de filtração glomerular eram baixas antes do tratamento, geralmente ocorreu aumento.

A administração crônica de Pressomede® para pacientes com hipertensão essencial e insuficiência renal pode estar associada à melhora da função renal, evidenciada pelo aumento da taxa de filtração glomerular. Em estudos clínicos de curta duração que envolveram pacientes nefropatas com e sem diabetes, foram observadas reduções da albuminúria, da excreção de IgG e das proteínas totais na urina após a administração de enalapril.

Quando administrado com diuréticos tiazídicos, os efeitos redutores da pressão arterial de Pressomede® são, no mínimo, aditivos. Pressomede® pode reduzir ou evitar o desenvolvimento da hipocalcemia induzida pelos tiazídicos.

O tratamento com Pressomede® geralmente não está associado a reações adversas no ácido úrico plasmático.

O tratamento com Pressomede® foi associado a efeitos favoráveis nas frações lipoproteicas no plasma e favorável ou sem efeito nos níveis totais de colesterol.

Em pacientes com insuficiência cardíaca sob tratamento com digitálicos e diuréticos, o tratamento com Pressomede® foi associado à redução da resistência periférica e da pressão arterial. O débito cardíaco aumentou, enquanto a frequência cardíaca (geralmente elevada em pacientes com insuficiência cardíaca) diminuiu. A pressão capilar pulmonar também foi reduzida. A tolerância ao exercício e a gravidade da insuficiência cardíaca, de acordo com os critérios da *New York Heart Association*, melhoraram. Esses efeitos mantiveram-se durante o tratamento crônico.

Em pacientes com insuficiência cardíaca leve a moderada, o enalapril retardou a dilatação/aumento e insuficiência progressivos, como evidenciado pelos volumes finais diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo e pela melhora da fração de ejeção.

Os dados clínicos demonstram que o enalapril reduziu a frequência de arritmia ventricular em pacientes com insuficiência cardíaca, embora os mecanismos subjacentes e a relevância clínica não sejam conhecidos.

4- CONTRAINDICAÇÕES

Pressomede® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer um de seus componentes, pacientes com histórico de edema angioneurótico relacionado à utilização de inibidores da enzima conversora de angiotensina e pacientes com angioedema hereditário ou idiossincrático.

Pressomede® não deve ser administrado com alisquirone em pacientes com diabetes (veja item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Pressomede® é contraindicado em combinação com um inibidor de neprilisa (por exemplo, sacubitril). Não administre Pressomede® dentro de 36 horas antes ou depois de utilizar sacubitril/valsartana, um produto contendo um inibidor de neprilisa (veja os itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipotensão sintomática: raramente foi observada hipotensão sintomática em pacientes com hipertensão não complicada, em pacientes hipertensos tratados com Pressomede®, existe maior probabilidade de ocorrer hipotensão quando houver depleção de volume consequente, por exemplo, à terapia diurética, restrição de sal na dieta, diálise, diarreia ou vômitos (veja o item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Observou-se hipotensão sintomática em pacientes com insuficiência cardíaca, com ou sem insuficiência renal associada; essa ocorrência é mais comum em pacientes com graus mais avançados de insuficiência cardíaca, conforme indicado pelo uso de altas doses de diuréticos de alça, hiponatremia ou comprometimento da função renal. Nesses pacientes, a terapia deve ser iniciada sob supervisão médica e quaisquer ajustes da dose de Pressomede®, e/ou do diurético devem ser cuidadosamente monitorizados. Considerações semelhantes podem aplicar-se a pacientes com doença isquêmica cardíaca ou vascular cerebral, nos quais a queda excessiva da pressão arterial poderia resultar em infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

Se ocorrer hipotensão, o paciente deve ser colocado em posição supina e, se necessário, receber infusão intravenosa de solução salina. Uma resposta hipotensora transitória não representa contraindicação para novas doses, as quais podem ser administradas, geralmente sem dificuldade, depois que a pressão arterial responder à expansão de volume.

Em alguns pacientes com insuficiência cardíaca, cuja pressão arterial é normal ou baixa, podem ocorrer reduções adicionais da pressão arterial sistêmica com o uso de Pressomede®, esse efeito é esperado e geralmente não constitui razão para a interrupção do tratamento. Se a hipotensão tornar-se sintomática, podem ser necessárias reduções da dose e/ou descontinuação do diurético e/ou de Pressomede®.

Estenose aórtica/cardiofioptia hipertrofica: a exemplo de todos os vasodiladores deve-se ter cuidado ao administrar inibidores da ECA. A pacientes com obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo

a taxa global de mortalidade e hospitalização por insuficiência cardíaca e melhorou a classificação funcional de acordo com os critérios da NYHA.

Em um estudo semelhante que envolveu 253 pacientes com insuficiência cardíaca grave (classe IV da NYHA), demonstrou-se que Pressomede® melhorou os sintomas e reduziu a mortalidade significativamente.

As propriedades cardioprotetoras de Pressomede® foram demonstradas nesses estudos pelos efeitos benéficos na sobrevivência e no retardamento da progressão da insuficiência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática, no retardamento do desenvolvimento de insuficiência cardíaca sintomática em pacientes assintomáticos com disfunção ventricular esquerda e na prevenção de eventos isquêmicos coronarianos em pacientes com disfunção ventricular esquerda, especificamente na redução da incidência de infarto do miocárdio e de hospitalização por angina instável.

3- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Pressomede® é o sal maleato de enalapril, um derivado de dois aminoácidos (L-alanina e L-prolina). Após administração por via oral, o enalapril é rapidamente absorvido e, a seguir, hidrolisado a enalaprilato, um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) não sulfidrílico, de longa ação e altamente específico. Pressomede® é indicado para o tratamento de todos os graus de hipertensão essencial e para tratamento da hipertensão renovascular. Pode ser usado isoladamente, como terapia inicial, ou simultaneamente com outros anti-hipertensivos (particularmente diuréticos).

Pressomede® também é indicado para o tratamento e a prevenção de insuficiência cardíaca

Mecanismo de ação: a enzima conversora da angiotensina (ECA) é uma peptidil-dipeptidase que catalisa a conversão da angiotensina I a substância pressora angiotensina II. Depois da absorção, o enalapril é hidrolisado a enalaprilato, o qual inibe a enzima conversora da angiotensina. A inibição da ECA resulta na diminuição da angiotensina II plasmática, o que aumenta a atividade da renina plasmática (em razão da remoção do feedback negativo da liberação de renina) e diminui a secreção de aldosterona.

A enzima conversora da angiotensina é idêntica à cininase II, portanto o enalapril pode também bloquear a degradação de bradicinina, um potente vasopressor peptídico. Entretanto, ainda não foi esclarecido como isso gera o efeito terapêutico. Apesar de se acreditar que o mecanismo pelo qual o enalapril diminui a pressão arterial seja essencialmente pela supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o qual desempenha importante papel na regulação da pressão arterial, o enalapril é anti-hipertensivo mesmo em pacientes hipertensos com renina baixa.

Farmacocinética: o maleato de enalapril oral é rapidamente absorvido e as concentrações máximas plasmáticas de enalapril ocorrem em uma hora. Com base na recuperação na urina, a taxa de absorção do maleato de enalapril oral é de aproximadamente 60%.

Após a absorção, o enalapril oral é rápida e extensivamente hidrolisado a enalaprilato, um potente inibidor da enzima conversora de angiotensina. As concentrações máximas plasmáticas do enalaprilato ocorrem 3 a 4 horas depois de uma dose oral de maleato de enalapril. A excreção do enalapril é principalmente renal. Os principais componentes na urina são: enalaprilato, que contribui com 40% da dose, e enalapril intacto. Exceto pela conversão a enalaprilato, não há evidência de metabolismo significativo do enalapril. O perfil de concentração sérica do enalaprilato exibe uma fase terminal prolongada, aparentemente associada à ligação com a ECA. Em indivíduos com função renal normal, as concentrações séricas em estado de equilíbrio do enalaprilato foram atingidas por volta do quarto dia da administração do maleato de enalapril. A meia-vida efetiva para acúmulo do enalaprilato após múltiplas doses de maleato de enalapril oral é de 11 horas. A absorção do maleato de enalapril oral não é influenciada pela presença de alimentos no trato gastrointestinal. A extensão da absorção e a hidrólise do enalapril são semelhantes para as diversas doses na faixa terapêutica recomendada.

Farmacodinâmica: a administração do maleato de enalapril a pacientes hipertensos resulta na redução da pressão arterial tanto na posição supina como de pé sem aumento significativo da frequência cardíaca. Hipotensão sintomática postural não é frequente. Em alguns pacientes, a redução ideal da pressão arterial pode requerer várias semanas de tratamento. A retirada abrupta de maleato de enalapril não foi associada ao rápido aumento da pressão arterial.

A inibição efetiva da atividade da ECA usualmente ocorre 2 a 4 horas depois da administração oral de uma única dose de enalapril. O início da atividade anti-hipertensiva geralmente foi observado em uma hora e as reduções máximas, 4 a 6 horas após a administração. A duração do efeito é relacionada a dose. Entretanto, nas doses recomendadas, demonstrou-se que os efeitos anti-hipertensivo e hemodinâmico mantêm-se durante 24 horas, no mínimo.

O tratamento anti-hipertensivo com enalapril induz regressão significativa da hipertrofia ventricular esquerda, preservando o desempenho sistólico do ventrículo esquerdo.

Em estudos hemodinâmicos que envolveram pacientes com hipertensão essencial, a redução da pressão arterial foi acompanhada de redução da resistência arterial periférica e aumento do débito cardíaco, bem como nenhuma alteração da frequência cardíaca. Após a administração do maleato de enalapril,

Comprometimento da função renal: em alguns pacientes, a hipotensão decorrente do início da terapia com inibidores da ECA, pode ocasionar certo grau adicional de deterioração da função renal, foi relatada, nessa situação, insuficiência renal aguda, em geral, reversível.

Pacientes com insuficiência renal podem requerer doses mais baixas e/ou menos frequentes de Pressomede® (veja o item 8. **POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Em alguns pacientes com estenose da artéria renal bilateral ou estenose da artéria renal de rim único, foram observados aumentos dos níveis séricos de ureia e creatinina, geralmente reversíveis com a interrupção da terapia. Isso é particularmente provável em pacientes com insuficiência renal.

Alguns pacientes sem patologia renal preexistente apresentaram aumentos geralmente discretos e transitórios de ureia e creatinina sanguíneas quando receberam Pressomede® concomitantemente com um diurético, pode ser necessária a redução da posologia e/ou a interrupção do diurético e/ou de Pressomede®. **Hipersensibilidade/edema angioneurótico:** edema angioneurótico de face, lábios, língua, glote e/ou laringe e extremidades, que pode ocorrer em qualquer momento do tratamento, foi relatado raramente em pacientes tratados com inibidores da ECA, inclusive com Pressomede®. Nessas situações, Pressomede® deve ser imediatamente descontinuado e o paciente deve ser observado até a resolução completa dos sintomas antes de receber alta. Mesmo nos casos que haja somente inchaço da língua, sem comprometimento respiratório, os pacientes podem necessitar de observação prolongada, uma vez que o tratamento com anti-histamínicos e corticosteróides pode não ser suficiente.

Muito raramente, foram relatadas mortes em razão de angioedema associado com edema de laringe ou língua. Os pacientes com envolvimento de língua, glote ou laringe estão suscetíveis a apresentar obstrução das vias aéreas, especialmente aqueles com histórico de cirurgia das vias aéreas. Quando houver envolvimento de língua, glote ou laringe e possibilidade de obstrução das vias aéreas, o tratamento adequado, que pode incluir a administração de solução de epinefrina 1:1.000 (0,3 a 0,5 mL) por via subcutânea e/ou medidas que assegurem a desobstrução das vias aéreas, deve ser instituído imediatamente. Foi relatada incidência mais alta de angioedema em pacientes negros que recebiam inibidores da ECA do que em pacientes de outras raças.

Pacientes com histórico de angioedema não relacionado ao tratamento com inibidores da ECA correm maior risco de apresentar angioedema durante o tratamento com esses agentes (veja o item 4. **CONTRAINDICAÇÕES**).

Pacientes que recebem coadministração de um inibidor da ECA e um inibidor de mTOR (proteína-álvio da rapamicina em mamíferos) (por exemplo, temsirolimo, sirolimo, everolimo) podem apresentar maior risco de angioedema.

Pacientes que recebem terapia concomitante com um inibidor da ECA e um inibidor da neprilisina podem apresentar maior risco de angioedema (veja os itens 4. **CONTRAINDICAÇÕES** e 6. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Reações anafilatóides durante dessensibilização com himenóptero: pacientes que recebiam inibidores da ECA raramente apresentaram reações anafilatóides com risco de morte durante dessensibilização com veneno de himenóptero. Essas reações foram evitadas com a suspensão temporária do inibidor da ECA antes de cada dessensibilização.

Pacientes sob hemodilúse: foi relatada a ocorrência de reações anafilatóides em pacientes submetidos à diálise com membranas de alto fluxo (por exemplo: AN 69) que recebiam concomitantemente um inibidor da ECA. Nesses pacientes, deve-se considerar a utilização de um outro tipo de membrana de diálise ou de uma classe diferente de agente anti-hipertensivo.

Tosse: foi relatada tosse com o uso dos inibidores da ECA. Caracteristicamente, a tosse é não produtiva, persistente e desaparece com a descontinuação do tratamento. A tosse induzida por inibidores da ECA deve ser incluída no diagnóstico diferencial de tosse.

Cirurgia/anestesia: em pacientes submetidos a cirurgias importantes ou sob anestesia com agentes hipotensores, o enalapril bloqueia a formação de angiotensina II consequente à liberação compensatória pela renina. Se ocorrer hipotensão atribuída a esse mecanismo, a pressão arterial poderá ser normalizada pela expansão de volume.

Hipercalcemia (veja também o item 6. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Potássio Sérico**): os fatores de risco para desenvolvimento da hipercalcemia incluem insuficiência renal, diabetes *melittus* e uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolona, eplerenona, trianeleno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal que contenham potássio.

O uso de suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio ou substitutos do sal que contenham potássio, particularmente em pacientes com função renal comprometida, pode levar a aumento significativo dos níveis séricos de potássio. A hipercalcemia pode causar arritmias sérias, algumas vezes fatais.

Se o uso concomitante de Pressomede® com qualquer um dos agentes mencionados acima for considerado apropriado, deverá ser feito com cautela e com monitoramento frequente dos níveis séricos de potássio.

Hipoglicemia: pacientes diabéticos tratados com agentes antidiabéticos orais ou insulina que estiverem iniciando tratamento com um inibidor da ECA, devem ser orientados a monitorar rigorosamente a hipoglicemia, particularmente durante o primeiro mês de uso combinado (veja o item 6. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Gravidez e amamentação: categoria de risco D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

O uso de Pressomede® durante a gravidez não é recomendado. O tratamento com Pressomede® deve ser suspenso o mais rápido possível depois da confirmação de gravidez, a menos que seja considerado vital para a mãe.

Em um estudo epidemiológico retrospectivo publicado, os recém-nascidos cujas mães receberam um inibidor da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez, pareceram ter risco aumentado de importantes malformações congênicas em comparação com recém-nascidos de mães não expostas a inibidores da ECA no primeiro trimestre. O número de casos de defeitos congênicos é pequeno e os achados desse estudo ainda não foram repetidos.

Os inibidores da ECA podem causar morbidade e mortalidade fetal e neonatal quando administrados a mulheres no segundo e terceiro trimestres da gravidez. A utilização de inibidores da ECA durante esse período foi associada a danos para o feto e para o recém-nascido, incluindo hipotensão, insuficiência renal, hipercalcemia e/ou hipoplasia de crânio no recém-nascido. Ocorreu oligodrâmo materno, presumivelmente representando redução da função renal fetal, podendo resultar em contraturas de membros, deformidades cranofaciais e desenvolvimento de pulmão hipoplásico. Se Pressomede® for utilizado nesses casos, as pacientes devem ser devidamente informadas sobre o risco potencial que o medicamento acarreta para o feto. Essas reações adversas para o embrião e para o feto não parecem ter ocorrido quando a exposição intrauterina ao inibidor da ECA restringiu-se ao primeiro trimestre.

Nos raros casos em que a utilização de inibidores da ECA durante a gravidez for considerada essencial, deve-se solicitar ultrassonografias seriadas para avaliação do meio intra-amniótico. Se for detectado oligodrâmo, o tratamento com Pressomede® deve ser suspenso, a menos que seja considerado vital para a mãe. Pacientes e médicos devem, contudo, estar cientes de que o oligodrâmo pode não ser detectado antes de o feto ter sofrido danos irreversíveis.

Os recém-nascidos de mães que tomaram Pressomede® devem ser observados cuidadosamente, a fim de verificar a ocorrência de hipotensão, oligúria e hipercalcemia. O enalapril, que atravessa a placenta, foi removido da circulação neonatal por diálise peritoneal com algum benefício clínico e, teoricamente, pode ser removido por exsanguíneo transfusão.

O enalapril e o enalaprilato são secretados no leite humano, em quantidades vestigiais. Deve-se ter cuidado ao preservar Pressomede® a mulheres que estejam amamentando.

Uso pediátrico: a segurança e a eficácia de Pressomede® foram estabelecidas em pacientes hipertensos de 1 mês a 16 anos de idade. O uso de Pressomede® comprimidos nesse grupo etário é apoiado por evidências de estudos adequados e bem controlados de Pressomede® em pacientes pediátricos e adultos, bem como por estudos publicados que envolviam pacientes pediátricos.

Em um estudo de farmacocinética de dose múltipla realizado em 40 pacientes pediátricos hipertensos (excluindo neonatos), Pressomede® foi geralmente bem tolerado. A farmacocinética após administração oral do enalapril foi semelhante nesses pacientes e comparável aos valores históricos em adultos.

Em um estudo clínico que envolveu 110 pacientes hipertensos com idade entre 6 e 16 anos, os pacientes com peso < 50 kg receberam diariamente 0,625 mg, 2,5 mg ou 20 mg de enalapril e os pacientes com peso ≥ 50 kg receberam 1,25 mg, 5 mg ou 40 mg, também diariamente. A administração do enalapril uma vez ao dia diminuiu a pressão sanguínea no vale de modo dependente da dose e a eficácia anti-hipertensiva foi consistente em todos os subgrupos (idade, estágio de Tanner, sexo e raça). Entretanto, a eficácia anti-hipertensiva parece não ter sido consistente com as doses mais baixas estudadas: 0,625 mg e 1,25 mg correspondentes a uma média de 0,02 mg/kg uma vez ao dia. A dose máxima estudada foi de 0,58 mg/kg (até 40 mg) uma vez ao dia. Nesse estudo, Pressomede® foi geralmente bem tolerado.

O perfil de reações adversas em pacientes pediátricos não é diferente do observado em pacientes adultos. Pressomede® não é recomendado a neonatos e pacientes pediátricos com taxa de filtração glomerular < 30 mL/min/1,73 m², já que não existem dados disponíveis para essa população de pacientes.

Efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: ao dirigir veículos ou operar máquinas, deve-se considerar que eventualmente podem ocorrer tontura ou cansaço.

6- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Terapia anti-hipertensiva: a administração de Pressomede® com outro anti-hipertensivo pode causar efeito aditivo.

Potássio sérico: (veja também o item 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Hipercalcemia**) em estudos clínicos, o potássio sérico geralmente permaneceu nos limites da normalidade. Em pacientes hipertensos que receberam apenas Pressomed® durante até 48 semanas, foram observados aumentos associados do potássio sérico de aproximadamente 0,2 mEq/L. Nos pacientes que receberam Pressomed® associado a um diurético tiazídico, o efeito espaliador de potássio do diurético foi, em geral, atenuado pelo efeito do enalapril.

Se Pressomed® for administrado com um diurético espaliador de potássio, a hipocalcemia induzida pelo diurético pode ser atenuada.

Os fatores de risco para o desenvolvimento de hipercalcemia incluem insuficiência renal, diabetes *mel/litus* e uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona, eplerenona, triatereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal que contenham potássio, ou outros medicamentos que possam aumentar o potássio sérico (por exemplo, produtos que contenham trimetoprima).

O uso de suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio, substitutos do sal que contenham potássio, ou outros medicamentos que possam aumentar o potássio sérico particularmente em pacientes com comprometimento da função renal, pode resultar em aumentos significativos do potássio sérico. Caso essa conduta seja considerada apropriada, Pressomed® e esses agentes deverão ser usados com cuidado e o potássio sérico, monitorizado com frequência.

Antidiabéticos: estudos epidemiológicos sugeriram que a administração concomitante de inibidores da ECA com medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglicêmicos orais) pode causar aumento do efeito redutor da glicemia com risco de hipoglicemia. Esse fenômeno pareceu ser mais provável durante as primeiras semanas de tratamento combinado e em pacientes com insuficiência renal. Em pacientes diabéticos tratados com agentes antidiabéticos orais ou insulina, o controle glicêmico deve ser monitorado com atenção quanto à hipoglicemia, particularmente durante o primeiro mês de tratamento com um inibidor da ECA.

Lítio sérico: a exemplo de outros medicamentos que eliminam sódio pode ocorrer redução da depuração do lítio, portanto os níveis séricos de lítio devem ser monitorados cuidadosamente se houver necessidade de administrar sais de lítio.

Agentes anti-inflamatórios não esteróides, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2: agentes anti-inflamatórios não esteróides, incluindo os inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (inibidores da COX-2), podem reduzir o efeito de diuréticos e de outros agentes anti-hipertensivos. Portanto, os efeitos anti-hipertensivos dos antagonistas dos receptores da angiotensina II ou dos inibidores da ECA podem ser atenuados pelos anti-inflamatórios não esteróides, incluindo os inibidores seletivos da COX-2.

Em alguns pacientes com disfunção renal (por exemplo, pacientes idosos ou hipovolêmicos, incluindo aqueles em tratamento com diuréticos) sob tratamento com anti-inflamatórios não esteróides, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2, a coadministração de antagonistas dos receptores da angiotensina II ou de inibidores da ECA pode agravar a deterioração da função renal, incluindo possível falência renal aguda. Esses efeitos em geral são reversíveis. Portanto, a combinação deve ser administrada com cautela em pacientes com a função renal comprometida.

Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona: Em pacientes com doença aterosclerótica estabelecida, insuficiência cardíaca ou diabetes com dano final em órgãos alvo, o bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona com antagonista de receptor da angiotensina, inibidor da ECA ou diretamente com inibidores da renina (como o aliskiren) está associado com um maior risco de hipotensão, síncope, hipercalcemia e alterações na função renal (incluindo insuficiência renal aguda) comparado à monoterapia. Deve-se monitorar atentamente a pressão sanguínea, a função renal e os eletrólitos em pacientes tratados com Pressomed® e outros agentes que afetem o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Não coadministrar aliskiren com Pressomed® em pacientes com diabetes. Evitar o uso de aliskiren com Pressomed® em pacientes com comprometimento renal (TFG < 60 mL/min).

Ouro: reações hipotóxicas (os sintomas incluem rubor facial, náuseas, vômitos e hipotensão) foram relatadas raramente em pacientes recebendo terapia com ouro injetável (aurotiomato de sódio) e terapia concomitante com inibidores da ECA, incluindo enalapril.

Alcool: o álcool aumenta o efeito hipotensor dos inibidores da ECA.

Inibidores da proteína-ativo da rapamicina em mamíferos (mTOR): os pacientes em terapia concomitante com inibidores da mTOR (por exemplo, sirolimo, sirolimo, everolimo) podem apresentar maior risco de angioedema (veja o item 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Inibidores de neprilina: os pacientes que utilizam concomitantemente um inibidor da neprilina (por exemplo, sacubitril) podem apresentar maior risco de angioedema (veja os itens 4. **CONTRAINDICAÇÕES** e 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C-30°C). Proteger da umidade. Prazo de validade: 24 meses após a 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.**

Aspecto Físico:

Pressomed® 10 mg: comprimido circular, biconvexo, de cor laranja, isento de material estranho. Pressomed® 20 mg: comprimido circular, plano, de cor alaranjada, isento de material estranho.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uma vez que a absorção dos comprimidos de Pressomed® não é afetada pela ingestão de alimentos, os comprimidos podem ser administrados antes, durante ou após as refeições. A dose de 2,5 mg é citada apenas para informação. Embora os comprimidos de 2,5 mg de enalapril estejam disponíveis no mercado, Terapia diurética concomitante na hipertensão: não é mais comercializado na concentração de 2,5 mg.

Hipertensão essencial: a dose inicial é de 10 mg a 20 mg uma vez ao dia, dependendo do grau de hipertensão. A dose inicial recomendada para a hipertensão leve é de 10 mg ao dia. Para outros graus de hipertensão, a dose inicial é de 20 mg ao dia. A dose usual de manutenção é de um comprimido de 20 mg ao dia. A posologia deve ser ajustada de acordo com a necessidade do paciente até o máximo de 40 mg ao dia.

Hipertensão renovascular: uma vez que a pressão arterial e a função renal desses pacientes podem ser particularmente sensíveis à inibição da ECA, o tratamento deve ser iniciado com uma dose menor (por exemplo, 5 mg ou menos). A posologia, então, deve ser ajustada de acordo com a necessidade do paciente, espera-se que a maioria dos pacientes responda a um comprimido de 20 mg ao dia. Para os pacientes hipertensos que receberam diuréticos recentemente, recomenda-se cautela (veja a seguir).

Terapia diurética concomitante em hipertensão: pode ocorrer hipotensão sintomática após a dose inicial de Pressomed® principalmente em pacientes tratados concomitantemente com diuréticos, portanto recomenda-se cuidado nesses casos, pois esses pacientes podem apresentar depleção de volume ou de sal. A terapia diurética deve ser descontinuada por 2 a 3 dias antes do início da terapia com Pressomed®. Se isso não for possível, a dose inicial de Pressomed® deve ser baixa (5 mg ou menos) para determinar o efeito inicial na pressão arterial. A posologia, então, deve ser ajustada de acordo com as necessidades do paciente.

Posologia na insuficiência renal: geralmente, o intervalo entre as doses de enalapril deve ser prolongado e/ou a posologia diminuída.

Disfunção Renal	Depuração de Creatinina (mL/min)	Dose inicial (mg/dia)
Leve	Menor que 80 e maior que 30 mL/min	5 mg – 10 mg
Moderada	Menor ou igual a 30 e maior que 10 mL/min	2,5 mg – 5 mg
Grave (normalmente esses pacientes estão sob diálise†)	Menor ou igual a 10 mL/min	2,5 mg nos dias de diálise††

† Veja item 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Pacientes sob Hemodiálise.**

†† O enalapril é dializável. Nos dias em que o paciente não for submetido à diálise, a posologia deve ser ajustada à resposta da pressão arterial.

Insuficiência cardíaca/disfunção ventricular esquerda assintomática: a dose inicial para pacientes com insuficiência cardíaca sintomática ou disfunção ventricular esquerda assintomática é de 2,5 mg e deve ser administrada sob rígida supervisão médica para se determinar o efeito inicial na pressão arterial. Pressomed® pode ser utilizado para o controle da insuficiência cardíaca sintomática, geralmente com diuréticos e, quando apropriado, com digitálicos. Na ausência de hipotensão sintomática, após o início da terapia de insuficiência cardíaca com Pressomed® ou após o controle efetivo da hipotensão, a dose deve ser aumentada gradualmente até a dose de manutenção usual de 20 mg, administrada em dose única diária ou dividida em duas doses, conforme tolerado pelo paciente. Essa titulação da dose pode ser realizada em um período de 2 a 4 semanas ou menos, quando a presença de sinais ou sintomas residuais de insuficiência cardíaca indicarem. Em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática, esse esquema posológico foi eficaz para reduzir a mortalidade.

O tratamento recomendado para a superdose é a infusão intravenosa de solução salina normal. Se disponível, a infusão de angiotensina II pode ser benéfica. Se a ingestão for recente, deve-se induzir o vômito. O enalaprilato pode ser removido da circulação sistêmica por hemodiálise (veja item 5, ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Pacientes sob Hemodiálise). Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III- DIZERES LEGAIS

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

M.S. nº 1.0917.0050
Farm. Resp.: Dr. Jadir Vieira Junior - CRF - MG nº 10.681

Registrado por:

MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA
Rua Otacilio Esteves da Silva, 40 - Grajaas Betânia
CEP 36.047-400 - Juiz de Fora - MG
CNPJ 17.875.154/0001-20 - Indústria Brasileira

Fabricado por:

MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA
Rua Fernando Lamarca, 255 - Distrito Industrial
CEP- 36.092-030 - Juiz de Fora - MG
CNPJ: 17.875.154/0003-91 - Indústria Brasileira

SAC: 0800 032 4087

www.medquimica.com
sac@lupin.com



A pressão arterial e a função renal devem ser rigorosamente monitorizadas antes e depois de iniciado o tratamento com Pressomed® (veja item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), pois foram relatadas hipotensão e, mais raramente, consequente insuficiência renal. Em pacientes que utilizam diuréticos, a dose deverá ser reduzida, se possível, antes do início do tratamento com Pressomed®. O aparecimento de hipotensão após a dose inicial de Pressomed® não implica que ela voltará a ocorrer durante a terapia crônica e não impede o uso continuado de Pressomed®. O potássio sérico também deverá ser monitorizado (veja item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

9- REAÇÕES ADVERSAS

Em geral, Pressomed® é bem tolerado. Em estudos clínicos, a incidência global de reações adversas não foi maior com Pressomed® do que com placebo. Na maioria dos casos, as reações adversas foram leves e transitórias e não requereram a interrupção do tratamento.

As seguintes reações adversas foram associadas ao uso de Pressomed®: tontura e cefaleia foram as reações mais comumente relatadas; fadiga e astenia foram relatadas por 2% a 3% dos pacientes. Outras reações adversas ocorreram em menos de 2% dos pacientes e incluíram hipotensão, hipotensão ortostática, síncope, náuseas, diarreia, câibras musculares, erupções cutâneas e tosse; menos frequentemente, houve relatos de disfunção renal, insuficiência renal e oligúria.

Hipersensibilidade/edema angionerótico: edema angionerótico de face, lábios, língua, glote e/ou laringe e extremidades foi relatado raramente (veja item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Em casos muito raros, foi relatado angioedema intestinal com inibidores da enzima conversora de angiotensina, inclusive com o enalapril.

Reações adversas que ocorreram muito raramente em estudos clínicos controlados ou após a comercialização incluem:

Cardiovasculares: infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral (possivelmente decorrentes de hipotensão excessiva em pacientes de alto risco [veja item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES]), dor torácica, distúrbios do ritmo cardíaco, palpitações, angina pectoris e fenômeno de Reynaud.

Endócrino: síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH).

Gastrointestinais: ileo paralítico, pancreatite, insuficiência hepática, hepatite (hepatocelular ou coléstatica), icterícia, vômitos, constipação, estomate, dor abdominal, dispepsia, anorexia.

Sistemas nervoso/psiquiátrico: depressão, confusão mental, sonolência, insônia, nervosismo, parestesia, vertigem, anormalidades no padrão de sonhos.

Metabolismo: foram relatados casos de hipoglicemia em pacientes diabéticos recebendo agentes antidiabéticos orais ou insulina (veja item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Respiratórios: infiltrados pulmonares, broncoespasmo/asma, dispnéia, rinorreia, dor de garganta e rouquidão.

Pele: dermatite, eritema polimorfo, dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, pénfigo, prurido, urticária, alopecia.

Outros: impotência, rubor (vermelhidão repentina da pele, principalmente no rosto, pescoço e parte superior do tórax), alteração do paladar, visão embaçada, glosite e zumbido.

Foi relatado um complexo sintomático que pode incluir alguns ou todos, dos seguintes sintomas: febre, serosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, fator antinúcleo positivo, VHS elevada, eosinofilia e leucocitose.

Achados de testes laboratoriais: alterações clinicamente importantes dos parâmetros laboratoriais padrão raramente foram associadas com a administração de Pressomed®. Foram observados aumentos de ureia sanguínea e creatinina sérica e elevações das enzimas hepáticas e/ou da bilirrubina sérica, geralmente reversíveis com a descontinuação de Pressomed®. Ocorreram hipercalemia e hiponatremia.

Após a comercialização, foram relatados alguns casos de neutropenia, trombocitopenia, depressão de medula óssea e agranulocitose, para os quais não se pôde excluir relação causal com o uso de Pressomed®.

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

10-SUPERDOSE

Ha poucos dados disponíveis sobre a superdose em seres humanos. As principais características de superdose relatadas até o momento consistem em hipotensão acentuada que começa cerca de 6 horas após a ingestão dos comprimidos, simultaneamente com bloqueio do sistema renina-angiotensina e estupor.

Após ingestão de 300 mg e 440 mg de enalapril, foram relatados níveis séricos de enalaprilato 100 e 200 vezes mais altos, respectivamente, do que os observados usualmente depois de doses terapêuticas.

010867
19

510858
89

Histórico de alteração de bula

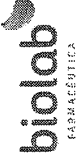
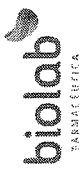
Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
0573693/14-5	(10457) Medicamento Similar - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	17/07/2014	17/07/2014	Atualização de texto conforme bula padrão. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.
0307325/15-4	(10450) Medicamento Similar - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	08/04/2015	08/04/2015	III- DIZERES LEGAIS
1044039/15-9	(10450) Medicamento Similar - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	01/12/2015	01/12/2015	II- Informações ao Paciente - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? -Quais os males que este medicamento pode me causar? -O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do a que a indicada neste medicamento? II- Informações Técnicas aos Profissionais de Saúde: 2- Resultados de eficácia. 4- Contraindicações 5. Advertências e precauções. 6- Interações medicamentosas. 7- Cuidados de armazenamento do medicamento. 9- Reações Adversas
2589920/16-1	(10450) Medicamento Similar - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	12/12/2016	12/12/2016	III- DIZERES LEGAIS
2622357/16-1	(10450) Medicamento Similar - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	20/12/2017	20/12/2017	II- Informações ao paciente: 3. Quando não devo usar este medicamento?

4. O que devo saber antes de usar esse medicamento?				
II - Informações Técnicas aos Profissionais de Saúde: 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 5. Advertências e Precauções 6. Interações medicamentosas				
		09/04/2018		
		09/04/2018		
		(10450) Medicamento Similar - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12		
	Versão atual			

[Handwritten signatures and initials]

698010
B9

377



STELE®
estriol

Identificação do Medicamento
MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES:
Creme vaginal 1 mg/g: embalagem contendo bisnaga de 50 g + 5 aplicadores.

USO INTRAVAGINAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:
Cada grama contém:
estriol 1,0 mg
Excipientes: octilododecanol, palmítico de cetila, glicerol, ácido estearico, álcool cetílico, polissorbitato 60, escarato de sorbitana, ácido lático, cloridrato de clorexidina, hidróxido de sódio e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- 1) Terapia de Reposição Hormonal (TRH) para o tratamento da atrofia do trato geniturinário relacionada à deficiência estrogênica.
- 2) Tratamentos pré e pós-operatórios em mulheres na pós-menopausa submetidas à cirurgia vaginal.
- 3) Auxiliar diagnóstico em caso de esfregaço cervical atrófico duvidoso.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Atrofia do trato geniturinário inferior relacionado à deficiência estrogênica

Em 13 estudos clínicos, 445 mulheres foram tratadas com estriol creme, ^{1,2,3,4,5,7,8,9,10,11,12,14,15} durante 2 semanas a 8,5 meses. Todas essas mulheres eram pós-menopáusicas, natural ou cirurgicamente induzidas e apresentaram queixas vaginais ^{1,2,3,4,5,7,8,9,10,11,12,14,15} e/ou urinárias ^{5,7,10}, associadas a uma vagina atrófica. Em um estudo, ⁹ as pacientes também foram indicadas para tratamento cirúrgico de um prolapso uterovaginal. A dosagem variou de 1 ou 0,5 mg de estriol por dia durante 1 a 4 semanas, ^{1,2,3,4,5,7,8,9,10,11,12,14} geralmente seguida por uma dosagem de manutenção de 1 ou 0,5 mg de estriol duas vezes por semana ^{1,2,4,6,10,11,12} ou 1 mg a cada 2 dias ⁹ durante 4 semanas até 8 meses.

Em todas as pacientes, as porcentagens de células basais/parabásais, células intermediárias e células superficiais revelaram uma troca acentuada em direção das células superficiais durante o tratamento com estriol intravaginal. Após 1 semana, a citologia vaginal já mostrava um efeito vaginotrófico nítido ^{7,9} enquanto após 2 a 3 semanas, pode ser demonstrada uma normalização completa do epitélio vaginal ^{2,3,4,6,7,8,9,11}. Todos os 8 casos de infecções vaginais que foram observadas no esfregaço vaginal no pré-tratamento, desapareceram sem nenhum outro tratamento. ³

Exames colposcópicos geralmente mostraram o retorno de uma aparência normal da mucosa vaginal no curso do tratamento. ^{3,4,5,9,11,12} Pálidez e petéquias desapareceram. ⁴ a flora de Döderlein foi restabelecida c. dessa forma, o pH vaginal normal retornou ⁷ e as úlceras vaginais foram curadas. ⁷ Dentro de algumas semanas, uma recuperação completa de ecitropio uretral foi observada. ⁷ Geralmente, as queixas vaginais mostraram uma nítida melhora no curso das primeiras 2 a 3 semanas de tratamento. As queixas como secura vaginal, irritação e dispareunia desapareceram ou melhoraram consideravelmente. ^{1,2,3,11,16,7,9,11,12} Essa melhora das condições locais levou a um aumento da libido e atividade sexual em diversas pacientes. ¹¹

STELE®

estriol

Creme vaginal

1 mg/g

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

[Handwritten signatures and initials]

Comparado com placebo, o tratamento com estriol creme resultou em uma incidência reduzida de infecções do trato urinário (ITUs), reaparecimento de lactobacilos na vagina e uma redução da colonização vaginal com

Enterobacteriaceae.¹⁰

Estrogênios administrados por via intravaginal em dose baixa podem também aumentar os benefícios locais da terapia sistêmica no tratamento da atrofia urogenital.¹⁶ Mulheres tratadas com 17-beta-estradiol transdérmico (50 mg/dia) mais acetato de medroxiprogesterona (5 mg/dia) e adicionalmente 0.5 mg/dia de estriol vaginal mostraram uma melhora mais rápida das queixas urinárias já a partir do primeiro mês de tratamento. Após quatro meses de tratamento, as mulheres tratadas com ou sem estriol vaginal mostraram resultados comparáveis do tratamento.

Os efeitos benéficos na mucosa vaginal e nas queixas vaginais geralmente foram comparáveis nos grupos de dosagem baixa e alta (0.5 mg de estriol/dia e 1 mg de estriol/dia, respectivamente).^{3,6,12} e nos grupos de creme e supositório.^{3,7} Portanto, a dosagem eficaz mais baixa de 0.5 mg de estriol/dia é recomendada. A dosagem de manutenção de 0.5 mg de estriol, duas vezes por semana (creme) pareceu ser suficiente para manter o efeito terapêutico inicial.^{1,2,4,6,11,12}

Tratamento pré e pós-operatório em mulheres na pós-menopausa submetidas à cirurgia vaginal

O efeito benéfico do estriol na vascularização vaginal, espessura da parede vaginal e processos inflamatórios tem um efeito positivo nas complicações pós-operatórias, no período de hospitalização e infecções pós-operatórias em mulheres pós-menopáusicas submetidas à cirurgia vaginal.

Em 2 estudos clínicos, um total de 43 mulheres pós-menopáusicas foi tratado com estriol creme intravaginal tanto antes quanto após a submissão à cirurgia para prolapso uterovaginal.^{9,13} A dosagem foi de 0.5 mg de estriol por dia durante 4 semanas antes da cirurgia e após uma pausa de 1 semana, durante outras 4 semanas após a cirurgia. Todas as pacientes tinham uma mucosa vaginal atrofica antes do tratamento.

Após as primeiras 4 semanas de tratamento, um retorno da aparência e citologia normais da mucosa vaginal foi observado em todas as pacientes. Além disso, um efeito estimulador nítido no muco cervical foi observado. O curso da cirurgia e a recuperação foi normal em todas as pacientes,^{9,13} o que não é sempre o caso em mulheres com uma mucosa vaginal atrofica.

Uma vez que um efeito vaginotrófico nítido já é observado após 1 semana de tratamento com estriol intravaginal (em uma dosagem de 0.5 mg de estriol/dia) e uma completa normalização do epitélio vaginal após 2 a 3 semanas de tratamento diário, um período de tratamento de 2 semanas tanto antes quanto após a cirurgia pode realmente ser suficiente.

Um auxílio diagnóstico no caso de um esfregaço cervical atrofico duvidoso

A administração de estrogênios induz a maturação do epitélio escamoso normal, sem afetar a citomorfologia de células tumorais malignas positivamente presentes.

Embora diversos autores mencionem os efeitos benéficos das preparações contendo estriol ou succinato de estriol, quase nenhum dado está disponível sobre creme de estriol ou pessários. O estriol foi administrado oral, intravaginal ou oralmente como seu succinato. A partir desses estudos, pode-se concluir que após uma semana de tratamento oral com 2 a 4 mg diários (isto é, metade da dosagem inicial recomendada para queixas de atrofia vaginal), um nítido efeito estrogênico no epitélio cervical pode ser observado em muitas pacientes. O estriol é considerado como sendo eficaz como um auxílio diagnóstico no caso de um esfregaço cervical atrofico duvidoso por causa de muitos anos de experiência clínica com estrogênios. A eficácia é apoiada por um estudo clínico.¹⁷ Relatando tratamento de 492 mulheres na pós-menopausa com diferentes substâncias estrogênicas, principalmente DES, mas também incluindo o estriol. Os resultados confirmam que a terapia com estrogênio em dosagem baixa é um método simples e econômico para o esclarecimento de um esfregaço de Papanicolaou suspeito.

Tendo em vista que o efeito estrogênico do estriol intravaginal no trato urogenital inferior já é observado após 1 semana de terapia,^{9,16} e já que estriol oral é eficaz como um auxílio diagnóstico em uma dosagem que é metade da dosagem inicial recomendada para queixas de atrofia vaginal, uma aplicação do creme (isto é, 0.5 mg de

estriol/dia) em dias alternados na semana antes da coleta do próximo esfregaço, é considerada como um tratamento com estrogênio adequado para essa indicação.

Referências bibliográficas

1. Mattsson L-A, Cullberg G. A clinical evaluation of treatment with estriol vaginal cream versus suppository in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983b;62:397-401. B12
2. Babuna C, Aksoy MF, Erez R. Management of lower genital tract atrophy with a vaginal cream containing oestril. In: Fioretti P, Martini L, Melis GB, Yen SSC, eds. The menopause: clinical, endocrinological and pathophysiological aspects. Proceedings of the Seronia Symposia. Vol. 39. Viareggio. May 26-28, 1980. London: Academic Press, 1982:557-62. B6
3. Genazzani AR, Inaudi P, Rosa R La, et al. Oestril and the menopause: clinical and endocrinological results of vaginal administration. In: Fioretti P, Martini L, Melis GB, Yen SSC, eds. The menopause: clinical, endocrinological and pathophysiological aspects. Proceedings of the Seronia Symposia. Vol. 39. Viareggio. May 26-28, 1980. London: Academic Press, 1982:539-50. B9
4. Haspelis AA, Luisi M, Kicovic PM. Endocrinological and clinical investigations in post-menopausal women following administration of vaginal cream containing oestril. *Maturitas* 1981;3:321-7. B5
5. Iosif CS. Effects of protracted administration of oestril on the lower genital urinary tract in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 1992;251:115-20. B15
6. Kicovic PM, Cortes-Prieto J, Milojovic S, Haspelis AA, Aljinovic A. The treatment of postmenopausal vaginal atrophy with Ovestin vaginal cream or suppositories: clinical, endocrinological and safety aspects. *Maturitas* 1980;2:275-82. B2
7. Lauritzen C. Erfahrungen mit einer Östrial-Vaginalcreme (Experiences with an estriol cream). *Ther Gegenw* 1979;118:567-77. B1
8. Luisi M, Franchi F, Kicovic PM. A group-comparative study of effects of Ovestin cream versus Premarin cream in postmenopausal women with vaginal atrophy. *Maturitas* 1980;2:311-9. B3
9. Milojovic S, Kicovic PM. Pre- and post-operative treatment of atrophic vaginal mucosa with Ovestin cream in postmenopausal women undergoing vaginal surgery. In: Bakel-Middelwerd JM van, cd. News and views on oestril. Leiden, De Medicus B.V., 1985:31-7. B14
10. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753-6. B16
11. Trevox R, Volden WHM van der, Popovic D. Ovestin vaginal cream and suppositories for the treatment of menopausal vaginal atrophy. *Reproduction* 1982;6:101-6. B10
12. Volden WHM van der, Trevox R, Popovic D. Cream containing oestril for the treatment of menopausal vaginal atrophy. In: Fioretti P, Martini L, Melis GB, Yen SSC, eds. The menopause: clinical, endocrinological and pathophysiological aspects. Proceedings of the Seronia Symposia. Vol. 39. Viareggio. May 26-28, 1980. London: Academic Press, 1982:535-8. B11
13. Donnez J, Lecart C. The use of estriol cream in vaginal surgery in post-menopausal women (Abstract). In: Keep PA van, Utian WH, Vermulen A, eds. The controversial climacteric. Lancaster: MTP, 1982:179. B7
14. Barenisen R, van de Weijer PHM, Schram JHN. Continuous low dose estradiol released from a vaginal ring versus estriol vaginal cream for urogenital atrophy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1997; 71:73-80. B19
15. Study E1686. The efficacy and safety of estriol vaginal cream (Ovestin) in the management of postmenopausal urogenital complaints.
16. Palacios S, Caselo-Branco C, Canello MJ, Vazquez F. Low-dose, vaginally administered estrogens may enhance local benefits of systemic therapy in the treatment of urogenital atrophy in postmenopausal women on hormone therapy. *Maturitas* 2005; 50:98-104.
17. Cluech YPA. Östrogengabe als hormonelle Aufhellung zur Abklärung atrophischer Zellschritte (The administration of estrogen prior to the interpretation of doubtful atrophic cyosmeas). *Geburthilfe Frauenheilkd* 1980;40:1121-9.

3. CARACTERÍSTICAS FARMA COIÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

STELE pertence ao grupo farmacoterapêutico de estrogênios semissintéticos e naturais e apresenta como princípio ativo o estriol, hormônio natural feminino (código ATC: G03CA04). Diferentemente de outros estrogênios, o estriol apresenta ação de curta duração, uma vez que apresenta apenas um curto tempo de retenção nos núcleos das células endometriais.

É usado para repor a perda da produção de estrogênio em mulheres menopausadas e alivia os sintomas da menopausa. O estriol é particularmente eficaz no tratamento dos sintomas geniturinários. No caso de atrofia do trato urogenital inferior, o estriol induz a normalização do epitélio urogenital e ajuda a restauração da microflora normal e do pH fisiológico da vagina. Como resultado, o estriol aumenta a resistência das células epiteliais vaginais à infecção e inflamação, diminuindo as queixas vaginais como dispareunia, secura, prurido, infecções vaginais e urinárias, queixas relacionadas à micção e incontinência urinária moderada.

Informações do estudo clínico

- O alívio dos sintomas da menopausa foi alcançado durante as primeiras semanas de tratamento.
- Sangramento vaginal após o tratamento com estriol foi apenas raramente relatado.

Propriedades farmacocinéticas

A administração intravaginal do estriol proporciona concentração ótima no local de ação. O estriol é largamente absorvido pela circulação sistêmica, conforme demonstrado pelo aumento nítido nos níveis plasmáticos de estriol não conjugado. Os níveis plasmáticos máximos são atingidos de 1 a 2 horas após a aplicação. Após aplicação vaginal de 0,5 mg de estriol, os valores da C_{max} , C_{min} e C_{med} são aproximadamente de 100 pg/mL, 25 pg/mL e 70 pg/mL, respectivamente. Três semanas após a administração diária de 0,5 mg de estriol vaginal, a C_{med} diminuiu para 40 pg/mL. Quase a totalidade de estriol (90%) se liga à albumina plasmática e, ao contrário dos outros estrogênios, não apresenta ligação à globulina transportadora de hormônios sexuais (SHBG). O metabolismo do estriol consiste principalmente na conjugação e na desconjugação na circulação entero-hepática. O estriol, sendo um produto metabólico final, é excretado, principalmente, na urina sob a forma conjugada e apenas pequena fração ($\pm 2\%$) é excretada pelas fezes sob a forma não conjugada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pessoas com:

- diagnóstico atual, história anterior ou caso suspeito de câncer de mama;
- sangramento vaginal sem diagnóstico;
- hiperplasia endometrial não tratada;
- tromboembolia venosa atual ou prévia (trombose venosa profunda, embolia pulmonar);
- distúrbios tromboticos conhecidos (por exemplo: deficiência de proteína C, proteína S, ou de antitrombina, ver item "5. Advertências e precauções");
- doença hepática aguda, ou história de doença hepática enquanto os testes de função hepática não retornarem aos níveis normais;
- hipersensibilidade conhecida aos componentes da fórmula;
- porfiria.

Este medicamento é contraindicado para uso por homens.

Este medicamento é contraindicado para uso por grávidas.

Caso ocorra gravidez durante o tratamento com STELE, o uso deve ser interrompido imediatamente. Os resultados dos estudos epidemiológicos relevantes mais atuais em relação à exposição fetal inadvertida aos estrogênios não indicaram efeitos teratogênicos ou fetotóxicos.

Este medicamento é contraindicado para uso durante a lactação.

O estriol é excretado no leite materno e pode diminuir a sua produção.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Para o tratamento dos sintomas da pós-menopausa, a TRH deve ser iniciada somente para os sintomas que afetam adversamente a qualidade de vida. Em todos os casos, uma cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios deve ser realizada pelo menos anualmente e a TRH deve ser continuada enquanto os benefícios superarem os riscos.

Evidências sobre os riscos associados à TRH no tratamento da menopausa prematura são limitadas. Devido ao baixo índice de risco absoluto de mulheres jovens, no entanto, o equilíbrio entre os riscos e os benefícios para estas mulheres podem ser mais favoráveis do que em mulheres com idade avançada.

Exame médico/acompanhamento

Antes de iniciar ou reiniciar a TRH, deve ser realizada uma anamnese completa incluindo antecedentes pessoais e familiares da paciente. O exame médico (incluindo exame pélvico e das mamas) deve ser guiado por esta anamnese e pelas contra-indicações e advertências quanto ao uso. Durante o tratamento são recomendadas avaliações periódicas em frequência e natureza adaptadas individualmente. As mulheres devem ser orientadas sobre as alterações em suas mamas que devem ser relatadas ao seu médico ou enfermeiro (ver item "Câncer de mama" abaixo). Investigações, incluindo ferramentas apropriadas de imagem por exemplo, mamografia, devem ser realizadas de acordo com as práticas de verificação atualmente aceitas, modificadas para as necessidades clínicas individuais.

Condições que necessitam de monitoramento

Caso qualquer das condições mencionadas abaixo tenha ocorrido anteriormente, esteja presente e/ou tenha sido agravada durante a gravidez ou tratamento prévio com hormônios, a paciente deve ser cuidadosamente monitorada. Deve-se levar em consideração que estas condições podem recorrer ou serem agravadas durante o tratamento com STELE, em particular:

- icionoma (fibroma úterino) ou endometriose;
- fatores de risco para distúrbios tromboembólicos (ver item "Tromboembolia venosa" abaixo);
- fatores de risco para tumores estrogênio-dependentes, ex. 1º grau de hereditariedade para câncer de mama;
- hipertensão;
- distúrbios hepáticos (ex. adenoma hepático);
- *diabetes mellitus* com ou sem envolvimento vascular;
- colelitíase;
- enxaqueca ou cefaleia (grave);
- lúpus eritematoso sistêmico;
- história de hiperplasia endometrial (ver item "Hiperplasia endometrial e carcinoma" abaixo);
- epilepsia;
- asma;
- otosclerose.

Razões para interrupção imediata da terapia:

A terapia deve ser descontinuada no caso de descoberta de alguma contra-indicação e nas seguintes condições:

- icterícia ou deterioração da função hepática;

(Handwritten signatures and initials)

- aumento significativo da pressão arterial;
- primeiro episódio de cefaleia do tipo enxaqueca;
- gravidez.

Hiperplasia endometrial e carcinoma

Para impedir a estimulação endometrial, a dose diária não deverá exceder uma aplicação (0,5 mg de estriol) e não deverá ser empregada por mais de algumas semanas. Um estudo epidemiológico mostrou que o tratamento prolongado com baixas doses de estriol por via oral, mas não o estriol por via vaginal, pode aumentar o risco para câncer do endométrio. O risco aumentou com a duração do tratamento e desapareceu após um ano de sua interrupção. O risco aumentado está relacionado principalmente a tumores menos invasivos e altamente diferenciados. Sangramento vaginal durante o tratamento deve ser sempre investigado. As pacientes devem ser orientadas a consultar o seu médico se ocorrerem sangramentos vaginais.

Câncer de mama

- A TRH pode aumentar a densidade mamográfica. Isto pode complicar a detecção radiológica do câncer de mama. Estudos clínicos relataram que a probabilidade de desenvolvimento de densidade mamográfica aumentada foi mais baixa em pacientes tratadas com estriol do que em pacientes tratadas com outros estrogênios. - As evidências sugerem um aumento do risco de câncer de mama em mulheres que utilizam TRH com estrogênio combinado com progestagênio e possivelmente também TRH com estrogênio, que é dependente da duração da TRH.

Terapia com estrogênio combinado com progestagênio:

- O estudo randomizado controlado com placebo Women's Health Initiative (WHI) e estudos epidemiológicos, são consistentes na busca de um aumento do risco de câncer de mama em mulheres que utilizam TRH com estrogênio combinado com progestagênio em que se toma aparente após cerca de três anos (ver item "9. Reações adversas").

Terapia com estrogênio:

- O estudo WHI não encontrou nenhum aumento do risco de câncer de mama em mulheres histerectomizadas submetidas à TRH com estrogênios. Estudos observacionais relataram, principalmente, um pequeno aumento do risco de ter câncer de mama diagnosticado, que é substancialmente menor do que o encontrado em usuárias de TRH com estrogênio combinado com progestagênio (ver item "9. Reações adversas"). O risco excedente teria-se aparente dentro de poucos anos de uso, mas retorna aos níveis basais dentro de poucos (no máximo cinco) anos após a interrupção da terapia. - É desconhecido se STELE apresenta o mesmo risco. Em um estudo recente de controle de casos, baseado na população em 3.345 mulheres com câncer de mama invasivo e 3.454 controles, o estriol, diferentemente dos outros estrogênios, não foi associado com aumento do risco de câncer de mama. Contudo, as implicações clínicas desses achados são desconhecidas até agora. Portanto, é importante que o risco de diagnosticar o câncer de mama seja discutido com a paciente e pesado contra os benefícios conhecidos da TRH.

Câncer de ovário

O câncer de ovário é muito mais raro que o câncer de mama. O uso a longo prazo (pelo menos 5 a 10 anos) de produtos para TRH com estrogênio está associado a um risco ligeiramente maior de câncer de ovário (ver item "9. Reações adversas"). Alguns estudos, incluindo o Women's Health Initiative (WHI), sugerem que o uso a longo prazo da TRH combinada pode conferir um risco semelhante, ou ligeiramente menor (ver item "9. Reações adversas"). É incerto se o uso a longo prazo de estrogênio de baixa dosagem (como STELE) confere um risco diferente do que outros produtos contendo estrogênio.

Tromboembolia venosa

A TRH está associada com risco de 1,3 a 3 vezes para o desenvolvimento de tromboembolia venosa (TEV), como trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência de tal evento é mais provável no primeiro

ano da TRH do que mais tarde (ver item "9. Reações adversas"). Estes estudos não incluíram o estriol e, na ausência de dados, é desconhecido se STELE apresenta o mesmo risco.

Pacientes em situação trombotica conhecida têm um aumento do risco de TEV e a TRH pode aumentar este risco. A TRH é contraindicada nestas pacientes (ver item "4. Contraindicações").

Os fatores de risco geralmente reconhecidos para TEV incluem uso de estrogênios, idade avançada, cirurgia de grande porte, imobilização prolongada, obesidade (índice de massa corpórea $\geq 30 \text{ kg/m}^2$), gestação e puerpério, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e câncer. Não existe consenso sobre o papel das veias varicosas no TEV. Como em todos os pacientes no pós-operatório, medidas profiláticas devem ser consideradas para prevenção de TEV. Se a cirurgia eleita é seguida de imobilização prolongada, a interrupção temporária da TRH de 4 a 6 semanas antes da cirurgia é recomendável.

O tratamento não deve ser reiniciado até que a mulher esteja completamente mobilizada.

Se STELE for utilizado para "Tratamentos pré e pós-operatórios em mulheres na pós-menopausa submetidas à cirurgia vaginal", medidas profiláticas contra trombose devem ser consideradas.

- Em mulheres sem antecedentes pessoais de tromboembolia venosa, mas que possuem um parente de primeiro grau com história de trombose em idade jovem, uma triagem pode ser oferecida após o aconselhamento cuidadoso sobre suas limitações (apenas uma proporção de defeitos trombofílicos é identificada pela triagem). Se um defeito trombofílico é identificado, o qual segrega membros da família com trombose, ou se o defeito é "grave" (por exemplo, deficiência de antitrombina, proteína S, proteína C ou uma combinação de defeitos) a TRH é contraindicada.

Mulheres que já estão em tratamento com anticoagulante requerem consideração cuidadosa da relação risco-benefício do uso da TRH.

Caso ocorra o desenvolvimento de TEV após o início do tratamento com STELE o medicamento deve ser descontinuado.

As pacientes devem ser aconselhadas a consultar o seu médico imediatamente caso percebam sintomas tromboembólicos potenciais (ex. edema doloroso de uma perna, dor torácica repentina, dispnéia).

Doença arterial coronariana (DAC)

- Não existem evidências em estudos controlados randomizados de proteção contra infarto do miocárdio em mulheres com ou sem DAC existentes que receberam TRH com estrogênio ou com estrogênio combinado com progestagênio.

TRH com estrogênio combinado com progestagênio

O risco relativo de DAC durante o uso da TRH com estrogênio combinado com progestagênio é ligeiramente maior. Como o risco de base absoluto de DAC é fortemente dependente da idade, o número de casos adicionais de DAC, devido à utilização de TRH com estrogênio combinado com progestagênio é muito baixo em mulheres saudáveis perto da menopausa, mas aumentará a com idade.

TRH com estrogênio

Dados randomizados controlados não encontraram aumento do risco de DAC em mulheres histerectomizadas que utilizam TRH com estrogênio.

Acidente vascular cerebral isquêmico (AVC)

A TRH com estrogênio combinado com progestagênio e TRH com estrogênio estão associadas com um aumento de até 1,5 vezes maior do risco de AVC isquêmico. O risco relativo não muda com a idade ou o tempo decorrido desde a menopausa. No entanto, como o risco de base de AVC é fortemente dependente da idade, o risco total de AVC em mulheres que usam TRH irá aumentar com a idade (ver item "9. Reações adversas").

Uso concomitante de medicamentos para hepatite C

Durante os ensaios clínicos com o regime combinado de medicamentos contendo hidrato de ombitasvir/hidrato de paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir, elevações da ALT para valores superiores a 5 vezes o limite

superior da normalidade foram significativamente mais frequentes em mulheres em uso de medicamentos que contém etinilestradiol. Mulheres que usavam estrogénios que não o etinilestradiol, como estradiol, estriol e estrogénios conjugados, tiveram taxa de elevação da ALT semelhante às das que não utilizavam estrogénio; no entanto, devido ao número limitado de indivíduos que tomavam esses outros estrogénios, é preciso ter cautela na coadministração de STELE com o regime combinado de medicamentos contendo hidrato de ombitasvir/hidrato de paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir (ver item "6. Interações").

Outras condições

- Os estrogénios podem causar retenção hídrica, portanto, pacientes com disfunção cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente observadas.
- O estriol é um inibidor fraco de gonadotrofinas e não apresenta outros efeitos significativos sobre o sistema endócrino.
- O uso de TRH não melhora a função cognitiva. Existem algumas evidências de aumento do risco de provável demência em mulheres que iniciam o uso contínuo de TRH com estrogénio ou com estrogénio combinado com progestagénio após os 65 anos de idade.
- STELE contém álcool cetílico. Este pode causar reações cutâneas locais (por ex., dermatite de contato).

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

Até onde é conhecido, STELE não apresenta efeito sobre o estado de alerta e a concentração.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Na prática clínica, não foi relatado nenhum exemplo de interação entre STELE e outros medicamentos, mas embora os dados sejam limitados, elas podem ocorrer. Foram descritas as seguintes interações com o uso de anticoncepcionais orais que também podem ser relevantes para o STELE.

O metabolismo dos estrogénios pode ser aumentado pelo uso concomitante de substâncias que induzem as enzimas que metabolizam fármacos, especificamente enzimas do citocromo P450, tais como anticonvulsivantes (ex. hidantoínas, barbituratos, carbamazepina) e anti-infecciosos (ex. griseofulvina, rifamicina e os agentes antivirais nevirapina e efavirenz) e preparações fitoterápicas contendo erva de São João (*Hypericum perforatum*).

O ritonavir e nelfinavir, embora conhecidos como fortes inibidores, ao contrário, apresentam propriedades indutoras quando utilizados concomitantemente com hormônios esteróides. Clinicamente, o metabolismo aumentado dos estrogénios pode levar à diminuição da eficácia do estriol e a alterações no padrão de sangramento uterino.

O estriol pode, possivelmente, aumentar os efeitos farmacológicos dos corticosteróides, succinilcolina, levotilinas e toleandromicina.

Durante os ensaios clínicos com o regime combinado de medicamentos contendo hidrato de ombitasvir/hidrato de paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir, elevações da ALT para valores superiores a 5 vezes o limite superior da normalidade foram significativamente mais frequentes em mulheres em uso de medicamentos que contém etinilestradiol. Mulheres que usavam estrogénios que não o etinilestradiol, como estradiol, estriol e estrogénios conjugados tiveram taxa de elevação da ALT semelhante às das que não utilizavam estrogénio; no entanto, devido ao número limitado de indivíduos que tomavam esses outros estrogénios, é preciso ter cautela na coadministração de OVESTRION® com o regime de combinação de medicamentos contendo hidrato de ombitasvir/hidrato de paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir (ver item "5. Advertências e Precauções").

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha o produto em sua embalagem original e conserve em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da luz e umidade.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

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

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

Aspecto físico: creme branco, homogêneo, consistente, isento de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uma aplicação de STELE corresponde ao uso do aplicador cheio até o limite, que contém 0,5 grama de creme contendo 0,5 mg de estriol.

- 1) Tratamento da atrofia do trato genitúrinário: 1 aplicação por dia durante as primeiras semanas, seguida de redução gradual de acordo com o alívio dos sintomas, até atingir a dose de manutenção (por exemplo, 1 aplicação 2 vezes por semana).
- 2) Tratamentos pré e pós-operatórios em mulheres na pós-menopausa submetidas à cirurgia vaginal: 1 aplicação por dia nas 2 semanas antes da cirurgia e 1 aplicação 2 vezes por semana durante as 2 semanas após a cirurgia.
- 3) Auxiliar diagnóstico em caso de esfregaço cervical atóxico dividido: 1 aplicação em dias alternados, 1 semana antes da coleta do próximo esfregaço.

A dose máxima de uma aplicação por dia não deve ser usada por várias semanas.

Procedimento caso a paciente esqueça de usar STELE

Uma dose esquecida deve ser administrada assim que lembrada, desde que não seja no mesmo dia da próxima dose. Neste caso, a dose esquecida não deve ser aplicada e o esquema habitual de administração deve ser continuado.

Nunca administrar duas doses no mesmo dia.

Para o início e manutenção do tratamento dos sintomas da pós-menopausa, usar a menor dose eficaz pelo menor período de tempo (ver item "5. Advertências e precauções").

Mulheres que não estão em TRH ou que estão substituindo um produto contínuo combinado podem iniciar a terapia com STELE em qualquer dia. Mulheres que estão substituindo um regime de TRH cíclico devem iniciar a terapia com STELE uma semana após completarem o ciclo.

Administração

STELE deve ser administrado, por via intravaginal, à noite na hora de deitar, com auxílio do aplicador calibrado que acompanha a bismaga (um aplicador contém aproximadamente 0,5 g de creme). O êmbolo não deve ser "puxado" além da trava.

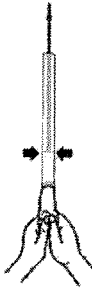
Instruções de uso para a paciente

1. Remover a tampa da bismaga, virar a tampa ao contrário e encaixar no bocal da bismaga para romper o lacte.
2. Rosquear o bocal do aplicador na bismaga. Não puxar o êmbolo.



[Assinaturas manuscritas]

3. Depois de rosquear, pressionar a bismaga pela extremidade inferior para que o creme empurre o êmbolo até a trava.



4. Retirar o aplicador da bismaga e tampá-la.
5. Para aplicar o creme, deitar-se e introduzir profundamente o aplicador na vagina.
6. Empurrar o êmbolo vagorosamente até o fim, esvaziando todo o aplicador.



Depois do uso, retirar o êmbolo totalmente do corpo do aplicador, lavando-o com água morna e sabão e enxaguando-o bem. Não usar detergente.
NÃO COLOCAR O APLICADOR EM ÁGUA MUITO QUENTE OU FERVENTE.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os dados da literatura e da farmacovigilância relatam as seguintes reações adversas:

Classe de órgão e sistema	Reações adversas
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Irritação e prurido no local de aplicação Sintomas semelhantes aos da gripe
Distúrbios do sistema reprodutor e mamas	Dor e desconforto mamário

Essas reações adversas são normalmente transitórias, mas também podem indicar doses elevadas. Outras reações adversas associadas à terapia com estrogênio em com estrogênio combinado com progesterônio foram relatadas.

- Neoplasias estrogênio-dependentes malignas e benignas, como câncer de endométrio (para maiores informações ver itens "4. Contraindicações" e "5. Advertências e precauções")
- Doença na vesícula biliar
- Distúrbios na pele e no tecido subcutâneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular
- Provável demência acima de 65 anos de idade (ver item "5. Advertências e precauções")

Risco de câncer de mama

- É relatado um aumento do risco de até 2 vezes de ter câncer de mama diagnosticado em mulheres em TRH com estrogênio combinado com progesterônio por mais de 5 anos.
- Qualquer aumento do risco em usuárias de terapia com estrogênio é substancialmente menor do que o observado em usuárias de TRH com estrogênio combinado com progesterônio.
- O nível de risco é dependente da duração do uso (ver item "5. Advertências e precauções").
- Resultados do maior estudo randomizado controlado com placebo (estudo WHI) e do maior estudo epidemiológico (MWS) são apresentados.

Estudo Million Women – Risco adicional estimado de câncer de mama após 5 anos de uso

Intervalo de idade (anos)	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH após 5 anos (IC 95%)	Razão de risco**	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH após 5 anos (IC 95%)
TRH com estrogênio			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
TRH com estrogênio combinado com progesterônio			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

** Taxa de risco total. A razão de risco não é constante, mas aumenta com o aumento da duração do uso

* Extrato de taxas de incidência de base em países desenvolvidos.

Estudo WHI realizado nos EUA – Risco adicional de câncer de mama após 5 anos de uso

Intervalo de idade (anos)	Incidência por 1.000 mulheres no braço placebo após 5 anos	Razão de risco e IC 95%	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH após 5 anos (IC 95%)
CEB de estrogênio			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 - 0)*
CEB + MPA de estrogênio combinado com progesterônio **			
50-79	14	1,2 (1,0 - 1,5)	+ 4 (0 - 9)

** Quando a análise foi restrita a mulheres que não utilizaram TRH antes do estudo, não houve aumento do risco aparente durante os primeiros cinco anos de tratamento: após 5 anos, o risco foi maior do que em não usuárias.

* Estudo WHI em mulheres sem útero, o qual não mostrou aumento do risco de câncer de mama

Câncer de ovário

O uso a longo prazo de TRH com estrogênio e com estrogênio combinado com progesterônio foi associado com um risco levemente maior de câncer de ovário. O resultado foi de um caso adicional por 2.500 usuárias durante os 5 anos do estudo Million Women de TRH.

Risco de tromboembolia venosa

A TRH está associada a um risco relativo de 1,3 a 3 vezes maior de desenvolver tromboembolia venosa (TEV), ou seja, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência de um evento como esse é mais provável no primeiro ano de uso da TRH (ver item "5. Advertências e precauções"). Os resultados do estudo WHI são apresentados:

Intervalo de idade (anos)	Incidência por 1.000 mulheres no braço placebo após 5 anos	Razão de risco e IC 95%	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH por mais de 5 anos (IC 95%)
Estudo WHI – Risco adicional de TEV após 5 anos de uso			
Oral – estrogênio *			
50-59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
Oral – estrogênio combinado com progesterônio			
50-59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

* Estudo em mulheres sem útero

Risco de doença arterial coronariana

O risco de doença arterial coronariana é ligeiramente maior em usuárias de TRH com estrogênio combinado com progesterônio acima de 60 anos de idade (ver item "5. Advertências e precauções").

Risco de acidente vascular cerebral isquêmico

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.

O uso da terapia com estrogênio e com estrogênio combinado com progestagênio está associado a um risco relativo de até 1,5 vezes maior de AVC isquêmico. O risco de AVC hemorrágico não aumenta durante o uso da TRH. O risco relativo não depende de idade ou por tempo de uso, mas como o risco de base é fortemente dependente da idade, o risco total de AVC em mulheres que utilizam TRH aumentará com a idade (ver item "5. Advertências e precauções").

Estudos WHI combinado – Risco adicional de acidente vascular cerebral isquêmico* após 5 anos de uso

Intervalo de idade (anos)	Incidência por 1.000 mulheres no braço placebo após 5 anos	Razão de risco e IC 95%	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH por mais de 5 anos (IC 95%)
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1-5)

* nenhuma diferenciação foi feita entre AVC isquêmico e hemorrágico.

Em caso de eventos adversos, notifique-os ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A toxicidade aguda de estrol em animais é muito baixa. É improvável a ocorrência de superdose de STELE após administração vaginal. No entanto, se houver ingestão de grandes quantidades, os possíveis sintomas são: náuseas, vômito e sangramento de privação em mulheres. Não existe antídoto específico. Se necessário, pode-se instituir tratamento sintomático.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0974.0237

Registrado por:

BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA.

Av. Paulo Ayres, 280

Taboão da Serra – SP – CEP: 06767-220

CNPJ 49.475.833/0001-06

SAC 0800 724 6522

Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Dr. Dante Alarito Jr.

CRF-SP: 5143

Fabricado por:

BLISFARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

Rua da Lua, 147

Jardim Ruycy

Diadema – SP

Indústria Brasileira



Ji

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

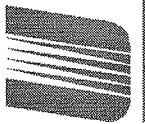
[Handwritten signature]

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/modificação que altera bula			Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Item de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
08/12/2017	-	10457 – SIMILAR – Inicial Inicial de Texto de Bula – RDC 66/12	10/04/2017	09035177-3	11203 – Solicitação de Transferência de Registro (operação comercial)	Versão Inicial	VP / VPS	Composição 1,0 mg/g

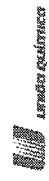
382

010876
B



União Química
FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

ETILEFRIL®
cloridrato de etilefrina
Solução injetável



IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Solução injetável 10 mg/mL, embalagem contendo 6 ampolas de 1 mL.

USO ENDOVENOSO, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

Cada mL contém:
cloridrato de etilefrina 10 mg*
*Equivale a 8,3 mg de etilefrina.
Veículo: água para injetáveis.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

ETILEFRIL é indicado para o tratamento da hipotensão (pressão baixa) ou associada a sintomas (como tontura e fraqueza).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

ETILEFRIL age nos vasos sanguíneos e no coração aumentando a quantidade de sangue circulante, melhora o desempenho do coração e aumenta a pressão arterial.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não use ETILEFRIL se você tiver alergia ao cloridrato de etilefrina; pressão instável que aumenta ao levantar-se; pressão alta; excesso de funcionamento na glândula tireoide; tumor que aumenta a pressão arterial; aumento da pressão dentro do olho; tumor ou aumento da próstata com dificuldade para urinar; doença cardíaca causada por má circulação das artérias coronárias; funcionamento insuficiente do coração; doença cardíaca que provoca problemas circulatórios, estreitamento de artérias centrais ou de válvulas cardíacas.

Este medicamento é contraindicado nos 3 primeiros meses de gravidez e na amamentação.

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

O uso de ETILEFRIL deve ser feito com cautela se você tiver taquicardia, alterações do ritmo do coração, problemas cardíacos e circulatórios graves, *diabetes mellitus* e produção excessiva de hormônios da tireoide.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas

Recomenda-se cautela ao dirigir veículos ou operar máquinas, pois durante o tratamento com ETILEFRIL injetável pode ocorrer tontura.

Este medicamento pode causar doping.

Gravidez e amamentação

ETILEFRIL está contraindicado nos 3 primeiros meses de gravidez e só deverá ser utilizado dos 4 aos 9 meses após cuidadosa avaliação por seu médico dos riscos e potenciais benefícios. A etilefrina pode prejudicar a circulação entre útero e placenta e provocar relaxamento do útero. ETILEFRIL pode passar para o leite materno, portanto está contraindicado durante o período de amamentação.

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

ETILEFRIL®

(cloridrato de etilefrina)

União Química Farmacêutica Nacional S.A.

Solução injetável

10 mg/mL

[Handwritten signatures and marks]

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e 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?

Continue tomando as próximas doses regularmente no horário habitual. Não duplique a dose na próxima tomada.

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

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

- Reação comum: cefaleia (dor de cabeça).
- Reações incomuns: ansiedade, insônia, tremor, inquietação, tontura, arritmia (alteração do ritmo do coração), taquicardia, palpitação, náusea (enjoo).
- Reações com frequência desconhecida: hipersensibilidade (reação alérgica), *angina pectoris* (dor no peito), aumento da pressão arterial, hiperidrose (aumento do suor).

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?

Uma dose excessiva de ETILEFRIL ou a aplicação endovenosa excessivamente rápida acentua os efeitos indesejáveis já descritos. Além disso, a pessoa pode ficar agitada e ainda ocorrer vômitos. Em bebês e crianças pequenas, uma dose excessiva pode provocar diminuição excessiva da respiração e perda da consciência.

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 - 1.0497.1220

UNIÃO QUÍMICA FARMACÉUTICA 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 Krenças
CRF-SP nº 49136

Fabricado na unidade fábri:
Av. Prefeito Olavo Gomes de Oliveira, 4.550
Bairro São Cristóvão
Pouso Alegre - MG - CEP: 37.550-000
CNPJ: 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



Interações medicamentosas

Medicamentos que podem aumentar o efeito de ETILEFRIL: guanetidina; mineralocorticóides; reserpina; hormônios da tireoide; medicamentos com ação semelhante ao ETILEFRIL, incluindo alguns tipos de antidepressivos e antialérgicos; anestésicos inalatórios e glicosídeos cardíacos em doses mais elevadas, podendo provocar alteração do ritmo do coração, di-hidroergotamina e atropina.

Medicamentos que podem diminuir ou até anular o efeito de ETILEFRIL: bloqueadores adrenérgicos (como propranolol, atenolol, carvedilol, etc.), podendo causar bradicardia (batimentos lentos do coração). ETILEFRIL pode diminuir o efeito de medicamentos usados para controle do diabetes.

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

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

Mantenha o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (15° e 30°C); proteger da luz.

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

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

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

Aspecto físico: líquido límpido, incolor e isento de partículas estranhas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. 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 uso de ETILEFRIL injetável deve ser feito sob orientação médica.

O uso pode ser por infusão ou injeção endovenosa (na veia) ou intramuscular (no músculo) ou subcutânea (sob a pele).

Injeção endovenosa

A infusão deve ser gota a gota e a dose, regulada conforme frequência do pulso e pressão arterial.

Recomendam-se as seguintes velocidades de infusão:

Adultos e crianças maiores de 6 anos: 0,4 mg/min (0,2-0,6 mg/min).

Crianças de 2 a 6 anos: 0,2 mg/min (0,1-0,4 mg/min).

Crianças menores de 2 anos: 0,1 mg/min (0,05-0,2 mg/min).

Para a infusão deve-se utilizar solução fisiológica, solução de Ringer com lactato, solução de glicose a 5% ou solução de xilitol a 10% sem nenhum aditivo suplementar.

Injeção endovenosa lenta

Usada em casos graves de colapso circulatório.

Adultos: metade de 1 ampola de 10 mg (= 0,5 mL).

Crianças: doses correspondentemente menores.

Injeção intramuscular e subcutânea

Adultos: 1 mL

Crianças de 6 a 14 anos: 0,7-1 mL

Crianças de 2 a 6 anos: 0,4-0,7 mL

Crianças menores de 2 anos: 0,2-0,4 mL

Caso necessário, a dose deve ser repetida a intervalos de 1-3 horas.

Não exceder as seguintes doses diárias máximas:

Adultos e crianças maiores de 6 anos: 50 mg

Crianças de 2 a 6 anos: 40 mg

Crianças menores de 2 anos: 30 mg

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.

Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

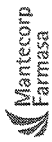
Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/modificação que altera bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Item de Bula	Versões (V7 / VPS)	Apresentações relacionadas
23/02/2015	Gerado no posicionamento	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto da Bula - RDC 60/12	23/02/2015	Gerado no posicionamento	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto da Bula - RDC 60/12	23/02/2015	- COMPOSIÇÃO 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. TO QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO ARMAZENAR ESTE MEDICAMENTO? - DIZERES LEGAIS	VPS	Solução injetável 10 mg/ml
24/09/2013	080970913-6	10457 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto da Bula - RDC 60/12	24/09/2013	080970913-6	10457 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto da Bula - RDC 60/12	24/09/2013	4. CONTRAINDICAÇÕES ADVERTÊNCIAS E PRECAUCOES DE CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - DIZERES LEGAIS	VPS	Solução injetável 10 mg/ml

[Handwritten mark]

[Handwritten signatures and initials]

401

010879
29



I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

LIPANON[®]
fenofibrato

APRESENTAÇÕES

Cápsula dura de liberação retardada.
Embalagens contendo 10, 30 ou 60 cápsulas duras de liberação retardada.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura de liberação retardada contém:
fenofibrato (microgrânulos a 75%)340mg
(equivalente a 250mg de fenofibrato)
excipiente q.s.p.I cápsula dura de liberação retardada



LIPANON[®]

(fenofibrato)

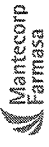
Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Cápsula Dura de Liberação Retardada

250mg

Jo.
[Handwritten signatures]

Lipanon[®] - cápsula dura de liberação retardada - Bula para o profissional da saúde



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento de hipercolesterolemia e hipertriglicidemia endógenas do adulto, isoladas (tipo IIa e IV) ou associadas (tipo IIb, III e V).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Uma revisão dos resultados de estudos clínicos demonstra que o fenofibrato tem amplo espectro de atividade em reduzir lipídeos, diminuindo o nível de colesterol total em 20 a 25% em pacientes tipo IIa e os triglicérides em 40-60% em pacientes tipo IIb e IV. Níveis altos de lipoproteínas de baixa densidade são reduzidos e os níveis de lipoproteínas de alta densidade são aumentados. A eficácia do fenofibrato foi analisada comparando-se a evidência entre 14 estudos de curta duração, de até 6 meses com 6 estudos de longa duração de até 6 anos. Em todos os estudos, a dose do fenofibrato variou entre 200 e 400mg/dia.

Os resultados de 807 pacientes tipo IIa recrutados para os 14 estudos de curta duração indicaram que a redução do colesterol total após um mês de tratamento foi de 24%. Já no estudo de longa duração, os dados de lipídeos plasmáticos foram combinados entre 6 estudos. A população do estudo consistiu de 701 pacientes hipercolesterolemicos tipo IIa, 599 pacientes hipercolesterolemicos tipo IIb, 15 pacientes hipercolesterolemicos tipo III e 236 tipo IV. O estudo demonstrou que a redução do colesterol e triglicérides reportados em 6 meses de estudo foram os mesmos demonstrados no final do 6º ano do período observacional do estudo.

O estudo demonstrou a eficácia bioquímica do fenofibrato como um agente "normalizador de lipídeos": os níveis elevados de colesterol total e LDL são substancialmente reduzidos e as concentrações de HDL (que estão previamente baixas) são elevadas.

A consequência dessas mudanças lipídicas é a diminuição da proporção do colesterol total (LDL) para o HDL, colesterol; os valores reportados no pré-tratamento (entre 6-9) foram reduzidos a aproximadamente 4 com a terapia com fenofibrato. Com essa melhora da proporção entre o colesterol total e o HDL, o risco de vida por acidente cardiovascular é o mesmo de uma população saudável normal.¹

Outro estudo aleatorizado, duplo-cego, foi conduzido com 20 pacientes (homens) hipertriglicidêmicos, com baixos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) para investigar a ação do fenofibrato micronizado em afetar os riscos dos fatores aterogênicos e trombogênicos plasmáticos, no estado de jejum e alimentação. Cada paciente foi submetido a uma dieta de estabilização por 4 semanas, 8 semanas de tratamento com fenofibrato ou placebo, 5 semanas do período de *wash-out* e posteriormente 8 semanas de tratamento com o medicamento alternativo.

Comparado com o placebo, o fenofibrato reduziu os níveis de triglicérides em 36% e de TRLC em 40%. Após as refeições, o fenofibrato reduziu os níveis de triglicérides totais, TRL-TG, TRL-TC, TRL-apoC III e TRL-apoE em torno de 55%. Os níveis de HDL e apoA-I foram aumentados em torno de 10% e a razão do colesterol total/HDL diminuiu em aproximadamente 15% com o fenofibrato. Não foram observadas diferenças significativas nos níveis de LDL-C e LSL-apoB.

Um pequeno aumento, mas estatisticamente significativo (p<0,01) dos níveis de Lp(a) foi observado durante o tratamento com o fenofibrato. Os parâmetros hemostáticos não foram significativamente afetados pelo fenofibrato, exceto por um decréscimo de 12-15% (p<0,05) nos níveis de fibrinogênio no estado de jejum e alimentado e um aumento significativo (43%, p<0,05) nos níveis de ativador de plasminogênio inibidor.²

Esses dados demonstram que o fenofibrato micronizado é altamente efetivo para reduzir os lipídeos TRL e as apo-lipoproteínas, e também na redução dos níveis plasmáticos de fibrinogênio, tanto nos estágios de jejum quanto após as refeições, em homens com perfil de lipoproteínas aterogênicas.²

Um estudo foi realizado como objetivo de investigar o efeito do fenofibrato micronizado na inibição da aterosclerose da carótida em pacientes com esta patologia e com hipertensão arterial essencial e hiperlipidemia leve. O fenofibrato micronizado é um derivado do ácido fibrato que reduz os níveis séricos de triglicérides, LDL, TC e VLDL e aumenta as concentrações de HDL, apoA-I e apoAII. Os pacientes que receberam o fenofibrato micronizado por 24 meses em adição ao tratamento anti-hipertensivo tiveram os níveis de colesterol total, LDL, triglicérides, apolipoproteínas B110, LDL, proteína C reativa de alta sensibilidade, P-selectina e citocinas reduzidos. Esses pacientes tiveram aumento nas concentrações de HDL, apolipoproteínas A-I e ácido nítrico. Os índices de incidência de formação plaquetária na artéria carótida e de ataque cardíaco foram significativamente menores que nos pacientes do grupo controle.

Lipanon® - cápsula dura de liberação retardada - Bula para o profissional da saúde



O estudo concluiu que a combinação de agentes anti-hipertensivos com fenofibrato micronizado podem efetivamente prevenir o progresso da aterosclerose da carótida e reduzir a incidência de eventos cardíacos isquêmicos em pacientes com hipertensão arterial essencial.³

Referências bibliográficas:

- Blane GF. Review of european clinical experience with fenofibrate. *Cardiology*, 1989; 76 (suppl. 1): 1-13.
- Genest J, Nguyen NH, Theroux P, et al. Effect of micronized fenofibrate on plasma lipoprotein levels and hemostatic parameters of hypertriglyceridemic patients with low levels of high density lipoprotein cholesterol in the fed and fasted state. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2000, 35(1): 164-72.
- Zhu S, Su G, Meng QH. Inhibitory effects of micronized fenofibrate on carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. *Clin Chem*, 2006; 52(11): 2036-42.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O fenofibrato é um derivado do ácido fibrato eficaz no tratamento das dislipidemias tipo IIa, IIb, III, IV e V. O fenofibrato é uma pró-droga rapidamente hidrolisada em sua forma farmacologicamente ativa, o ácido fenofibrato. O fenofibrato aumenta a atividade da lipase lipoprotéica ente 33% e 37%.

Essa enzima catalisa a lipólise do núcleo de triglicérides presentes nos quilomícrons e o catabolismo das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), respectivamente, reduzindo a síntese e aumentando a degradação dos triglicérides.

Como resultado, os níveis de triglicérides no sangue são reduzidos entre 40% e 50%. A lipase lipoprotéica também promove o aumento nos níveis de HDL-colesterol. O fenofibrato também interfere com a síntese do colesterol no fígado; consequentemente, pode ocorrer redução de 30% a 50% na síntese da bile, provavelmente resultante da redução do colesterol hepático necessário à formação dos ácidos biliares.

A secreção do colesterol na bile também aumenta, embora o mecanismo seja desconhecido. A redução do colesterol plasmático deve-se, portanto, à diminuição das frações LDL e VLDL. O fenofibrato exerce atividade normalizadora sobre o balanço lipídico, aumentando os níveis de HDL-colesterol e melhorando a relação colesterol total/colesterol HDL, um marcador do risco aterogênico.

Também se demonstrou que o fenofibrato aumenta as apolipoproteínas AI e reduz as apolipoproteínas B, melhorando a relação Apo AI/Apo B, que também pode ser considerada um marcador do risco aterogênico. Demonstrou-se efeito urcosúrico com fenofibrato da ordem de 25% em pacientes dislipidêmicos. O fenofibrato também demonstrou redução consistente dos níveis de fibrinogênio durante o tratamento. A resposta inicial ao fenofibrato em pacientes com hiperlipoproteinemia é observada já na segunda semana de tratamento, mantendo-se pelo tempo que durar a terapia.

Após administração oral, a biodisponibilidade do fenofibrato varia de 60 a 90%. A absorção do fenofibrato aumenta em aproximadamente 35% quando a droga é administrada junto com alimentos. Concentrações sanguíneas máximas são alcançadas em 4 a 8 horas após administração por via oral, o estado de equilíbrio é alcançado após 5 dias.

A taxa de ligação proteica é superior a 99%, não se alterando em pacientes com insuficiência renal. Altas concentrações de fenofibrato (maiores do que as concentrações no plasma) são encontradas no fígado, nos rins e no intestino. O fenofibrato não penetra nos tecidos cerebrais. Após absorção por via oral, o fenofibrato é rápida e completamente hidrolisado a ácido fenofibrato, seu principal metabólito ativo.

O ácido fenofibrato pode sofrer glucuronidação no fígado ou nos rins antes de ser excretado pelos rins ou pode ser metabolizado à forma reduzida do ácido fenofibrato antes que ocorra glucuronidação (metabólito benzidrol).

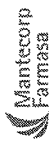
Após administração oral, 60% a 93% da dose é excretada pelos rins em até 6 dias, sendo a maior parte excretada nos primeiros 2 dias, principalmente na forma de ácido fenofibrato e seu conjugado glucuronado. Cerca de 5% a 25% da dose é excretada pelas fezes.

A meia-vida de eliminação do ácido fenofibrato é de 20 a 22 horas. A eliminação é bifásica, com meias-vidas de 4,9h e 26,6h após uma dose oral de 100mg. Durante a administração crônica, não parece ocorrer acúmulo de droga em pacientes com função renal normal. Entretanto, em pacientes com disfunção renal, a meia-vida plasmática de eliminação do ácido fenofibrato é retardada (54 a 362h).

Em idosos, a meia-vida de eliminação é maior (39h) em comparação a adultos jovens, assim como em pacientes com disfunção hepática, com ou sem colostase (44,7h e 54,6h, respectivamente). Ajuste de dose (reduzindo-se a dose ou aumentando-se o intervalo entre as doses) deve ser considerado em pacientes com insuficiência renal severa (deuração de creatinina > 50mL/min).

Lipanon® - cápsula dura de liberação retardada - Bula para o profissional da saúde

010881
5



O fenofibrato não é dializável, portanto, não são necessários ajustes de dose.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes com história de hipersensibilidade ao fenofibrato e aos demais componentes da fórmula.
Lipanon® também é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática, incluindo citrose biliar primária e anormalidade persistente nos testes de função hepática e insuficiência renal severa (depuração de creatinina <50mL/min).
Pacientes com reações fotoalérgicas ou fototóxicas durante tratamento com fibratos ou cetoprofeno não deverão utilizar esse medicamento.
Esse produto é contraindicado em pacientes com problemas na vesícula biliar, pancreatite aguda ou crônica com exceção de pancreatite aguda causada por hipertrigliceridemia severa.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Função hepática: em alguns pacientes, pode ocorrer aumento transitório das transaminases. Aumentos superiores a 3 vezes o limite superior da normalidade para TGO ou TGP ocorreram em pacientes em uso do fenofibrato, embora seu significado clínico não seja conhecido. Biópsias hepáticas realizadas em pacientes tratados por até 3 anos com fenofibrato não revelaram qualquer alteração hepática com a droga. Recomenda-se controle trimestral dos níveis das transaminases séricas durante o primeiro ano de tratamento. Deve-se avaliar a conveniência de suspender o tratamento, caso os valores de TGO e TGP superem 3 vezes o limite superior da normalidade.

Pâncreas: pancreatite tem sido reportada em pacientes que ingerem fenofibrato. Esse evento pode representar falta de eficácia em pacientes com hipertrigliceridemia severa, um efeito direto da droga, ou um fenômeno secundário mediado através da pedra biliar ou a formação de sedimentos, resultando na obstrução do ducto biliar comum.

Muscular: toxicidade muscular, incluindo casos muito raros de rhabdomiólise, com ou sem falência renal, tem sido reportada com a administração de fibratos ou outros agentes redutores de lipídios. Há incidência do aumento dessas desordens no caso de hipalbuminemia e insuficiência renal prévia.
Toxicidade muscular deve ser suspeitada em pacientes com mialgias difusas, mioosite, câibras musculares e fraqueza e/ou aumentos marcantes na CPK (níveis 5 vezes superiores ao limite normal). Nesses casos, o tratamento com fenofibrato deve ser interrompido.

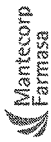
Aos pacientes que tiverem fatores de pré-disposição para miopatia e/ou rhabdomiólise, incluindo pacientes idosos (idade acima de 70 anos), com histórico pessoal ou familiar de desordens musculares hereditárias, insuficiência renal, hipotireoidismo e ingestão excessiva de álcool, pode ter um aumento do risco de desenvolvimento de rhabdomiólise. Nesse caso, os riscos/benefícios do tratamento com fenofibrato devem ser cuidadosamente avaliados.

O risco de toxicidade muscular pode ser aumentado se o medicamento for administrado com outros fibratos ou inibidores de HMG-CoA redutase, especialmente em casos de pré-existência de doenças musculares.
Conseqüentemente, a prescrição de fenofibrato com uma estatina ou outro fibrato deve ser reservada a pacientes com severa dislipidemia combinada e alto risco cardiovascular sem nenhuma história de doenças musculares. Essa terapêutica combinada deve ser utilizada com precaução e o paciente deve ser monitorado cuidadosamente para sinais de toxicidade muscular.

Causas secundárias de hiperlipidemia: causas secundárias de hiperlipidemia, como *diabetes mellitus* tipo 2 descontrolado, hipotireoidismo, síndrome nefrótica, disproteinemia, doença hepática obstrutiva, tratamento farmacológico e alcoolismo, devem ser adequadamente tratadas antes do tratamento com fenofibrato ser considerado. Se o paciente estiver com hiperlipidemia e ingerir estrógenos ou contraceptivos que contêm estrógenos, deverá ser verificado se a hiperlipidemia é de natureza primária ou secundária (possível elevação dos valores de lipídios causada pelo estrogênio oral).

Função Renal: o tratamento deve ser interrompido em caso de um aumento dos níveis de creatinina > 50% ULN (limite superior normal). É recomendado que a creatinina seja monitorada durante os primeiros 3 meses após início do tratamento e depois periodicamente.
Efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas: Lipanon® não influencia a capacidade de dirigir ou operar máquinas

Lipanon® - cápsula dura de liberação retardada - Bula para o profissional da saúde



Se após um período de 3-6 meses de tratamento e dieta adequada não houver evidência de redução satisfatória da concentração sérica dos lipídeos, deve-se avaliar a necessidade de terapia complementar ou de substituição do tratamento.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Uso em crianças - A experiência em crianças é limitada. Caso o produto seja considerado absolutamente necessário, a critério médico e para crianças acima de 10 anos, a dose de 5mg/kg/dia não deverá ser ultrapassada.

Gravidez - Categoria de risco - B: os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas.

Uso durante a gravidez e lactação - Os estudos pré-clínicos demonstraram ausência de teratogenicidade da droga. Igualmente, nenhuma malformação ou sinal de toxicidade fetal, foram detectados. Entretanto, os dados relativos à administração do produto durante a gravidez são insuficientes e não estão indicados para mulheres grávidas, exceto nos casos em que os riscos associados à hipertrigliceridemia severa (10g/L; pancreatite aguda) superem os riscos potenciais associados à droga.
Não se dispõe de informações em relação à passagem da droga para o leite materno. Portanto, recomenda-se evitar o uso do produto em mulheres que estejam amamentando ou suspender a amamentação nos casos em que a administração do produto é indispensável.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação do risco/benefício. Quando utilizado, pode ser necessária monitorização clínica e/ou laboratorial do lactante.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Interações medicamento-medicamento

Anticoagulantes orais: o fenofibrato pode potencializar a ação dos anticoagulantes orais (acenocumarol, dicumarol, varfarina, fenpropumol, fenindiona) aumentando, portanto, o risco de sangramentos. Ao iniciar o tratamento com fenofibrato, recomenda-se reduzir a dose do anticoagulante em 30%.

A fim de que os valores do tempo de protrombina se mantenham dentro da faixa desejada, podem ser necessários ajustes adicionais na dose do anticoagulante.
O tratamento com anticoagulante deve ser revisito quando o fenofibrato for suspenso. Recomenda-se determinações frequentes do tempo de protrombina até que este se estabilize.

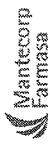
Inibidores de HMG-CoA redutase: a combinação de derivados do ácido fólico e inibidores de HMG CoA redutase (estatinas: lovastatina, pravastatina, fluvastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina) potencializa o risco de miopatia e rhabdomiólise. Portanto, o uso combinado desses agentes deve ser evitado. Se a associação for estritamente necessária, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado para os sinais e sintomas de miopatia e/ou rhabdomiólise.

Sequestrantes de ácidos biliares: o uso concomitante de fenofibrato e colestiramina pode resultar em redução significativa da absorção de fenofibrato. Portanto, o fenofibrato deve ser tomado uma hora antes ou de 4 a 6 horas após a administração da colestiramina.

Imunossupressores: embora os dados provenientes de estudos clínicos sejam limitados, não parece ocorrer interação farmacocinética significativa quando fenofibrato e ciclosporina são administrados concomitantemente, pode ocorrer discreta elevação dos níveis séricos de creatinina. A monitorização dos níveis séricos de ciclosporina e creatinina é recomendada.

Hipoglicemiantes orais: há potencial de interação quando o fenofibrato e hipoglicemiantes orais (metformina, tolbutamida e glibenclamida/gliburida - todos metabolizados pelo citocromo P450 - CYP2A4) forem administrados concomitantemente

Lipanon® - cápsula dura de liberação retardada - Bula para o profissional da saúde



- Interações medicamento-alimento

O fenofibrato é pouco absorvido no estado de jejum. Na presença de alimentos, mais de 90% da dose é absorvida. Recomenda-se, portanto, que este medicamento seja administrado junto à refeição principal.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de Validade: 36 meses.

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.

Lipanon® apresenta-se como cápsula gelatinosa dura, de cor natural/azul transparente, contendo microgrânulos brancos, de tamanho irregular, inodoros e sem sabor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Tudo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

USO ORAL

Adultos: tomar 1 cápsula por dia, junto à refeição principal.

A dose máxima diária recomendada é de 1 cápsula, que equivale a 250mg/dia de fenofibrato.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O fenofibrato é geralmente bem tolerado. Ao classificar a frequência das reações, utilizamos os seguintes parâmetros:

Reação muito comum (>1/10).

Reação comum (>1/100 e <1/10).

Reação incomum (>1/1.000 e <1/100).

Reação rara (>1/10.000 e <1/1.000).

Reação muito rara (<1/10.000).

Reações comuns: náuseas, vômitos, diarreia, obstipação, dispnéia, flatulência, desconforto gástrico; *rash* cutâneo, mialgia difusa, sensibilidade dolorosa, fraqueza muscular, todas reversíveis com a descontinuação do tratamento. Elevação dos níveis de creatinofosfoquinase (CPK).

Reações incomuns: cefaleia, insônia, fadiga, tonturas; disfunção sexual (redução da libido, impotência); reações cutâneas (eritema, prurido, urticária, eczema); foscensibilização, alopecia.

Reações muito raras: rabdomiólise, artralgia.

Reação adversa pós-comercialização sem frequência conhecida: pancreatite.

Até o momento, não se sabe se o uso do fenofibrato leva a maior propensão na formação de cálculos biliares; os pacientes devem ser monitorados quanto à possibilidade desse evento adverso. Elevação de transaminases séricas (TGO/TGP).

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

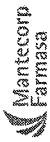
10. SUPERDOSE

O fenofibrato é um composto com baixa toxicidade. Não há relatos de superdoses.

Em caso de superdose com fenofibrato, a medicação deve ser suspensa imediatamente e realizado tratamento sintomático.

O fenofibrato não pode ser eliminado por hemodíalise.

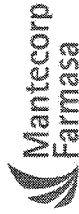
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III – DIZERES LEGAIS:

Registro M.S. nº 1.7817.0095
Farm. Responsável: Luciana Lopes da Costa – CRF-GO nº 2.757

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

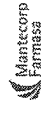


Registrado por: Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.
Avenida Ceci, nº 282, Módulo I - Tamboré - Banerri - SP - CEP 06460-120
C.N.P.J. 01.082.426/0002-07 – Indústria Brasileira

Fabricado por: Braintarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.
VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020



010882
7 89



Annex B
Historico de alteracao para a bula

Bulas da submissao eletronicas		Dados da peticao/identificacao que altera bula		Dados das alteracoes de bula		Versoes (VP/VPS)		Principais alteracoes realizadas	
Data da expediente	Nº da expediente	Assunto	Data da expediente	Assunto	Data de aprovacao	Item de bula	Verbo inicial	VP/VPS	Capitulo/Dia da Liberacao Retardada
20/06/2014	0489858/14-8	10458 - NOVO - Inclusão de Item de Teste de Bula - RDC 60/12	20/06/2014	10458 - NOVO - Inclusão de Item de Teste de Bula - RDC 60/12	20/06/2014			VP/VPS	Capitulo/Dia da Liberacao Retardada
09/07/2015	09145515-1	10451 - NOVO - Alteração de Teste de Bula - RDC	05/07/2015	10451 - NOVO - Notificação de Alteração de Teste de Bula - RDC 60/12	05/07/2015	Incluido de nova apresentacao e Dizeres legat		VP/VPS	Capitulo/Dia da Liberacao Retardada
09/07/2015	069742915-1	10451 - NOVO - Alteração de Teste de Bula - RDC	09/07/2015	10451 - NOVO - Notificação de Alteração de Teste de Bula - RDC 60/12	09/07/2015	1 - IDENTIFICACAO DO MEDICAMENTO		VP/VPS	Capitulo/Dia da Liberacao Retardada
04/07/2016	2382702/16-1	10451 - NOVO - Alteração de Teste de Bula - RDC	04/07/2016	10451 - NOVO - Notificação de Alteração de Teste de Bula - RDC 60/12	04/07/2016	Incluido de nova apresentacao e Logomarca		VP/VPS	Capitulo/Dia da Liberacao Retardada
21/05/2018	0217384/18-1	10451 - NOVO - Alteração de Teste de Bula - RDC	21/05/2018	0217384/18-1 - Otitida e 017364018572018	21/05/2018	4 O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8 COMO USAR O MEDICAMENTO POR ABUSO? III - DIZIEMES LEGAIS 9 REACOES ADVERSAS III - DIZIEMES LEGAIS		VP	Capitulo/Dia da Liberacao Retardada
24/05/2018	041742318-9	10451 - NOVO - Alteração de Teste	24/05/2018	10451 - NOVO - Notificação de Alteração de Teste	24/05/2018	Esta submissao oral sendo realizada em Notificacao de Alteracao de Teste 0217384/18-1, encontra-se com possibilidade de		VP/VPS	Capitulo/Dia da Liberacao Retardada

L.papani® - capsula dura de liberacao retardada - Bula para o profissional da saude

[Handwritten signatures and initials]



Annex B
Historico de alteracao para a bula

Bulas da submissao eletronicas		Dados da peticao/identificacao que altera bula		Dados das alteracoes de bula		Versoes (VP/VPS)		Principais alteracoes realizadas	
Data da expediente	Nº da expediente	Assunto	Data da expediente	Assunto	Data de aprovacao	Item de bula	Verbo inicial	VP/VPS	Capitulo/Dia da Liberacao Retardada
15/07/2018	0687730/18-1	10451 - NOVO - Alteração de Teste de Bula - RDC	15/07/2018	10451 - NOVO - Notificação de Alteração de Teste de Bula - RDC 60/12	06/07/2018			VP/VPS	Capitulo/Dia da Liberacao Retardada
15/08/2018		10451 - NOVO - Alteração de Teste de Bula - RDC	15/08/2018	10451 - NOVO - Notificação de Alteração de Teste de Bula - RDC 60/12	15/08/2018	1 - IDENTIFICACAO DO MEDICAMENTO		VP/VPS	Capitulo/Dia da Liberacao Retardada

L.papani® - capsula dura de liberacao retardada - Bula para o profissional da saude

Clarís

SUCROFER

(sacarato de hidróxido férrico)

Clarís Produtos Farmacéuticos do Brasil Ltda.

Solução para diluição injetável

20 mg/mL

404

SUCROFER™ sacarato de hidróxido férrico

1) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÕES

Solução para diluição injetável de sacarato de hidróxido férrico (20 mg/mL) em embalagens com 5 ampolas de 5 mL.

INFUSÃO INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução para diluição injetável contém sacarato de hidróxido férrico, equivalente a 20,0 mg. Excipientes: hidróxido de sódio e água para injetáveis

10) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

SUCROFER é indicado para o tratamento de distúrbios de absorção gastrointestinal ou impossibilidade de se utilizar a ferroterapia por via oral nos casos de intolerância às preparações orais de ferro em doenças inflamatórias gastrointestinais, que poderiam ser agravadas pela ferroterapia oral e nos casos em que a falta de resposta a ferroterapia seja suspeita de falta de adesão ao tratamento.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Três estudos clínicos foram conduzidos para avaliar a eficácia e segurança de SUCROFER. Dois estudos foram realizados nos Estados Unidos (100 pacientes) e um na África do Sul (131 pacientes).

Estudo A

Estudo multicêntrico, aberto e controlado por histórico com 101 pacientes em hemodiálise (77 pacientes em tratamento com SUCROFER e 24 no grupo controle histórico) com anemia ferropriva. Os critérios de elegibilidade para tratamento incluíam: hemodiálise crônica (vigente, 3 vezes por semana), recebendo eritropoietina, concentração de hemoglobina superior a 8,0 e inferior a 11,0 g/dL por pelo menos duas semanas consecutivas, saturação de transferrina < 20% e ferritina sérica < 300 ng/mL. A dose média de eritropoietina no grupo de tratamento foi de 65 Uos com faixa de 31 a 85 anos. A dose de eritropoietina foi mantida constante durante o estudo. O protocolo não requereu administração de uma dose teste, entretanto, alguns pacientes a receberam a critério do médico. Os critérios de exclusão incluíam: doença de base significativa, asma, doença inflamatória ativa ou infecção bacteriana ou viral. SUCROFER 5 mL (uma ampola) contendo 100 mg de ferro elementar foi administrado através da linha de infusão em cada uma das sessões de diálise com uma dose cumulativa de 100 mg de ferro elementar. Um máximo de 3 ampolas foi administrado por semana. Não foram permitidas preparações adicionais de após o 37º dia de avaliação. A alteração média de hemoglobina em relação ao basal foi de 2,4 (termo do tratamento), dia 36 e dia 37 por análise.

A população de controle histórico consistiu de 24 pacientes com níveis de ferritina similares aos dos pacientes tratados, nos quais não foi realizado acompanhamento por 2 meses antes da inclusão no estudo. A idade média dos pacientes no grupo controle histórico foi de 56 anos, com idades entre 29 a 80 anos. As idades e níveis de ferritina sérica foram similares entre os dois grupos. Dos 77 pacientes no grupo de tratamento, 44 (57%) eram homens e 33 (43%) mulheres. Os níveis basais médios de hemoglobina e de hematócrito foram maiores e a dose de eritropoietina foi menor na população de controle histórico que na população tratada com SUCROFER. Nesta, observou-se um maior aumento, estatisticamente significativo, em hemoglobina e hematócrito, em relação ao grupo de controle histórico. Vide Tabela 1.

Tabela 1. Alterações em relação ao basal (hemoglobina e hematócrito)

Parâmetros de eficácia	Termo do tratamento		Acompanhamento de 2 semanas		Acompanhamento de 5 semanas	
	Sucrofer (n=69)	Controle histórico (n=18)	Sucrofer (n=73)	Controle histórico (n=18)	Sucrofer (n=71)	Controle histórico (n=15)
Hemoglobina (g/dL)	1,040,12**	0,0±0,21	1,31±0,14**	-0,6±0,24	1,2±0,17*	-0,1±0,23
Hematócrito (%)	3,1±0,37**	-0,3±0,65	3,6±0,44**	-1,2±0,76	3,3±0,54	0,2±0,86

**p<0,01 e *p<0,05 comparado ao controle histórico a partir de análise ANCOVA com hemoglobina e ferritina séricas basais e doses de eritropoietina como co-variáveis.

A Ferritina sérica aumentou significativamente (p=0,0001) no desfecho do estudo a partir do basal na população tratada com SUCROFER (165,3±24,2 ng/mL), comparada ao grupo controle (-77,6±9,3 ng/mL). A saturação de transferrina também aumentou de forma significativa (p=0,0016) no desfecho do estudo a partir do basal na população tratada com SUCROFER (8,8±1,6%), comparada ao grupo controle (-3,1±4,3%).

Estudo B

Estudo multicêntrico, aberto em 23 pacientes com deficiência de ferro e em hemodiálise, que haviam descontinuado o tratamento com ferro devido à intolerância. Os critérios de elegibilidade e a administração de SUCROFER foram idênticos aos do Estudo A. A idade média dos pacientes neste estudo foi de 53 anos, variando entre 21 e 79 anos. Dos 23 pacientes incluídos, 10 (44%) eram homens e 13 (56%) mulheres. A divisão clínica dos pacientes incluídos no estudo foi a seguinte: cancerianos (8, 35%), insíditos

488010

Handwritten signatures and marks at the bottom right of the page.

1. 1%), hipofosfatos (6, 26%), A alteração média a partir do basal ao final do tratamento (dia 24) nos parâmetros de hemoglobina, hematócrito e ferro sérico foi insignificante.

Tabela 1. 21. Valores médios e valores médios quanto à eficácia. Aumentos estatisticamente significativos na hemoglobina média (1.1402 ± 6/4L), hematócrito (5,64) (6%), ferritina sérica (206,34±30,3 ng/mL) e a saturação de transferrina (8,7±2,1%) foram observados a partir do basal ao término do tratamento

Estudo C

Estudo multicêntrico, aberto, de 2 períodos (tratamento seguido por um período de observação), em pacientes com deficiência de ferro e hemodiluído. Os critérios de elegibilidade para este estudo incluíam: pacientes com hemodiluição crônica com hemoglobina menor que 10 g/dL, saturação de transferrina menor ou igual a 20% e ferritina sérica menor ou igual a 100 ng/mL, que estiveram em hemodilúe 2, 3 vezes por semana. A idade média dos pacientes avaliados neste estudo foi 41 anos, variando entre 16 e 70 anos. Dos 139 pacientes avaliados quanto à eficácia neste estudo, 68 (52%) eram homens e 62 (48%) mulheres. A divisão étnica dos pacientes incluídos foi a seguinte: caucasianos (70, 23%), negros (30, 23%), asiáticos (6, 5%) e etnias mistas (64, 49%). Omenas e oito por cento dos pacientes foram previamente tratados com ferro oral. Os critérios de exclusão foram similares aos dos Estados A, C, B, SUCROFER foi administrado em doses de 100 mg após as sessões de diálise, até que uma dose total pré-determinada (calculada) fosse administrada. Pacientes receberam SUCROFER em cada sessão de diálise, duas a três vezes por semana. Uma hora após o início de cada sessão, 5 mL de sacarose férrica (100 mg de ferro) em 100 mL de cloreto de sódio 0,9% foram administrados na linha de hemodilúe. Uma dose de 2,5 mL foi dada aos pacientes dentro de 2 semanas da inclusão no estudo. Pacientes foram tratados até que atingissem uma dose total de ferro individualmente calculada, tendo como referência o nível basal de hemoglobina e peso corporal. Vinte e sete pacientes (20%) estiveram recebendo tratamento com eritropoietina no momento da entrada no estudo e estes continuaram recebendo a mesma dose de eritropoietina durante o estudo.

As alterações em relação ao basal nas semanas de observação 2 e 4 (término do estudo) foram analisadas. A população com injeção de fator estimulante de colônias contendo ferro. Pacientes com aumentos significativos (p<0,0001) a partir do basal na hemoglobina média (1,7 g/dL), hematócrito (5%), ferritina sérica (434,6 ng/mL) e saturação de transferrina sérica (14%) foram verificados na semana 2 do período de observação e estes valores permaneceram significativamente elevados (p<0,0001) na semana 4 do período de observação.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O ferro presente em SUCROFER está na forma inivalente como um complexo coloidal macromolecular de sacarato de hidróxido de ferro III. O núcleo do hidróxido de ferro III polimérico é superficialmente rodeado por um grande número de moléculas de sacarose ligadas não covalentemente, resultando em um complexo cuja massa molecular é aproximadamente 43 kDa, suficientemente grande para evitar a sua eliminação renal. O complexo resultante é estável e não libera íons de ferro sob condições fisiológicas. O ferro nos núcleos poliméricos está ligado a uma estrutura similar como ocorre fisiologicamente com a ferritina.

O ferro inivalente do complexo coloidal de sacarato de hidróxido de ferro III, presente no SUCROFER, combina-se, sem alteração de valência, com a transferrina. Parte dele forma ferro de depósito (ferritina) e outra parte destina-se à síntese da hemoglobina, de mioglobina e de enzimas contendo ferro. A aplicação pela via intravenosa promove utilização instantânea do ferro, o que constitui um fator relevante, particularmente em casos de anemias muito pronunciadas.

O ligante do complexo é a sacarose (dissacarídeo), não contendo nenhum dextro (polissacarídeo), portanto, não ocorre nenhuma reação com o antígeno específico para dextrano, que determinaria uma reação imunológica indesejada pelo mesmo.

Propriedades Farmacodinâmicas

Após a administração intravenosa de SUCROFER, a sacarose férrica é dissociada pelo sistema retículo-endotelial em ferro e sacarose. Entre 22 pacientes em hemodilúe, recebendo eritropoietina (recombinante humana), tratados com sacarose férrica (equivalente a 100 mg de ferro) três vezes/semana por três semanas, aumentos significativos no ferro e ferritina séricos e diminuição importante na capacidade total de ligação a ferro ocorreram após quatro semanas do início do tratamento.

Propriedades Farmacocinéticas

Em adultos saudáveis tratados com doses intravenosas de SUCROFER, seu componente ferro está contido de primeira ordem com uma meia-vida de eliminação de 6 horas e clearance total de 1,2 L/dia, volume aparente de distribuição no estado de equilíbrio de 140 L, e uma taxa de distribuição no estado estacionário de 7,9 L. Uma vez administrado, o ferro do SUCROFER depende da necessidade de ferro nos eritócitos e da sua utilização pelos tecidos, se espera que o clearance sérico de ferro seja maior em pacientes com deficiência de ferro em comparação aos indivíduos saudáveis. Os efeitos de idade e gênero na farmacocinética de SUCROFER não foram estudados.

SUCROFER não é dializável por membranas de diálise de alto fluxo, por exemplo, CA201 High Efficiency (Baxter) ou F80A (Fresenius). Em estudos in vitro, a quantidade de sacarose férrica no fluido dialisado foi inferior aos níveis de detecção no caso do menor que 2 partes por milhão.

Distribuição

Em adultos saudáveis recebendo doses intravenosas de SUCROFER, seu componente ferro parece se distribuir principalmente no sangue e em alguma extensão, no líquido extravascular. Um estudo avaliando SUCROFER contendo 100 mg de ferro marcado ⁵⁹Fe/⁵⁷Fe em pacientes com deficiência de ferro demonstra que uma quantidade significativa do ferro administrado se distribui no fígado, baço e medula óssea e que esta é um compartimento que capta o ferro e não um volume de distribuição reversível.

Metabolismo e eliminação

O componente sacarose é eliminado principalmente por excreção renal. Em um estudo avaliando uma dose intravenosa única de SUCROFER contendo 1.510 mg de sacarose e 100 mg de ferro em 12 adultos saudáveis (9 mulheres, 3 homens) com idades entre 32 e 52 anos, 68,3% da sacarose foi eliminada na urina em 4 horas e 73,4% em 24 horas. Parte do ferro também é eliminado na urina. Os níveis de transferrina e do seu receptor não se alteraram imediatamente após a administração da dose. Nesse e em outro estudo analisando uma única dose intravenosa de sacarose férrica, contendo 500 – 700 mg de ferro em 26 pacientes com anemia em terapia com eritropoietina (23 mulheres, 3 homens; faixa de idade 16 – 60), aproximadamente 5% do ferro foi eliminado na urina em 24 horas em cada intervalo de dose.

Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade, mutagenicidade e prejuízo à fertilidade

Não foram realizados estudos de longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico de SUCROFER. Testes in vitro (Ames, mutação em célula de linfoma de camundongo (L5178Y/K+7), aberração cromossômica em linfócito humano ou testes de cromossomos) não mostraram potencial genotóxico.

SUCROFER em doses intravenosas de até 15 mg ferro/kg/dia, cerca de 1,2 vezes a dose máxima recomendada em humanos com base na superfície corporal, não apresentou efeitos na fertilidade ou capacidade reprodutiva de ratos machos e fêmeas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

SUCROFER é contraindicado para pacientes com evidência de sobrecarga de ferro, com hipersensibilidade conhecida ao ferro, complexos de ferro ou qualquer excipiente e com anemia não causada por deficiência de ferro.

A segurança e eficácia de SUCROFER não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uma vez que a excreção de ferro é limitada e o excesso de ferro tecidual pode ser perigoso, é recomendada cautela para suspensão da administração de ferro se houver evidência de sobrecarga de ferro tecidual. Pacientes recebendo SUCROFER requerem monitoramento periódico de parâmetros hematológicos e hemodinâmicos (hemoglobina, hematócrito, ferritina sérica e saturação de transferrina). A tempo, deve ser suspensa em pacientes com evidência de sobrecarga de ferro. Os valores de saturação de transferrina aumentam rapidamente após a administração intravenosa de sacarose férrica, portanto, os níveis de ferro sérico podem ser obtidos com maior confiabilidade após 48 horas da administração IV (ver POSOLOGIA E MODO DE USAR E SUPERDOSE).

Reações de hipersensibilidade

Reações graves de hipersensibilidade foram raramente reportadas em pacientes recebendo SUCROFER. Não foram observadas reações de hipersensibilidade com potencial risco de morte nos estudos clínicos descritos em RESULTADOS DE EFICÁCIA e em dois estudos de pós-comercialização. Diversos casos de reações de hipersensibilidade leves a moderadas foram observadas nestes estudos. Um total de 83 reações anafiláticas, incluindo reações graves ou com potencial risco de morte, foram reportadas em relatos espontâneos no pós-comercialização no mundo entre 1992 e 2002 com base no uso estimado em mais de 2 milhões de pacientes (ver REAÇÕES ADVERSAS).

Hipertensão

Hipertensão foi reportada frequentemente em pacientes em hemodilúe, recebendo ferro intravenoso. A hipertensão após a administração de SUCROFER pode estar relacionada à taxa de administração e dose total administrada. Deve-se ter cautela para a administração de SUCROFER, de acordo com as diretrizes recomendadas (ver POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Devido a sua natureza física, SUCROFER pode comprometer o funcionamento de fistulas arteriovenosas. Por isso, não é recomendada a administração de SUCROFER diretamente em fistulas arteriovenosas.

De acordo com os dados obtidos a partir de eventos adversos reportados na vigilância pós-comercialização, observou-se que quando maior o tempo de infusão, menor é a incidência de eventos adversos (ver POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

É improvável que SUCROFER tenha alguma influência na capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Uso durante a gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: B

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

Estudos para avaliar a toxicologia foram realizados em ratos em doses IV até 13 mg ferro/kg/dia (cerca de 0,5 vez a dose humana máxima recomendada com base na superfície corporal) e em coelhos em doses IV até 13 mg ferro/kg/dia (dose humana máxima recomendada com base na superfície corporal) e não revelaram evidências de prejuízo à fertilidade ou dano fetal devido a SUCROFER. Não há estudos controlados com mulheres grávidas.

SUCROFER é excretado no leite de ratos. Não se sabe se SUCROFER é excretado no leite materno, porém, uma vez que muitos fármacos são excretados no leite humano recomenda-se cautela quando SUCROFER é administrado a lactantes.

Uso por populações especiais

Uso geriatrico

Os estudos clínicos apresentados em RESULTADOS DE EFICÁCIA não incluíam número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais de idade para determinar se a resposta nesta população é diferente da observada em pacientes mais jovens.

Dos 1051 pacientes em dois estudos de segurança pós-comercialização, 40% dos indivíduos tinham 65 anos ou mais. Nestes estudos de forma geral, não foram observadas diferenças em relação à segurança entre idosos e os pacientes mais jovens, porém, a maior sensibilidade de sujeitos mais velhos não pode ser desconsiderada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

SUCROFER não deve ser administrado concomitantemente a preparações orais de ferro, pois a absorção oral é reduzida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

SUCROFER deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C e 30°C), protegido da luz e da umidade. Não congelar.

010885
B9

SUCROFER pode ser administrado diretamente na linha do dialisador, seguindo as mesmas recomendações para injeção intravenosa ou infusão intravenosa.

Instruções para abertura da ampola

A ampola de **SUCROFER** apresenta o local de ruptura com uma micro incisão, o que facilita sua abertura. A ampola apresenta em sua base um ponto de ruptura. Portanto, para a correta abertura da ampola siga as instruções a seguir:

- 1) Segure a ampola com uma das mãos, deixando o ponto de ruptura voltado para fora. Deve-se ter cuidado para que o produto não entre em contato com a roupa, pois causa manchas.
- 2) Quebre a ampola pressionando com o polegar da outra mão apertando superior da ampola e fazendo uma flexão para trás com o dedo indicador.

Posologia

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

- 1) Grau de deficiência de ferro (em mg), déficit total de ferro em mg
- 2) Peso do paciente em kg
- 3) Reserva necessária de ferro

Podem-se encontrar a dose total (em mL) para um tratamento completo com **SUCROFER**, utilizando-se as seguintes fórmulas:

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

Total em mL de **SUCROFER** a ser aplicado = Deficiência total de Fe (mg) / 20 mg/mL

Onde:

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

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

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

Peso corporal	Valores médios desejados de hemoglobina	Reservas de ferro desejadas
Até 35 kg	13,0 g/dL	15 mg/kg
Acima de 35 kg	15,0 g/dL	500 mg/kg

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

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

Se a dose total necessária exceder a dose mínima máxima permitida, a administração deve ser dividida. A dose total administrada não deve exceder a dose calculada. Se não se observar nenhuma resposta nos parâmetros hemoiológicos após 1 a 2 semanas de tratamento, isto é um aumento da hemoglobina de aproximadamente 0,1 g/dL no sangue por dia e, aproximadamente 1 - 2 g/dL no total, o diagnóstico original deve ser reconsiderado e deve-se evitar a perda de sangue.

Cálculo da posologia para reposição de ferro secundária à perda de sangue e para compensar a deficiência de sangue mieloide. A dose de **SUCROFER** requerida para compensar a deficiência de ferro e calcular a quantidade de sangue a ser fornecida.

Se a quantidade de sangue perdido for conhecida.

SUCROFER tem validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Homogeneizar antes do uso.

SUCROFER é uma solução viscosa, de cor marrom escura e livre de partículas estranhas visíveis. Devido ao medicamento ser composto por ferro em meio coloidal, é comum que ocorra a aglomeração de ferro que, após a homogeneização e reincorporado ao medicamento. Após a homogeneização as ampolas devem ser visualmente inspecionadas quanto à presença de partículas estranhas.

Uma vez aberta a ampola, a administração deve ser imediata. Estudos de estabilidade físico-química demonstram que **SUCROFER** diluído em solução fisiológica estéril, é estável dentro das primeiras 12 horas após a diluição, quando mantido em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente.

Após aberto, utilizar imediatamente. Se não usado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento antes do uso são de responsabilidade do usuário e, normalmente, não deverão ser de mais de 3 horas à temperatura abaixo de 30 °C, a menos que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Tudo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. FOSKOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Homogeneizar antes do uso. Após a homogeneização as ampolas devem ser visualmente inspecionadas quanto à presença de partículas estranhas. Não utilizar o produto, caso o aspecto esteja diferente do preconizado (vide 7. Cuidados de Armazenamento do medicamento.)

SUCROFER deve ser administrado por via intravenosa (injeção lenta ou infusão).

SUCROFER deve ser diluído somente com solução de cloreto de sódio estéril 0,9% p/v. Não devem ser usadas outras soluções de diluição intravenosa em medicamentos, uma vez que há potencial para precipitação e/ou interação. A compatibilidade com recipientes que não vidro, polietileno e PVC não é conhecida.

SUCROFER deve ser administrado por via intravenosa e nunca por via intramuscular, pois, em função de seu elevado pH, pode ocorrer necrose do tecido muscular. Pode-se administrar a solução por infusão gote a gote, por injeção intravenosa lenta ou diretamente na linha do dialisador.

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

Antes da administração da primeira dose de **SUCROFER**, deve-se administrar uma dose teste. Se alguma reação alérgica ou intolerância ocorrer durante a administração, a terapia deve ser imediatamente interrompida.

Infusão intravenosa

SUCROFER deve preferencialmente ser administrado por infusão gote a gote, a fim de reduzir o risco de episódios hipotensivos e injeção paravascular.

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

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

Para administração da dose única máxima tolerada de 7 mg de ferro/kg de peso corpóreo, o tempo de infusão de no mínimo três horas e meia deve ser respeitado, independentemente da dose total.

Antes da administração da primeira dose de **SUCROFER** em pacientes que estejam recebendo a medicação pela primeira vez, deve-se administrar uma dose teste durante 1 a 2 minutos de 1 mL (20 mg de ferro). É muito importante a disponibilidade de suporte para reverter de uma eventual parada cardiorrespiratória. Se ocorrer reações adversas em um período de 15 minutos, a porção restante na velocidade recomendada.

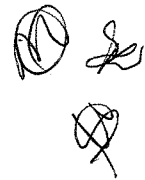
Injeção intravenosa

SUCROFER pode ser administrado não diluído, por injeção intravenosa lenta a uma velocidade máxima de 1 mL por minuto (uma ampola de 5 mL em 5 minutos), não excedendo a dose de 10 mL (200 mg de ferro) por injeção. Após a aplicação, estender o braço do paciente.

Antes da administração da primeira dose de **SUCROFER** em pacientes que estejam recebendo a medicação pela primeira vez, deve-se administrar uma dose teste durante 1 a 2 minutos de 1 mL (20 mg de ferro). É muito importante a disponibilidade de suporte para reverter de uma eventual parada cardiorrespiratória. Se ocorrer reações adversas em um período de 15 minutos, a porção restante da infusão poderá ser administrada na velocidade recomendada.

Deve-se ter cuidado com o extravasamento paravascular (ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Injeção direta no dialisador



Administração intravenosa de 200 mg de ferro (≈ 10 mL de SUCROFER) resulta em um aumento do nível de hemoglobina que é equivalente a uma unidade de sangue (≈ 400 mL com índice: 150 g/L de Hemoglobina).

Ferro a ser repostado [mg] = número de unidades de sangue perdido \times 200 ou quantidade de SUCROFER necessária [mL] = número de unidades de sangue perdido \times 10.

Se o nível de Hemoglobina for reduzido, usar a fórmula anterior considerando que a reserva de ferro não precisa ser restabelecida.

Ferro a ser repostado [mg] = peso corporal [kg] \times 0,24 \times (Hemoglobina ideal - Hemoglobina real) [g/L].
Por exemplo: peso corporal de 60 kg e déficit de Hemoglobina de 10 g/L = ferro a ser repostado = 150 mg = 7,5 mL de SUCROFER necessária.

Farmacologia média recomendada:

Adultos e pacientes idosos:

5 - 10 mL de SUCROFER (100 a 200 mg de ferro) uma a três vezes por semana, dependendo do nível de hemoglobina.

Dose única máxima tolerada

Adultos e pacientes idosos

Injeção: 10 mL de SUCROFER (200 mg de ferro) administrados em, no mínimo, 10 minutos.

Inútil: Quando a situação clínica exigir doses de até 500 mg foram administradas. A dose única máxima tolerada é de 7 mg de ferro por kg de peso corporal administrada uma vez por semana, mas não excedendo 25 mL de SUCROFER (500 mg de ferro) diluídos em 500 mL de solução fisiológica estéril, administrados em no máximo 3,5 horas.

Uma incidência mais elevada de reações adversas (em particular, hipotensão), que pode ser também mais grave, é associada às doses mais elevadas. Conseqüentemente, os tempos de infusão recomendados nesse item devem ser estritamente seguidos até mesmo se o paciente não receber a dose única máxima tolerada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais frequentemente reportadas nos estudos clínicos realizados com SUCROFER foram: distúrbio temporário do paladar, hipotensão, febre e calafrios, reações no local da injeção e náusea, ocorrendo em 0,5% a 1,5% dos pacientes. Reações anafilatóides não graves ocorreram raramente.

De modo geral, reações anafilatóides são, potencialmente, as reações adversas mais graves que podem ocorrer.

Nos estudos clínicos, as seguintes reações adversas medicamentosas foram reportadas com relação temporal à administração de SUCROFER, tendo pelo menos uma relação causal possível:

Distúrbios do sistema nervoso central

Reações comuns ($> 1/100$ e $< 1/10$): distúrbio temporário do paladar (em particular, gosto metálico).

Reações incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): dor de cabeça, tontura.

Reações raras ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$): parestesia; síncope; perda de consciência; sensação de queimadura.

Distúrbios cardiovasculares

Reações incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): hipotensão e colapso, taquicardia e palpitações.

Reações raras ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$): hipertensão.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Reações incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): broncospasmo, dispnéia.

Distúrbios gastrointestinais

Reações incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): náusea, vômitos, dor abdominal e diarreia.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Reações incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): prurido, urticária, nesh, exantema e eritema.

Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conectivo e ósseos

Reações incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): câmbios musculares, mialgia.

Distúrbios gerais e no local da administração

Reações incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): febre, calafrios, rubor, dor e aperto no peito, febre superficial, queimadura e inchaço.

Reações raras ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$): artralgia, edema periférico, fadiga, astenia, mal estar, sensação de calor, edema.

Distúrbios do sistema imune

Reações raras ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$): reações anafilatóides.

Além destes, em relatos espontâneos, as seguintes reações adversas foram reportadas em casos isolados: nível de consciência reduzido, tontura, confusão, angiodema, inchaço de articulações, hipotensão, dor nas costas, bradicardia e cromaólúria.

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

10. SUPERDOSE

Existem casos relatados por intoxicação com ferro parenteral. A superdose pode causar uma sobrecarga aguda de ferro que pode se manifestar como hemostase e, em especial, quando a anemia foi incorretamente diagnosticada como anemia ferropênica, devendo-se tratá-la da mesma maneira que a talassemia. Isto é, com a administração intravenosa de deferoxamina. Superdose pode ser tratada com medidas de suporte e, se necessário, um agente quelante de ferro. No caso de superdose, podem ocorrer sintomas tais como náusea, vômito, diarreia, gastralgia e letargia. Em casos graves, as seguintes situações podem ser esperadas: hiperglicemia, leucocitose, acidose metabólica, hipotensão, taquicardia, convulsão, câmbria e coma. De 12 a 48 horas após a administração, existe possibilidade de ocorrência de necrose tubular e de células hepáticas.

O tratamento da superdose deve ser iniciado com a administração de deferoxamina se os seguintes sinais e/ou sintomas ocorrerem dentro de 6 horas após a superdose: vômito, diarreia, glicemia > 150 mg/dL e leucocitose superior a $> 15 \times 10^9/L$, se o paciente não estiver em choque, devem ser administrados 1-2 g de deferoxamina por via intramuscular, a cada 4-12 horas. Se o paciente estiver em choque, uma dose inicial de 1 g de deferoxamina deve ser administrada por infusão intravenosa na velocidade máxima permitida de 15 mg/kg de peso corporal, por hora. Em ambos os casos, a dose máxima de deferoxamina deve ser de 6 g a cada 24 horas em adultos. No caso de ocorrência de insuficiência renal, será necessária hemodiálise, uma vez que o complexo deferoxamina-ferro (ferroxamina) é rapidamente eliminado pela diálise.

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

III. DIZERES LEGAIS

MS Nº 1.4277/0035

Farmacêutico Responsável: Marcelo Domingues Roggero de Oliveira - CRF-SP nº 85.399

Fabricado por: Clavis Injeçáveis Limited - Unidade 1 ou Unidade 2

Vasana-Chelcarwadi, Ahmedabad-382 213, Índia

Registrado e importado por: Clavis Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda.

Alameda Anaguá, 3852 - Tamboré

CEP: 06455-200 - Barueri - SP

CNPJ: 02-455.073/00001-01

Comercializado por: União Química Farmacêutica Nacional S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90

Embu-Guaçu - SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

SAC: 0800 11 1559



010887
89

19

Claris

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/officinação 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	Verões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
05/01/2017	Gerado no momento do processamento	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	05/01/2017	Gerado no momento do processamento	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	05/01/2017	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 20 mg/mL
28/04/2018	1626237/16-9	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/04/2018	1626237/16-9	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/04/2018	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 20 mg/mL
28/01/2016	1210281/16-1	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	04/11/2015	0933606/15-4	10248 - ESPECÍFICO - Inclusão de local de fabricação do medicamento com prazo de análise	11/01/2016	Dizeres Legais (local de fabricação e razão social do fabricante) (para comercialização)	VP VPS	Solução injetável 20 mg/mL
27/05/2015	0465723/15-3	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/05/15	0465723/15-3	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/05/2015	S. ONDE COMEÇAR POR ONDE SE ENDA POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMazenamento 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP VPS	Solução injetável 20 mg/mL
23/07/2015	0062331/15-8	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/07/15	0062331/15-8	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/07/2015	Advertências e Precauções Dizeres Legais	VP VPS	Solução injetável 20 mg/mL
01/07/2014	0515870/14-9	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	01/07/2014	0515870/14-9	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	01/07/2014	Versão inicial	VP VPS	Solução injetável 20 mg/mL

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

414

010889
B

ELOTIN®

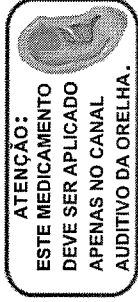
fluocinolona acetona
sulfato de neomicina
sulfato de polimixina B
cloridrato de lidocaína

Glicocorticóides tópicos

APRESENTAÇÕES

Solução otológica. Frasco de 5 ml ou 50 frascos de 5ml (embalagem hospitalar)

USO TÓPICO: USO ADULTO E PEDIÁTRICO



**ATENÇÃO:
ESTE MEDICAMENTO
DEVE SER APLICADO
APENAS NO CANAL
AUDITIVO DA ORELHA.**

COMPOSIÇÃO

Princípio ativo:

Cada ml contém:	0,275mg
fluocinolona acetona	3,85 mg
sulfato de neomicina	11.000UI
sulfato de polimixina B	20 mg
cloridrato de lidocaína	
Excipientes: ácido cítrico, propilenoglicol, água de osmose reversa.	

Cada 1 ml equivale a, aproximadamente, 24 gotas.

INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado ao tratamento de otite externa e outras condições inflamatórias que respondem à corticoterapia na presença ou suspeita de infecção bacteriana.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Efcaz no tratamento de otite externa em crianças e adultos, 81% e 71%, respectivamente nas otites causadas por *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas*, de efcazia similar ao uso de ofloxacina tóptica.

Referência bibliográfica:

1. Jones RN, Milazzo J & Seidm M. Ofloxacin otic solution for treatment of otitis externa in children and adults. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997;123:1193-1200.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A terapêutica tóptica das otites externas exige, em geral, a instituição simultânea de um medicamento capaz de corrigir o fator inflamatório, de tanta importância nas otites e muitas vezes responsável pela dor, e de um antibiótico ou associação antibiótica efcaz contra os microrganismos mais habitualmente responsáveis pelos processos infecciosos auriculares.

No primeiro estágio, o fluocinolona acetona é o esteroide anti-inflamatório tóptico que promove, de um modo rápido, a regressão da sintomatologia inflamatória ou alérgica e do quadro subjetivo que a acompanha.

O fluocinolona acetona é capaz, por si só, de corrigir os quadros de eczema e prurido da orelha, assim como grande número de otites externas, tão frequentemente de origem alérgica. Por outra parte, a otalgia que acompanha estas síndromes também desaparece, ou é substancialmente aliviada.

Em veículo adequado, Elotin® se difunde nas secreções próprias das otites e chega à lesão, levando a cabo sua ação anti-inflamatória.

A polimixina B é um antibiótico bactericida efcaz face aos microrganismos gram-negativos habitualmente responsáveis pelas infecções auriculares.

Laboratório Farmacéutico Elofar Ltda.

Elotin®

Solução otológica

- 0,275 mg/ml de fluocinolona acetona
- 3,85 mg/ml de sulfato de neomicina
- 11.000 UI/ml de sulfato de polimixina B
- 20 mg/ml de cloridrato de lidocaína

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

A neomicina, antibiótico de largo espectro e de notável estabilidade, não só reforça a atividade da polimixina B sobre alguns microorganismos, como também aumenta o campo de ação antibiótica. O cloridrato de lidocaína, como anestésico local, combate o sintoma dor, tão frequente nas afecções da orelha.

O propilenolcool, que aparece como veículo solvente da fluocinolona, facilita a penetração das substâncias ativas.

Elotin[®] constitui, por conseguinte, medicamento eficaz nas síndromes otológicas externas, nas quais ao mesmo tempo em que corrige a inflamação e a infecção, faz desaparecer os sintomas subjetivos (prurido, ardor e dor).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado nos casos de:

- hipersensibilidade aos componentes da formulação;
- infecções da orelha, micóticas ou virais, não tratadas;
- herpes simples, varicela e varicela;
- nas perfurações timpânicas.

Não há contraindicação relativa às faixas etárias.

Este medicamento não se destina a uso oftálmico.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso prolongado de corticosteroides tópicos pode produzir atrofia da pele e tecidos subcutâneos. Os glicocorticoides podem mascarar alguns sinais de infecção e novas infecções podem aparecer durante o seu uso.

O uso prolongado pode resultar em crescimento excessivo de bactérias e fungos não susceptíveis. Uma vez que não se tem observado atividade sistêmica com as doses terapêuticas de **Elotin[®]**, deve-se tomar cuidado ao transferir paciente sob corticoterapia sistêmica para **Elotin[®]**, se houver uma suspeita de função adrenal prejudicada.

Uso em crianças

A administração de corticosteroides tópicos à criança deve-se restringir a um curto período de tempo e à menor quantidade possível do produto, compatíveis com um regime terapêutico eficaz.

Uso em idosos

No último relatório de segurança realizado de janeiro de 2001 a dezembro de 2004, apenas nove pacientes acima de 60 anos apresentaram eventos adversos após o uso deste medicamento, sendo 44,4% dos eventos reportados como erro de medicação e 1 caso sério de aumento da pressão arterial em um paciente de 65 anos com história prévia de hipertensão.

Sensibilidade cruzada

Podem ocorrer reações cruzadas alérgicas que poderão impedir o uso futuro de canamicina, paromomicina e estreptomicina.

Gravidez e lactação

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

Não é recomendado o uso do produto no primeiro trimestre da gravidez e, no segundo trimestre, deve-se avaliar os benefícios frente aos riscos que podem advir ao feto.

Até o momento, não há informações de que fluocinolona acetona, sulfato de polimixina B, sulfato de neomicina e cloridrato de lidocaína possam causar dopping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os componentes de **Elotin[®]** podem apresentar interações com diversos medicamentos, conforme descrito a seguir:

- Fluocinolona acetona: não há interações medicamentosas conhecidas e relevantes.
- Polimixina B: bloqueadores neuromusculares, como alcuronium, pancuronium e tubocurarina; antibióticos, como ampicilina, penicilina G, ampicilina e cefalosporinas; antifúngicos, como a anfotericina B, prednisona, ranitidina e também vitaminas do complexo B e vitamina C.
- Sulfato de neomicina: bloqueadores neuromusculares, como alcuronium, pipercuronium; antibióticos, como amoxicilina, ampicilina, penicilina G, diureticos, como a furosemida, digoxina, anticoagulantes, como a varfarina e dicumarol; quinolonas, como a floxacina e antineoplásicos, como o metotrexato.
- Cloridrato de lidocaína: broncodilatadores, como aminofilina, antiarrítmicos, como amiodarona; antibióticos, como ampicilina, cefalosporinas, gentamicina; antifúngicos, como a anfotericina B, digoxina; betabloqueadores, como o labetalol e sulfas entre outros.

Entretanto, tais interações são mínimas, dada a baixa concentração dos componentes e a via de administração. No último relatório de segurança, no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2004, não foram relatadas interações medicamentosas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Evitar calor excessivo (temperatura superior a 40° C). Proteger da luz. Manter bem fechado e evitar contaminação do frasco.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Elotin[®] é uma solução limpa, incolor e inodora.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dose inicial usual: três ou quatro gotas instiladas no canal auditivo da orelha, 2 a 4 vezes ao dia.

Em caso de esquecimento de dose, administrar a dose subsequente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Sistema imune: hipersensibilidade.

Sistema nervoso central: tontura, cefaleia, tremor, hipersônia, paralisia facial, sensação de queimação, disgeusia, parestesia, sonolência.

Alterações visuais: irritação dos olhos, vermelhidão nos olhos, lacrimejamento, edema palpebral.

Distúrbios auditivos e vestibulares: dor na orelha, zumbido na orelha, diminuição da audição, distúrbios auditivos e desconforto auditivo.

Pele e anexos: prurido, alterações na pele, alterações de pigmentação, dor no local de aplicação, dermatite acroforme, *rosá*, eritema, nódulos na pele, sensação de ardor, irritação, secura, foliúle, hipertricose, dermatite alérgica de contato, infecção secundária e atrofia da pele.

Distúrbios cardiorrelatórios: palidez, hiperemia, hipertensão arterial.

Distúrbios respiratórios: hipostesia faríngea, dispnéia, desconforto nasal, dor faríngea.

Distúrbios gastrointestinais: vômito, diarreia, náusea, hipostesia oral, discinesia, distúrgia, dor abdominal, hemoqueza, dor epigástrica e no quadrante superior do abdômen correspondendo à região do fígado.

Mal formações congênitas, genéticas ou familiares: dimorfismo facial.

Têm sido relatadas ototoxicidade e nefrotoxicidade com o uso tópico de neomicina.

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

10. SUPERDOSE

Não há evidência de que, excedendo as doses máximas recomendadas, obtenha-se maior eficácia. Portanto, doses maiores devem ser evitadas.

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

DIZEBRES LEGAIS

MS: 1.0385.0016

Farm. Resp.: Alexandre Madeira de Oliveira – CRF/SC nº 3684

LABORATÓRIO FARMACÊUTICO ELOFAR LTDA.

Rua Tereza Cristina, 67 - Florianópolis - Santa Catarina - CEP 88070-790

CNPJ: 83.874.628/0001-43 - INDÚSTRIA BRASILEIRA

S.A.C. 0800-600-1344 - sse@lofar.com.br - www.lofar.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 29/05/2014.



010890

89

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.

89

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	Data do expediente	Nº do expediente	Revis de bula	Apresentações relacionadas
Assunto		Assunto		Versões (VP/VPS)	
03/02/2017	-	-	-	Composição.	0,275 MG/ML + 3,85MG/ML + 11.000UI/ML + 20MG/ML SOL. OTOLICTER PLAS 5ANS GOT X 5 ML
29/08/2014	0720382/14-9	-	-	Versão Inicial em adequação a Bula Padrão.	0,275 MG/ML + 3,85MG/ML + 11.000UI/ML + 20MG/ML SOL. OTOLICTER PLAS 5ANS GOT X 5 ML








89

AUTO-ADMINISTRAÇÃO
O paciente deve deitar-se sobre uma toalha, colocada de preferência, no piso do banheiro.




Com pressão firme, inserir suavemente a cápsula no reto, comprimindo o frasco até ser expelido quase todo o líquido. Retire a cápsula do reto. Não é necessário esvaziar completamente o frasco, porque ele contém quantidade de líquido superior à necessária para uso eficaz. Após a compressão, uma pequena quantidade ficará no frasco. O paciente deve manter a posição, até sentir forte vontade de evacuar (geralmente 2 a 5 minutos).

9. REAÇÕES ADVERSAS:
Os efeitos adversos com a administração pela via retal deste medicamento dificilmente acontecem, contudo como todo medicamento alguns efeitos adversos podem ocorrer.
Reação muito comum (ocorre em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): tal como Hiperfosfatemia transitória (níveis elevados de fosfato no sangue).
Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): tais como tetania (rigidez nos músculos dos braços e mãos), hipocalcemia (diminuição dos níveis de cálcio no sangue), hipofosfatemia grave (aumento dos níveis de fosfato no sangue), bolhas, prurido, irritação retal, dor no local da administração e picadas no local da administração.
Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotline/notivisa/index.html>, ou para a Vigilância Sanitária, Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE:
No caso de administração de altas doses de L-ENEMA, as consequências mais graves são: diarreia, espasmos abdominais, perdas de eletrólitos, principalmente de potássio, o que, por sua vez, pode ocasionar transtornos da função cardíaca; desequilíbrio eletrolítico e hipocalcemia, podendo precipitar o aparecimento de uma constipação de rebote.
Logo após a ingestão de altas doses de L-ENEMA sua absorção pode ser minimizada ou prevenida através de lavagem gástrica ou indução de vômito. Eventualmente podem ser necessários reposição de líquidos e correção de desequilíbrio eletrolítico. Esta medida é particularmente importante nos pacientes mais idosos, assim como nos mais jovens. A administração de antiespasmódicos pode ser útil.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações como proceder.

DIZERES LEGAIS
MS: 1.3841.0054
Farm. Responsável: Tales de Vasconcelos Cortes – CREF/BA nº 3745
NATULAB LABORATORIO S. A.
Rua H, nº 2, Galpão 03 – Urbis II
Santo Antonio de Jesus – Bahia – CEP 44.574-150
CNPJ 02.456.955/0001-83
INDÚSTRIA BRASILEIRA
SAC: 0800 730 7570

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



OSAC
0800 730 7370
www.osac.com.br

Natulab
LABORATORIO S. A.

L-ENEMA
IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Fosfato de Sódio Monobásico, Fosfato de Sódio Dibásico.

FORMA FARMACÊUTICA
Solução Retal

APRESENTAÇÕES
Linha Hospitalar: Caixa contendo 50 frascos graduados de polietileno de baixa densidade incolor, com cápsula retal previamente lubrificada, dotada de válvula de segurança contendo 1,30 mL.

USO RETAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO
CADA ML DA SOLUÇÃO CONTÉM:
Fosfato de sódio monobásico monoidratado..... 160 mg
Fosfato de sódio dibásico heptaidratado..... 60 mg
Veículo (benzoato de sódio; metilparabeno; água purificada) q.s.p. 1 mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES:
L-ENEMA é um medicamento pronto para uso destinado como laxativo no alívio da prisão de ventre, obstipação/constipação intestinal, incômodo preso.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:
Um ensaio clínico randomizado controlado, simples e cego foi realizado em 305 pacientes ambulatoriais submetidos à sigmoidoscopia flexível, para avaliar a eficácia e aceitabilidade de 2 métodos de preparo intestinal comparados a uma única administração de fosfato de sódio enema, sendo estes divididos em 2 grupos: 1 – um utilizando enema de Fosfato de sódio monobásico monoidratado e Fosfato de sódio dibásico heptaidratado 2h antes do procedimento; 2 – dois enemas de Fosfato de sódio monobásico monoidratado e Fosfato de sódio dibásico heptaidratado, um na noite anterior a sigmoidoscopia e outro 2h prévias ao procedimento; 3 – lactulose 30 mL por via oral 48 e 24 h antes, mais um enema de Fosfato de sódio monobásico monoidratado e Fosfato de sódio dibásico heptaidratado 2 h antes. Estes pacientes foram questionados quanto à facilidade do preparo intestinal, se necessitaram de auxílio no uso da terapia, sobre a gravidade das cólicas abdominais e finalmente, se preferiram um método alternativo aquele que tinham utilizado. Desta forma foi observado que: Não se encontrou diferença significativa entre os três grupos para os parâmetros avaliados pelos pacientes (facilidade do preparo intestinal, necessidade de auxílio no uso da terapia, gravidade das cólicas abdominais e preferência por método alternativo em procedimento futuro), assim como não houve diferença estatisticamente significante quanto à proporção de pacientes com exames adequados. Oitenta e três por cento dos pacientes do grupo 1 tiveram um preparo intestinal adequado, 88% no grupo 2 e 73% no grupo 3 (p=0,04). Não houve diferença na proporção de pacientes com preparo intestinal aceitável usando um enema de Fosfato de sódio monobásico monoidratado e Fosfato de sódio dibásico heptaidratado e naqueles que utilizaram 2 enemas (p = 0,39), assim como também não houve diferença entre os que usaram um enema e aqueles que usaram enema + lactulose (p = 0,13). Entretanto, houve diferença significativa entre os que usaram 2 enemas de Fosfato de sódio monobásico monoidratado e Fosfato de sódio dibásico heptaidratado e os que receberam 1 enema + lactulose (p = 0,02). Sendo assim, pode-se considerar que a administração de um enema de fosfato de sódio é efetivo no preparo intestinal para sigmoidoscopia flexível e que a adição de outro enema ou lactulose não alteram a qualidade do preparo ou aceitabilidade dos pacientes.

Um ensaio clínico randomizado, controlado, simples e cego com 145 mulheres foram avaliados com o objetivo de comparar o preparo intestinal mecânico como uso de fosfato de sódio oral versus enema em pacientes submetidos a procedimentos laparoscópicos ginecológico avançado, sendo divididas em dois grupos para receber fosfato de sódio por via oral (73) ou retal (72). Os pacientes que utilizaram a formulação oral apresentaram sintomas significativamente mais graves de distensão abdominal e inchaço, fraqueza, sede, tonturas, náuseas e incontinência fecal em comparação com aqueles que usaram a preparação de enema. Comparado com o grupo

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

enema, as pacientes que utilizaram o fosfato de sódio por via oral relataram maior desconforto geral e dificuldade com a administração. Desta forma foi observado que Enema de fosfato de sódio parece ser uma alternativa razoável à solução de fosfato de sódio em procedimentos de laparoscopia ginecológica avançada, por alcançar similar qualidade no campo cirúrgico com menor desconforto à paciente.

Referências
 GIDWANI, A. L. et al. A prospective randomized single-blind comparison of three methods of bowel preparation for outpatient flexible sigmoidoscopy. *Surg Endosc*, v.21, p. 943-949, 2007.
 MENDOZA, J. et al. Systematic review: the adverse effects of sodium phosphate enema. *Alim Pharm Therap*, v. 26, p.9-20, 2007.
 YANG, L. C. et al. Mechanical Bowel Preparation for Gynecologic Laparoscopy: A Prospective Randomized Trial of Oral Sodium Phosphate Solution vs Single Sodium Phosphate Enema. *J Minim Invasive Gynecol*, v. 18, n. 2, p. 149-156, Mar-Apr, 2011.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:
 Os fosfatos atuam como laxativos salinos quando administrados por via oral ou retal na forma de enemas ou supositórios. O mecanismo de ação se baseia no fato dos fosfatos serem fracos e lentamente absorvidos, e devido às suas propriedades osmóticas aumentarem o volume de água na luz intestinal.

4. CONTRAINDICAÇÕES:
 L-ENEMA é um medicamento que não deve ser utilizado em pacientes que estejam apresentando vômitos, náuseas ou dor abdominal, sendo contraindicado em crianças menores de 2 anos de idade.
Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos de idade.
 Apesar da absorção pela via retal ser pequena L-ENEMA é contraindicado para uso por pacientes que apresentam hipersensibilidade aos componentes da formulação, também é contraindicado em pacientes com desidratação e em todos os casos nos quais a capacidade de absorção está aumentada ou a eliminação diminuída.
Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com magacção congênita ou adquirido (dilatação anormal do intestino grosso).
 L-ENEMA é contraindicado em pacientes que estejam com suspeita de oclusão intestinal, sintomas de apendicite ou perfuração dos intestinos. Este medicamento também não deve ser utilizado por pacientes que estejam apresentando hemorragia retal sem diagnóstico claro.
 Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com quadro de ileostomia (anus artificial).
 L-ENEMA é contraindicado em paciente que apresentem quadro de hipertensão não controlada.
 Este medicamento é contraindicado para uso por idosos.

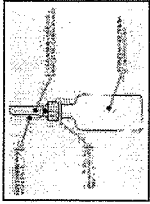
5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:
 Este medicamento deve ser utilizado com cautela em pacientes com função renal diminuída, ou hiperfosfatemia (aumento de fosfato sanguíneo), devido à presença do sódio na formulação do produto, bem como em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.
 Deve-se utilizar L-ENEMA com precaução em crianças maiores de 2 anos, devido à possibilidade de absorção de grandes quantidades de fosfato que poderiam levar a convulsão e hipocalcemia (diminuição de cálcio no sangue). De acordo com o guia para frases de alerta associadas a categorias de risco e fármacos destinados as mulheres grávidas este medicamento apresenta categoria de risco C: não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:
 Pode haver interação com outros medicamentos, tais como bloqueadores de canais de cálcio, diuréticos, e outros medicamentos que possam afetar os níveis eletrolíticos.


7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO:
 Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30 °C). Nestas condições, o medicamento se manterá próprio para consumo, respeitando o prazo de validade de 24 meses, indicado na embalagem.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
 Características do medicamento:
 L-ENEMA é apresentado na forma de solução retal, límpida, incolor e inodora, pronto para uso.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR:
 L-ENEMA deve ser oferecido ao paciente, da seguinte forma:
 Adultos: administrar usualmente uma dose aproximadamente de 100 mL. Não deve ser administrado todo o conteúdo do frasco.
 Crianças: administrar a metade da dose indicada para adultos ou segundo orientação médica.
 Administrar exclusivamente por via retal.
 A embalagem: L-ENEMA possui uma embalagem especialmente desenvolvida, com ponta anatômica, lubrificada, com capa protetora e válvula de segurança para controlar o fluxo e evitar um possível refluxo.

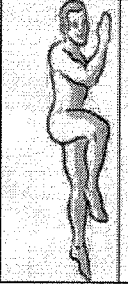


Antes de usar retire a capa protetora da cânula retal. Com o frasco para cima, segure com os dedos a tampa sulcada. Com a outra mão, segure a capa protetora, retirando-a suavemente (vide ilustração).

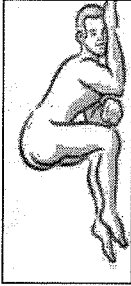


Escolher a posição mais conveniente, entre as citadas nas ilustrações

LADO ESQUERDO
 O paciente deve deitar-se sobre o lado esquerdo com os joelhos em flexão e os braços relaxados.



JOELHO-TÓRAX
 O paciente deve ajoelhar-se e, em seguida, baixar a cabeça e o tórax para a frente, até que o lado esquerdo da face repouse na superfície, deixando os braços em posição confortável.



Handwritten signatures and initials at the bottom of the page, including a circled 'M' and other illegible marks.

442

010894

B

GLICONIL®
glibenclamida
comprimido

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome Genérico:
glibenclamida

Forma Farmacêutica e Apresentações:

Comprimidos de 5 mg em embalagem contendo 30 comprimidos.

Comprimidos de 5 mg em embalagem hospitalar contendo 500 comprimidos.

**VIA ORAL
USO ADULTO**

Composição:

Cada comprimido contém 5 mg de glibenclamida.

Excipientes: celulose microcristalina, amido, lactose mono-hidratada, estearato de magnésio, dióxido de silício, talco.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento oral do diabetes mellitus não insulino-dependente (Tipo 2 ou diabetes do adulto), quando os níveis sanguíneos de glicose não podem ser controlados apenas por dieta, exercício físico e redução de peso.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de glibenclamida no controle do diabetes tipo 2 pode ser comprovada no estudo multicêntrico envolvendo 15 centros de pesquisa, 4075 pacientes, divididos em vários grupos de análises, dentre eles, grupos usando metformina, insulina e glibenclamida. Clauson, et al demonstraram, em um estudo randomizado envolvendo 39 pacientes acompanhados por um ano, que a glibenclamida é eficaz e melhora o controle da glicemia a longo prazo. Fischer, et al. comprovaram também a eficácia de glibenclamida em seu estudo com 77 pacientes diabéticos tipo 2, estudo este randomizado, duplo cego placebo controlado por 16 semanas, ou seja, comprovou uma melhora substancial no controle da glicose. Liu, et al. comprovaram a eficácia de glibenclamida em conjunto com insulina no controle glicêmico dos mesmos, estudando pacientes diabéticos não insulino-dependentes por 12 meses. Liu D. também afirma que essa terapia combinada induz a produção maior de insulina endógena.

Martin, et al. publicaram um estudo de coorte multicêntrico envolvendo 91 pacientes com diabetes tipo 2 por 1 ano, com resultados de eficácia da glibenclamida, diminuindo o peso dos pacientes e melhorando o controle de glicemia.

Referências Bibliográficas

1. UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS34). *Lancet* 1998 Sep;352(9131):854-65.
2. Clauson P, et al. Daytime glibenclamida and bedtime NPH insulin compared to intensive insulin treatment in secondary sulphonylurea failure: a 1-year follow-up. *Diabet Med*. 1996 May; 13(5): 471-7.
3. Fischer S, et al. Influence of treatment with acarbose or glibenclamida on insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab*. 2003 Jan; 5(1): 38-44
4. Liu D, ET AL. Combined insulin-glibenclamida therapy of NIDDM patients in primary health care: A follow-up study of its compliance and efficacy and review of the literature. *Scand J Prim Health Care*. 1990 Dec;8(4):213-7.
5. Martins S, et al. Change in patients body weight after 12 months of treatment with glibenpiride or glibenclamida in Type 2 diabetes: a multicentre retrospective cohort study. *Diabetologia*. 2003 Dec;46(12):1611-7

GLICONIL®

glibenclamida

comprimido

5 mg

MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÉUTICA LTDA

(Handwritten signatures and initials)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

Gliconil® apresenta como princípio ativo a glibenclamida, antidiabético oral do grupo das sulfonilureias, dotado de potente ação hipoglicemiante. Tanto em pessoas saudáveis quanto em pacientes com diabetes mellitus não insulino-dependentes (tipo 2), a glibenclamida reduz a concentração plasmática de glicose através da estimulação da liberação de insulina pelas células beta do pâncreas. Este efeito funciona em interação com a glicose (melhora da resposta das células beta ao estímulo fisiológico da glicose). A glibenclamida também apresenta efeitos extrapancreáticos: ela reduz a produção de glicose hepática e melhora a ligação e a sensibilidade da insulina nos tecidos periféricos.

Propriedades farmacodinâmicas

Após dose única matinal, o efeito hipoglicemiante permanece detectável por, aproximadamente, 24 horas. Durante o tratamento a longo prazo, o efeito hipoglicemiante da glibenclamida se mantém, enquanto que os níveis de insulina voltam ao valor normal. A glibenclamida apresenta uma leve ação diurética e aumenta a depuração de água livre.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A glibenclamida é rapidamente absorvida após administração oral. A absorção da glibenclamida não é significativamente afetada pelos alimentos. É bem absorvida pelo trato gastrointestinal, os níveis séricos máximos ocorrem cerca de 2 a 4 horas após a dose oral e persistem por 24 horas.

O início da ação ocorre em aproximadamente em 1 hora a 90 minutos.

Distribuição

A biodisponibilidade de glibenclamida a partir dos comprimidos é de, aproximadamente, 70%. O pico de concentração plasmática é atingido após 2 a 4 horas.

A meia-vida sérica de glibenclamida após administração oral é de aproximadamente 2 a 5 horas, embora alguns estudos sugiram que em pacientes com diabetes mellitus possa haver meia-vida mais prolongada de 8 a 10 horas.

Não ocorre acúmulo de glibenclamida.

A ligação da glibenclamida às proteínas plasmáticas é maior que 98%, in vitro, esta ligação é predominantemente não iônica.

Metabolismo

A glibenclamida é completamente metabolizada pelo fígado. O principal metabólito é o 4-trans-hidroxi-glibenclamida, outro é o 3-cis-hidroxi-glibenclamida. Os metabólitos da glibenclamida apresentam alguma contribuição para o efeito redutor da glicemia no sangue.

Excreção

Os metabólitos da glibenclamida são excretados por via urinária e biliar. Aproximadamente 50% da dose são excretadas na urina e 50% por via biliar. A excreção se completa após 45 a 72 horas.

Farmacocinética em Populações Especiais

Pacientes com Insuficiência Renal: Em pacientes com insuficiência renal, há aumento da excreção de metabólitos na bile. Este aumento é dependente da gravidade da insuficiência renal.

Gestantes e Lactantes

A glibenclamida atravessa a placenta em pequenas quantidades. Assim como outras sulfonilureias, a glibenclamida é presumivelmente excretada no leite materno.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Gliconil® não deve ser administrado:

- em pacientes com diabetes mellitus insulino-dependente (Tipo 1 ou diabetes juvenil), por exemplo, diabéticos com histórico de cetoacidose;
- no tratamento de cetoacidose diabética;
- no tratamento de pré-coma ou coma diabético;
- em pacientes com disfunção renal e/ou hepática graves;
- em pacientes com hipersensibilidade a glibenclamida ou a qualquer um dos componentes da fórmula;
- em mulheres lactantes;
- em pacientes tratados com bostentana (vide "Interações Medicamentosas").

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com disfunção renal e/ou hepática graves.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

Categoria de risco na gravidez: categoria C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Estudos epidemiológicos sugerem que a administração de glibenclamida está associada com aumento do risco de mortalidade cardiovascular quando comparado ao tratamento com metformina ou glicazida. Este risco é especialmente observado em pacientes com doença coronariana diagnosticada.

Os sinais clínicos da hiperglicemia são: diurese frequente, sede intensa, boca seca, pele seca. E os sinais clínicos da hipoglicemia são: fome intensa, sudorese, tremor, agitação, irritabilidade, cefaleias, distúrbios do sono, depressão do humor e distúrbios neurológicos transitórios (ex.: alterações da fala, visão e sensação de paralisia).

Em situações excepcionais de estresse (por exemplo, traumas, cirurgias, infecções febris), o controle da glicemia pode não ser adequado e a substituição temporária por insulina pode ser necessária para manter um bom controle metabólico.

As pessoas alérgicas a outros derivados de sulfonamidas também podem desenvolver uma reação alérgica à glibenclamida.

PRECAUÇÕES

Para atingir o objetivo do tratamento com Gliconil®, isto é, controle adequado da glicemia plasmática, a aderência à dieta, a prática de exercícios físicos regulares e suficientes e, se necessário, a redução de peso, são tão necessários quanto à administração regular de Gliconil®.

Durante o tratamento com Gliconil® os níveis de glicose no sangue e na urina devem ser medidos regularmente. Além disso, recomenda-se a realização de determinações regulares da proporção de hemoglobina glicada.

O monitoramento dos níveis de glicose no plasma, e urina auxiliam na detecção de falha terapêutica, tanto primária quanto secundária.

De acordo com as diretrizes atuais (por exemplo, o consenso europeu para Diabetes Mellitus não insulino dependente (NIDDM), o monitoramento de alguns outros parâmetros também é recomendado.

Quando iniciar o tratamento, o paciente deve ser informado quanto aos efeitos e aos riscos de Gliconil® e quanto às interações com a dieta e com os exercícios físicos; deve-se ressaltar a importância da cooperação adequada por parte do paciente.

Assim como com qualquer outro medicamento redutor de glicose no sangue, é necessário que o paciente e o médico estejam cientes do risco de hipoglicemia.

Os fatores que favorecem a hipoglicemia incluem:

- relutância (mais comumente em paciente idosos) ou incapacidade do paciente cooperar;
- subnutrição, horários irregulares das refeições ou refeições perdidas;
- desequilíbrio entre esforço físico ingestão de carboidratos;
- alterações na dieta;
- disfunção renal;
- disfunção hepática grave;
- superdosagem com Gliconil®;
- distúrbios descompensados do sistema endócrino afetando o metabolismo dos carboidratos e da contrarregulação da hipoglicemia (como por exemplo, em certos distúrbios da função tireoideana e insuficiência na pituitária anterior ou adrenocortical);
- uso concomitante com outros medicamentos (vide "Interações Medicamentosas");

• tratamento com Gliconil® na ausência de qualquer indicação.

O paciente deve informar seu médico sobre os fatores citados acima e sobre episódios de hipoglicemia, uma vez que eles podem indicar a necessidade de um monitoramento cuidadoso.

Se tais fatores de risco de hipoglicemia estiverem presentes, pode ser necessária uma alteração na dosagem de Gliconil®, ou do tratamento completo. Isto também se aplica em casos de surgimento de doença durante o tratamento ou toda vez que o estilo de vida do paciente mudar.

Os pacientes idosos são particularmente suscetíveis à ação hipoglicêmica de medicamentos redutores de glicose. Pode ser difícil reconhecer hipoglicemia em idosos. As doses inicial e de manutenção devem ser conservadoras para evitar reações de hipoglicemia.

Estes sintomas de hipoglicemia, que refletem a contrarregulação adrenérgica corpórea (vide "Reações Adversas"), podem ser mais leves ou ausentes quando a hipoglicemia se desenvolve gradualmente, quando há neuropatia autonômica ou quando o paciente está recebendo tratamento concomitante com betabloqueadores, clonidina, reserpina, guanidina ou outros medicamentos simpáticos.

010895
B9

(17)

A hipoglicemia quase sempre pode ser rapidamente corrigida através da ingestão imediata de carboidratos (glicose ou açúcar tais como açúcar puro, suco de frutas ou chá adoçado com açúcar). Para esta finalidade os pacientes devem sempre levar consigo um mínimo de 20 g de glicose. Eles podem necessitar de auxílio de outras pessoas para evitar complicações.

Os adocantes artificiais não são eficazes no controle da glicemia.

Apesar das medidas de controle terem sucesso inicialmente, a hipoglicemia pode ocorrer novamente. Os pacientes devem, portanto, permanecer sob constante observação.

A hipoglicemia severa ou episódios prolongados, os quais somente podem ser temporariamente controlados utilizando açúcar, requerem tratamento imediato e acompanhamento médico e, em alguns casos, cuidados hospitalares.

Se outras doenças surgirem durante o tratamento com Gliconil®, o médico que está orientando o tratamento deve ser imediatamente informado.

Se tratado por outro médico (por exemplo, internações hospitalares após acidente, doença num feriado), o paciente deve informá-lo que é diabético e qual é o seu tratamento.

O tratamento dos pacientes com deficiência de G6PD (glicose-6-fosfato-desidrogenase) com sulfonilureias pode levar à anemia hemolítica. Uma vez que a glibenclamida pertence à classe das sulfonilureias, deve-se ter cautela em pacientes com deficiência de G6PD, e deve ser considerada a utilização de um agente alternativo não-sulfonilureia.

Gravidez

Gliconil® não deve ser administrado durante a gravidez (Vide "Contraindicações"). O tratamento com Gliconil® deverá ser substituído por insulina durante a gravidez. As pacientes que planejam engravidar devem informar ao seu médico. Recomenda-se que para estas pacientes, o tratamento seja substituído por insulina.

Lactação

Para prevenir uma possível ingestão através do leite materno, Gliconil® não deve ser administrado durante a lactação. Se necessário, o tratamento com Gliconil® deverá ser substituído por insulina, ou deverá interromper a amamentação.

População Especial

Pacientes idosos

A hipoglicemia ocorre com maior frequência em pacientes idosos que usam glibenclamida. Recomenda-se o uso de doses conservadoras em pacientes idosos para evitar hipoglicemia.

Outros grupos de risco

Gliconil® não deve ser utilizado por pacientes com disfunção renal e/ou hepática graves.

Risco de dirigir veículos ou realizar outras tarefas que exijam atenção

O tratamento de diabetes com Gliconil® requer monitoramento constante. O estado de alerta e o tempo de reação podem ser prejudicados por episódios de hipoglicemia ou hiperglicemia especialmente no início ou após alteração no tratamento ou quando Gliconil® não é tomado regularmente. Isto pode, por exemplo, afetar a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Dados de Segurança Pré-clínicos

Toxicidade Aguda

Segue abaixo a LD50 por administração oral:

Camundongo	> 15 g/kg de peso corpóreo
Rato	> 15 g/kg de peso corpóreo
Porquinho da Índia	> 15 g/kg de peso corpóreo
C Coelho	> 10 g/kg de peso corpóreo
Cachorro	> 10 g/kg de peso corpóreo
A LD 50 para injeção intraperitoneal:	6,3 a 8,4 g/kg de peso corpóreo

Toxicidade Crônica

Doses orais diárias de 11 mg/kg de peso corpóreo (200 ppm) em ratos e 20 mg/kg de peso corpóreo por 18 meses em cachorros foram toleradas sem sinal de toxicidade.

Carcinogênese

Um estudo de oncogenicidade em camundongos administrando doses iguais ou inferiores a 3000 mg/kg de peso corpóreo, diariamente, por 2 anos não demonstrou promoção ou indução de carcinogenicidade.

Mutagênese

Um estudo de mutagenicidade em teste de Salmonela/microsoma (teste de Ames) não indicou mutagenicidade. Isto é confirmado através de várias investigações adicionais de mutagenicidade descritas na literatura

Teratogênese

Os estudos de teratogenicidade em ratos e coelhos não apresentaram indicação de qualquer efeito teratogênico da glibenclamida. Entretanto, após doses muito elevadas (em vezes a dose terapêutica diária máxima) administradas na fase de organogênese, foram observadas lesões embriofólicas (malformações do olho). Tais lesões podem ser interpretadas como consequência da redução excessiva da glicemia plasmática e também podem ser causadas por hipoglicemia induzida pela insulina.

Após administração de doses muito elevadas de glibenclamida em ratas durante a gestação e lactação, foram descritas deformações dos ossos longos dos membros da prole. Estes resultados são considerados como sendo efeitos peri- e/ou pós-natais.

Quando doses excessivas são administradas em coelhas, morte fetal intrauterina foi mais frequente do que nos controles e ocorreram abortos. Existem resultados contraditórios com relação à incidência aumentada de óbito embriofetal intrauterino após administração de doses extremamente altas em ratas e camundongos fêmeas.

Foram observadas malformações em crias de mulheres tratadas com glibenclamida durante a gravidez. Uma relação causal com a glibenclamida não pode ser excluída. Neste contexto, é importante apontar que um aumento na incidência de malformações é conhecido em mulheres com controle insatisfatório do diabetes, independente do tipo de tratamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de Gliconil® com outros fármacos pode levar à atenuação ou aumento indesejado de sua ação hipoglicemiante. Por esta razão, outros fármacos não devem ser usados sem o conhecimento do médico.

Associações não recomendadas

Bosentana: observou-se um aumento na incidência de elevação das enzimas hepáticas em pacientes recebendo glibenclamida concomitantemente com bosentana. Tanto a glibenclamida quanto a bosentana inibem a bomba de liberação de sal biliar, levando a um acúmulo intracelular de sais biliares citotóxicos. Portanto, esta associação não deve ser utilizada.

Interações que devem ser consideradas

Os pacientes que fazem uso de alguns medicamentos ou param de usá-los durante o tratamento com Gliconil® podem apresentar alterações no controle da glicemia.

A glibenclamida é metabolizada principalmente pelo CYP2C9 e em menor extensão pelo CYP3A4. Isto deve ser levado em consideração quando a glibenclamida é coadministrada com indutores ou inibidores do CYP2C9.

Potencialização do efeito hipoglicemiante de Gliconil® em alguns casos hipoglicemia, pode ocorrer quando se usa os seguintes medicamentos: insulina e outros hipoglicemiantes orais, inibidores da ECA, esteróides anabolizantes e hormônios sexuais masculinos, clorfenicol, derivados cumarínicos, ciclofosfamida, disopiramina, fenfluramina, fenitrimida, fibratos, fluoxetina, ifosfamida, inibidores da MAO, miconazol, ácido paramino-salicílico, pentoxilifina (uso parenteral em altas doses), fenilbutazona, azapropazone, oxifembutazona, probenecida, quinolonas, salicilatos, sulfimpirazona, sulfonamidas, agentes simpáticos tais como beta-bloqueadores, e guanetidina, claritromicina, tetraciclina, tritoqualina, trofosfamida.

A atenuação do efeito hipoglicemiante de Gliconil® e consequente elevação do nível de glicose podem ocorrer quando há o uso concomitante dos seguintes medicamentos: acetazolamida, barbitúricos, corticosteróides, diazóxido, diuréticos, epinefrina (adrenalina), e outras medicações simpaticomiméticas, glicucas, laxativos (após uso prolongado), ácido nicotínico (em altas doses), estrogênio e progestágenos, fenotiazínicos, fenitoína, hormônios tireoideanos e rifampicina.

Pode ocorrer potencialização ou redução de efeito de Gliconil® em pacientes fazendo uso concomitante de antagonistas do receptor H2, clonidina e reserpina.

Sob a influência de drogas simpáticas, tais como beta-bloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina, os sinais de contrarregulação adérgica da hipoglicemia podem ser reduzidos ou totalmente ausentes.

O uso de Gliconil® pode potencializar ou diminuir os efeitos dos derivados cumarínicos.

Gliconil® pode elevar a concentração plasmática da ciclosporina e potencialmente levar a um aumento da sua toxicidade.

Portanto, recomenda-se o monitoramento e um ajuste na dose da ciclosporina quando estes medicamentos forem coadministrados

O colesvelam se liga à glibenclamida e reduz a absorção da glibenclamida no trato gastrointestinal. Não foi observada interação quando a glibenclamida é administrada pelo menos 4 horas antes do colesvelam

010896

B

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.

Portanto, a glibemilamida deve ser administrada pelo menos 4 horas antes da administração do colesevelam.

Alcool: A ingestão aguda ou crônica de bebidas alcoólicas pode atenuar ou aumentar a ação hipoglicemiante de Gliconil® de maneira imprevisível.

Alimentos: Até o momento não há dados disponíveis sobre a interferência de alimentos na ação de Gliconil®.

Testes laboratoriais: Não há dados disponíveis sobre a interferência de alimentos na ação de Gliconil® em testes laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

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

Características físicas e organolépticas

Comprimido circular, biconvexo, sulcado, de cor branca, isento de material estranho.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A princípio, a dose de Gliconil® é determinada pelo nível de glicemia desejado. A dosagem de glibemilamida deve ser a menor dose eficaz possível. O tratamento com Gliconil® deve ser iniciado e monitorado pelo médico. O paciente deve tomar Gliconil® nos horários e doses prescritos pelo médico. Erros de ingestão, como por exemplo, esquecimento de uma dose, nunca poderá ser compensado tomando-se uma dose maior mais tarde. Medidas para lidar com estes erros (em especial, caso esquecer uma dose ou ignorar uma refeição) ou no caso, uma dose não pode ser ingerida no tempo prescrito, deve ser discutido e acordado antecipadamente entre médico e paciente.

Gliconil® deve ser administrado por via oral, inteiro, sem mastigar, com quantidade suficiente de líquido.

Dose Inicial e Titulação da Dose

Dose inicial usual: 1/2 a 1 comprimido de Gliconil® 5 mg uma vez ao dia.

Recomenda-se que o tratamento seja iniciado com a menor dose eficaz possível. Isto se aplica particularmente aos pacientes que apresentam uma tendência a hipoglicemia (vide "Advertências e Precauções") ou que pesam menos que 50 kg.

Se necessário, a dose diária pode ser aumentada gradativamente, isto é, em incrementos de no máximo 1/2 comprimido de Gliconil® 5 mg em intervalos de uma a duas semanas, e que este aumento seja guiado através do monitoramento da glicemia plasmática.

Varição de Dose em Pacientes com diabetes bem controlada; doses máximas

Dose única usual: 1/2 a 2 comprimidos de Gliconil® 5 mg. Uma dose única de 2 comprimidos de Gliconil® 5 mg não deve ser excedida. Doses maiores devem ser divididas em no mínimo duas doses.

Dose diária usual: 1 ou 2 comprimidos. Exceder a dose diária total de 3 comprimidos não é recomendado, uma vez que doses diárias maiores, de até 4 comprimidos de Gliconil® 5 mg, são mais eficazes apenas em casos excepcionais.

Distribuição das Doses

As doses e os horários devem ser decididos pelo médico levando-se em consideração o estilo de vida do paciente. Normalmente uma dose única diária de Gliconil® é suficiente.

É recomendado que doses diárias de até 2 comprimidos de Gliconil® 5 mg sejam administradas antes do desjejum (café da manhã) substancial ou antes da primeira refeição principal, e qualquer porção remanescente de dose diária total seja administrada antes do jantar. É muito importante não pular as refeições depois de ter tomado um comprimido.

Dose em Adultos Jovens com Diabetes Mellitus Tipo 2

A dose é basicamente a mesma que para os adultos mais velhos.

Ajuste de Dose Secundário

Como a melhora do controle do diabetes é, por si própria, associada a uma maior sensibilidade à insulina, as necessidades de glibemilamida podem diminuir com a evolução do tratamento. Para evitar hipoglicemia, reduções momentâneas ou a suspensão do tratamento com Gliconil® devem ser consideradas.

Correções de dosagem devem ser também consideradas sempre que:

- o peso do paciente se altera.

- o estilo de vida do paciente se altera;
- surtem outros fatores os quais causam aumento da susceptibilidade a hipoglicemia (vide "Advertências e Precauções").

Duração do Tratamento

O tratamento com Gliconil® é normalmente de longo prazo.

Substituição de outro Hipoglicemiante oral por Gliconil®

Não existe nenhuma relação de dose entre Gliconil® e outros hipoglicemiantes orais. Quando houver a substituição por Gliconil®, recomenda-se que seja adotado o mesmo procedimento utilizado para dose inicial, iniciando com doses diárias de 1/2 a 1 comprimido de Gliconil® 5 mg. Este procedimento se aplica até mesmo nos casos onde o paciente está trocando uma dose máxima de outro hipoglicemiante oral por Gliconil®.

Deve-se considerar a potência e a duração da ação do agente hipoglicemiante previamente utilizado. Um intervalo na medicação pode ser necessário para evitar qualquer potencialização de efeitos, implicando em risco de hipoglicemia.

A dosagem é prescrita através dos resultados de exames laboratoriais (doseamento de glicose no sangue e na urina).

Risco de uso por via de administração não recomendada

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

Este medicamento não deve ser mastigado.

Os comprimidos de Gliconil® devem ser engolidos sem mastigar com uma quantidade suficiente de líquido, como por exemplo, metade de um copo.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As frequências das reações adversas estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção:

Reação muito comum ($\geq 1/10$).

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$).

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$).

Reação muito rara ($< 1/10.000$).

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios de Metabolismo e Nutrição

Hipoglicemia (reação muito comum), às vezes prolongada e até mesmo com risco de vida, pode ocorrer como resultado da ação redutora da glicose sanguínea de Gliconil®. Isto ocorre quando existe um desequilíbrio entre a dose de Gliconil®, a ingestão de carboidratos (dieta), a realização de exercício físico e outros fatores que interfiram no metabolismo.

Os possíveis sintomas de hipoglicemia incluem: dor de cabeça, fome exagerada, náusea, vômito, cansaço, fadiga, distúrbios do sono, inquietação, agressividade, incapacidade de concentração, vigilância e reação, depressão, contusão, distúrbios de fala, ataxia, distúrbios visuais, tremor, parestia, distúrbios sensoriais, tontura, desmaio, perda do autocontrole, delírio, convulsões cerebrais, sonolência e perda de consciência incluindo coma, respiração superficial e bradicardia.

Além disso, podem estar presentes sinais de contrarregulação adrenérgica, tais como sudoreses, pele pegajosa, ansiedade, taquicardia, hipertensão, palpitações, angina pectoris e arritmias cardíacas.

O quadro clínico de um ataque hipoglicêmico severo (reação muito comum), pode assemelhar-se ao de um derrame.

Os sintomas de hipoglicemia quase sempre diminuem quando a hipoglicemia é corrigida.

Em casos isolados, a concentração sérica de sódio pode diminuir (frequência desconhecida).

Distúrbios Visuais

Especialmente no início do tratamento podem ocorrer distúrbios visuais temporários (frequências desconhecidas) devido à alteração dos níveis de glicose sanguínea. A causa é uma alteração temporária na turbidez e, portanto, do índice refrativo das lentes, o qual é dependente da glicemia.

Distúrbios Gastrointestinais

Podem ocorrer sintomas gastrointestinais tais como: dor abdominal (reação comum), vômitos (frequência desconhecida), diarreias (reação comum), náuseas (reação comum) e distensão abdominal (reação incomum). Entretanto, apesar da manutenção do tratamento, estes sintomas frequentemente diminuem e normalmente não há necessidade de descontinuar o tratamento com Gliconil®.

01089
59

Distúrbios Hepatobiliares

Podem haver hepatite (frequência desconhecida), elevação do nível das enzimas hepáticas (frequência desconhecida) e/ou colelitase e icterícia, as quais podem regressar depois da suspensão de Gliconil[®], embora possam levar a risco de vida por insuficiência hepática (frequência desconhecida).

Distúrbios Hematológicos e no Sistema Linfático

Podem ocorrer alterações hematológicas potencialmente graves. Elas podem incluir casos de trombocitopenia leve a severa, apresentando como púrpura, pancitopenia (devido a mielossupressão), agranulocitose, leucopenia, eritrocitopenia, granulocitopenia, e anemia hemolítica (todas as reações descritas são de frequências desconhecidas). A princípio, estas reações são reversíveis com a suspensão do tratamento com Gliconil[®].

Distúrbios do Sistema Imunológico

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade, reações alérgicas ou pseudoalérgicas (frequência desconhecidas); podem ser diretamente devido à glibenclamida, mas também podem ser desencadeadas pelos excipientes. A alergia aos derivados de sulfonamida também pode ser responsável por reações alérgicas à glibenclamida. Reações leves na forma de urticária (frequência desconhecidas) podem evoluir para reações graves que implicam em risco de vida com dispnéia e queda de pressão arterial, algumas vezes evoluindo para choque (frequência desconhecidas). Em caso de urticária, o médico deverá ser imediatamente notificado.

Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo

Foam observados prurido (frequência desconhecidas), erupções cutâneas (reação comum), reações bolhosas (frequência desconhecida), eritema multiforme (frequência desconhecida), dermatite esfoliativa (frequência desconhecida). Pode ocorrer hipersensibilidade da pele à luz (frequência desconhecida).

Em casos isolados pode surgir vasculite alérgica (frequência desconhecida) e, em algumas circunstâncias, pode implicar em risco de vida.

Investigações

A glibenclamida, como todas as sulfonilureias, pode causar ganho de peso (reação comum).

Se estas reações ocorrerem, médico deve decidir se a terapia com o Gliconil[®] deve ser descontinuada ou não.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

A superdose aguda bem como o tratamento com elevadas doses de glibenclamida a longo prazo podem levar a hipoglicemia severa, prolongada, com risco de vida.

Tratamento

Tão logo a superdose de Gliconil[®] seja identificada, o médico deverá ser notificado imediatamente e o paciente deve ingerir açúcar imediatamente, se possível na forma de glicose, a menos que o médico já tenha assumido o tratamento desta superdose.

Um monitoramento cuidadoso deve ser dispensado ao paciente até que o médico considere que o paciente esteja fora de perigo. É importante lembrar que os sinais clínicos da hipoglicemia podem ocorrer novamente após sinais de uma recuperação inicial.

Algumas vezes, pode ser necessária a internação hospitalar, mesmo por medida de precaução. Em particular, superdoses significativas e reações severas com sintomas como perda de consciência ou outros distúrbios neurológicos sérios são emergências médicas e requerem tratamento e internação imediatos. Se o paciente estiver inconsciente, indica-se uma injeção intravenosa de solução de glicose concentrada (por exemplo, para adultos iniciar com 40 mL de solução a 20%). Alternativamente em adultos, a administração de glucagon, por exemplo, em doses de 0,5 a 1,0 mg IV, SC ou IM, pode ser considerada. Em particular quando houver o tratamento de hipoglicemia em bebês e crianças pequenas, a dose de glicose administrada deve ser cuidadosamente ajustada em vista da possibilidade de produzir uma hiperglicemia perigosa, e esta administração deve ser controlada através do monitoramento cuidadoso da glicemia.

Os pacientes que ingeriram uma quantidade de Gliconil[®] que possa implicar em risco de vida, requerem atendimento médico de urgência para desintoxicação (por exemplo, lavagem gástrica e o uso de carvão ativado).

Após a conclusão da reposição aguda de glicose, geralmente é necessária a administração de infusão de concentrações mínimas de glicose intravenosa, para evitar a recorrência de hipoglicemia. Os níveis

glicêmicos do paciente devem ser cuidadosamente monitorados por no mínimo 24 horas. Em casos severos com curso prolongado, a hipoglicemia ou a recaída da hipoglicemia pode persistir por vários dias. Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III- DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

M.S. nº 1.0917.0064

Farm. Resp.: Dr. Jadir Vieira Junior - CRF - MG nº 10.681

Registrado por:

MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Otacilio Esteves da Silva, 40 - Granjas Betânia

CEP 36.047-400 - Juiz de Fora - MG

CNPJ 17.875.154/0001-20 - Indústria Brasileira

Fabricado por:

MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Fernando Lamareca, 235 - Distrito Industrial

CEP 36.092-030 - Juiz de Fora - MG

CNPJ: 17.875.154/0003-91 - Indústria Brasileira

SAC: 0800 032 4087

www.medquimica.com

sac@lupin.com

010898

B9

010899

g

Histórico de alteração para a bula

Número do expediente Versão atual	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
	(10457) SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	22/05/2017	22/05/2017	Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA

F
MS
MS
MS

Natulab

ARPYNFLAN

MEDICAMENTO FITOTERÁPICO

Nomenclatura botânica oficial: *Harpagophytum procumbens*

Nomenclatura popular: Garra do Diabo

Família: Pedaliaceae

Parte da planta utilizada: raiz

FORMA FARMACÉUTICA

comprimido revestido

APRESENTAÇÕES

Linha Hospitalar: Caixa contendo 50 blisters com 15 comprimidos revestidos cada.

USO ORAL

USO ADULTO

CONCENTRAÇÃO

450 mg de extrato seco de raiz de *Harpagophytum procumbens* (equivalente a 18 mg de harpagosídeo por comprimido revestido).

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

Extrato seco de *Harpagophytum procumbens*450 mg
Excipientes q.s.p. 1 comprimido
(celulose microcristalina, copovidona, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, dióxido de silício, copolímero do ácido metacrílico tipo C, talco, dióxido de titânio, corante amarelo crepúsculo laca de alumínio, laurilsulfato de sódio, bicarbonato de sódio, polietilenoglicol 4000 (micronizado) e maltodextrina).

453

Natulab

CONCENTRAÇÃO DE PRINCÍPIO ATIVO

O extrato seco de *Harpagophytum procumbens* está padronizado em 4% de harpagosídeo. Cada comprimido contém 18 mg de harpagosídeo.

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para como para tratamento de quadros reumáticos acompanhado de dor, como artrite, artrose e lombalgia.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo conduzido por Chrubaskil, S. et al., 1999, zoses diárias de 600 mg (n = 65) ou 1200 mg (n = 66) do extrato seco da raiz de Garra do Diabo (6-9:1), fornecendo 51 e 102 mg de harpagosídeo, respectivamente, foram comparadas ao placebo (n = 66) em um estudo com quatro semanas de duração e planejamento aleatorizado e duplo-cego. O estudo envolveu pacientes que sofriam de dor lombar crônica há mais de seis meses (pontuação pior do que cinco em uma escala análoga visual 0-10) que não fosse prontamente associada a causas identificáveis. Três pacientes do grupo placebo, seis do grupo que recebeu 600 mg de Garra do Diabo e dez do grupo que recebeu 1200 mg de Garra do Diabo tornaram-se livres da dor sem a necessidade de medicamento de resgate (tramadol) por pelo menos cinco dias da última semana de tratamento (p = 0,027). Análises subsidiárias da dor vivenciada por pacientes individuais sugeriram um efeito significativo do extrato da raiz de Garra do Diabo apenas em pacientes com dor menos severa e sem irradiação. Os únicos efeitos colaterais relacionados à raiz de Garra do Diabo foram distúrbios gastrointestinais leves e infrequentes (CHRUBASIK, S. et al. **Effectiveness of *Harpagophytum procumbensextract* WS 1531 in the treatment of exacerbation of low back pain: a randomized, placebo-controlled, double-blind study.** *European Journal of Anaesthesiology*. v. 16, p. 118-129, 1999).

Em um estudo clínico, de planejamento duplo cego, aleatorizado e multicêntrico, com 4 (quatro meses de duração, realizado por Chantre, P. et al. 2000, os efeitos da raiz pulverizada de Garra de Diabo administrada em posologia diária de 3 X 2 cápsulas para o fornecimento de 2610 mg de raiz de harpagosídeo contendo 57 mg de harpagosídeo (n=62) foram comparados àqueles de uma droga sintomática de ação vagarosa para a

006070

BR

058080

~~BR~~

BR

BR

Natulab

osteoartrite, a diacereina em dose de 100 mg/dia (n = 60). O estudo envolveu pacientes que sofriam de osteoartrite nos joelhos e quadril. A dor espontânea e a severidade da osteoartrite, avaliadas pelo índice de Lequesne, foram significativamente melhoradas durante o curso do estudo, sendo que não houve diferença em relação à eficácia dos dois tratamentos. Ao final do estudo, os pacientes que consumiram a raiz de Garra do Diabo ingeriram quantidades significativamente menores de AINEs (Antiinflamatórios Não Esteroidais) e outros analgésicos (p = 0,002). O evento adverso relatado com maior frequência foi a diarreia, que ocorreu em 8,1 e 26,7% dos pacientes que ingeriram a raiz de Garra do Diabo e a diacereina, respectivamente. Uma avaliação global de tolerância feita pelos pacientes na conclusão do tratamento favoreceu a administração da raiz de Garra do Diabo. **CHANTRE, P. et al. Efficacy and tolerance of *Harpagophytum procumbens* versus *diacerein* in treatment of osteoarthritis. *Phytomedicine*. v. 7, n. 3, p. 177-183, 2000.**

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O medicamento ARPYNFLAN® é composto pelo extrato seco de raízes de *Harpagophytum procumbens*, padronizado em harpagosídeo. O harpagosídeo, pertence ao grupo dos glicosídeos iridoídeos, os quais possuem ação analgésica e antiinflamatória. Os iridoídeos, particularmente o harpagosídeo, têm demonstrado possuírem ação analgésica (leve) e anti-inflamatória em comparação à fenilbutazona e à cortisona, conforme avaliações em modelos de edema plantar induzido por carragenina. Tem-se postulado que o efeito anti-inflamatório demonstrado pelas agliconas dos iridoídeos era devido à sua estrutura furanosídica, pela qual há similaridade estrutural entre o harpagosídeo e as prostaglandinas. Outros autores ressaltaram que a atividade anti inflamatória desta espécie estaria associada à formação *in vivo* da harpagogenina por meio da hidrólise ácida ou enzimática dos iridoídeos harpagosídeo e harpagídeo. Não obstante, os extratos brutos dos tubérculos ou raízes secundárias evidenciaram uma maior atividade em relação aos iridoídeos isolados, provavelmente por causa ao efeito sinérgico do B-sitosterol, o qual atua através de uma inibição virtual da prostaglandina sintetase na síntese das prostaglandinas.



Natulab

CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado nos casos de úlceras pépticas e duodenais. Também não deve ser administrado por pacientes com hipersensibilidade à raiz de *Harpagophytum procumbens*.

Não é recomendada a utilização deste medicamento por mulheres grávidas ou que estão amamentando.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta categoria de risco C.

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

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Nos casos de hipersensibilidade aos componentes da formulação, o uso de ARPYNFLAN deve ser imediatamente descontinuado.

Pacientes com cálculos biliares devem consultar um médico antes da utilização deste medicamento.

Doses elevadas deste produto podem interferir com drogas antiarrítmicas e com terapia hipotensiva ou hipertensiva. Além disso, com a utilização de altas doses, em pessoas sensíveis, medicamentos contendo o fitoterápico *Harpagophytum procumbens* podem ocasionar o aparecimento de transtornos digestivos leves, como diarreia, náuseas e dor de estômago.

Não existem advertências ou contra indicações específicas quanto ao uso deste medicamento por pacientes idosos.

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nas doses indicadas, não são conhecidas interações medicamentosas. No entanto, não se recomenda a associação deste produto com outros medicamentos sem orientação médica.

010901

89

Natulab

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ARPNFLAN deve ser guardado em locais com temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Nestas condições, o medicamento se manterá próprio para consumo, respeitando o prazo de validade de 24 meses, indicado 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 e

ARPNFLAN apresenta-se como comprimido revestido, oblongo e de cor laranja.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso oral.

Ingerir 1 (um) comprimido 3 (três) vezes ao dia.

Recomenda-se tratamento durante um período por 2 a 3 meses.

Este medicamento deve ser utilizado apenas pela via oral. O uso de ARPNFLAN por outra via, que não a recomendada, pode causar a inefetividade do medicamento ou mesmo promover danos à saúde caso haja esquecimento da administração de uma dose deste medicamento, retomar a posologia sem a necessidade de suplementação.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

REAÇÕES ADVERSAS

O uso de medicamentos contendo *Harpagophytum procumbens* pode levar ao aparecimento de reações indesejáveis como cefaléia frontal, zumbido, anorexia e perda de paladar.

Em casos raros, pode ocorrer um efeito laxante no início do tratamento, o qual desaparece espontaneamente após o segundo ou terceiro dia de uso do medicamento.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância

Sanitária NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm)

htm. ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

Natulab

SUPERDOSE

Em caso de superdosagem, o uso deste medicamento deve ser imediatamente interrompido e um médico deverá ser procurado para administração da terapia sintomática e de suporte adequada.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.3841.0057

Farm. Responsável: Tales de Vasconcelos Cortes - CRF/BA nº3745

NATULAB LABORATÓRIO SA

Rua H, nº2, Galpão 03 - Urbis II

Santo Antônio de Jesus - Bahia - CEP - 44.574-150

CNPJ 02.456.955/0001-83

INDÚSTRIA BRASILEIRA

SAC: 0800 730 7370

Esta bulá foi aprovada pela ANVISA em 29/07/2013.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



010902

eg

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

466



FORMULÁRIO DE LAYOUT

COD. ITEM: **8305** RDB: **01**
010903
DATA: **27/03/2017**

CLIENTE: **Natulab**

CONTATO: --- VENDEDOR: ---

TAMANHO: **44 x 93** COD. FAÇA: **1475** magnética flexo batida

MATERIAL: **Couchê Liner Pet**

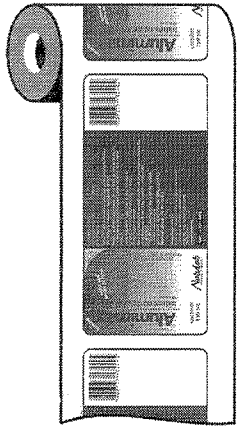
- COR(ES)/VERNIZ:
- amarelo
 - magenta
 - ciano
 - pantone 2935 c
 - preto
 - verniz localizado
 -
 -

O PRAZO DE ENTREGA DO MATERIAL SERÁ CONTADO APÓS APROVAÇÃO DESTE LAYOUT

TAMANHO REAL



REVISÃO			ASSINATURAS	
	SOLICITANTE	DATA	COORDENADOR DE DESENVOLVIMENTO	COORDENADOR DE IMPRESSÃO
01	---	27/03/2017		
02	---	---		
03	---	---		



POSIÇÃO DE SAÍDA DO ROLO
TAMANHO REDUZIDO APENAS PARA
VISUALIZAÇÃO

CONFIRMAR POSIÇÃO DE SAÍDA DO ROLO

Esse layout é um esboço digital que apresenta distribuição física, tamanho e posicionamento dos elementos como texto gráfico e figuras na área de impressão dos serviços. Trata-se de uma prévia do trabalho antes de ser executado. Elementos especiais como verniz, hotstamp e coldstamp, só poderão ser visualizados em sua realidade na impressão final. A aprovação de criação, layout, tamanho e formato de faça assim como a revisão ortográfica e de responsabilidade do solicitante, isentando a empresa por erros detectados posteriormente.

CANCELAMENTO, ALTERAÇÃO E/OU MODIFICAÇÃO

Caso os clichês, facas, substratos e outros materiais já tenham sido comprado de acordo com o pedido solicitado e aprovados previamente pelo cliente, os custos serão repassados integralmente para suprir a necessidade de cancelamento, e/ou modificação do mesmo e o(s) prazo(s) de elaboração e entrega serão prorrogados. As cores permaneceram as mesmas, porém no processo flexográfico (desenvolvimento) poderão mudar de PANTONE para cromia (CMYK) ou virse e versa

Data: _____ Autorizo a produção das etiquetas conforme modelo ilustrado acima

(Handwritten signatures and marks)

472



IBUPROTRAT
ibuprofeno

Natulab Laboratório SA.
Suspensão Oral
50 mg/mL

IBUPROTRAT
ibuprofeno

FORMA FARMACÊUTICA
Suspensão Gotas

APRESENTAÇÃO

Linha Hospitalar:

Caixa contendo 50 frascos plásticos gotejador com 30 mL.

Caixa contendo 100 frascos plásticos gotejador com 30 mL.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES

COMPOSIÇÕES

Cada mL (10 gotas*) de suspensão gotas contém:

ibuprofeno 50mg
veículo q.s.p. 1mL

*Cada 1 gota contém 5mg de ibuprofeno.

(goma xantana, glicerol, benzoato de sódio, ácido cítrico, sorbitol 70%, dióxido de titânio, sacarina sódica, celulose microcristalina + carboximetilcelulose, polissorbatato 80, simeticona 30%, essência de framboesa e água purificada).

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Febre e dores leves a moderadas, associadas a gripes e resfriados comuns, dor de garganta, cefaleia, dor de dente, dor salival, dismenorrias e mialgias.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O estudo PAIN (Paracetamol, Aspirin, Ibuprofen new tolerability) foi um estudo randomizado e cego, delineado para comparar três analgésicos no tratamento da dor aguda. Um total de 8.677 adultos foram randomizados para tratamento com ibuprofeno (1.200mg/d), paracetamol (3g/d) e aspirina (3g/d). As principais indicações foram dor

010904
29

musculosquelética (31-33%), resfriado comum (19-20%), dor de cabeça (15-17%) e cefaleia (10-11%). Observou-se maior incidência de eventos adversos com aspirina (10,1%) em comparação com ibuprofeno (7,0%, $P < 0,001$) ou paracetamol (7,8%). Eventos adversos gastrointestinais ocorreram em menor frequência nos pacientes tratados com ibuprofeno (4,0%) em comparação com aspirina (7,1%, $P < 0,001$) ou paracetamol (5,3%, $p = 0,025$).¹

O Boston University Fever Study envolveu 84.192 crianças com idade entre seis meses e 12 anos, com doença febril. As crianças foram randomizadas para tratamento com paracetamol (12mg/kg por dose a cada 4-6 horas) ou ibuprofeno (5-10mg/kg por dose a cada 4-6 horas). O desfecho primário foi a ocorrência de eventos adversos graves como sangramento gastrointestinal, insuficiência renal aguda ou anafilaxia. O desfecho secundário foi a ocorrência de internação hospitalar por outras complicações. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre as duas medicações quanto à necessidade de internação hospitalar por evento adverso, ou qualquer alteração significativa da função renal nos pacientes tratados com ibuprofeno. Por outro lado, as crianças que foram tratadas com ibuprofeno apresentaram menor risco de consultas médicas por asma (3,0%, IC95% 2,1-4,1%) do que aquelas tratadas com paracetamol (5,1%, IC95% 3,5-7,1%), $P = 0,02$.²

Magni e colaboradores realizaram um estudo multicêntrico, aberto e randomizado para avaliar a atividade antipirética e a tolerabilidade de doses orais únicas de ibuprofeno versus dipirona em lactentes e crianças febris. Cento e vinte e dois pacientes de ambos os sexos, com idade entre 6 meses e 8 anos de idade, com temperatura axilar $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ foram randomizados (1:1) para ibuprofeno (10mg/kg) ou dipirona (15mg/kg), administrados em doses orais únicas. A temperatura axilar e os eventos adversos foram avaliados após 10, 20, 30 e 45 minutos e, a seguir, de 1 em 1 hora, durante 8 horas após a administração. As médias de temperatura foram significativamente menores nos pacientes que receberam ibuprofeno, em relação aos que receberam dipirona, nos grupos de febre alta entre ($>39,1^{\circ}\text{C}$) e baixa ($38,0^{\circ}\text{C}$ e $39,1^{\circ}\text{C}$) ($p = 0,04$). Após 1, 2 e 4 horas da administração das drogas, o valor absoluto da soma ponderada das diferenças de temperatura a partir dos valores basais foi significativamente menor no grupo de febre alta da dipirona, quando comparado ao grupo de febre alta do ibuprofeno, o que significa maior efeito para este último. Houve diferenças estatisticamente significativas no tempo para normalização da temperatura ($<37,2^{\circ}\text{C}$) entre o ibuprofeno e a dipirona nos grupos de temperatura baixa ($3,1 \pm 2,04$ vs. $4,5 \pm 3,06$ horas, $p = 0,01$) e alta ($2,7 \pm$

1,68 vs. $5,4 \pm 3,15$ horas, $p = 0,003$). A diferença do tempo de persistência do efeito antipirético foi também estatisticamente significativa para o grupo de temperatura alta, a favor do ibuprofeno ($3,4 \pm 2,03$ vs. $1,8 \pm 1,89$ hora, $p = 0,01$). As duas drogas apresentaram perfis de tolerabilidade comparáveis. Os autores concluíram que uma dose oral única de ibuprofeno demonstrou proporcionar antipirese mais rápida, potente e por um tempo mais longo do que uma dose oral única de dipirona, especialmente na presença de febre alta.³

Autret e colaboradores conduziram um estudo randomizado, aberto, multicêntrico e comparativo entre ibuprofeno (7,5mg/kg), paracetamol (10mg/kg) e aspirina (10mg/kg), que envolveu 351 crianças com idade entre 6 e 24 meses com febre (temperatura retal $> 39^{\circ}\text{C}$). A temperatura foi avaliada após 1, 4 e 6 horas da administração. Observou-se maior queda da temperatura nas crianças tratadas com ibuprofeno em comparação com aquelas tratadas com aspirina ou paracetamol. A avaliação do conforto das crianças através de escala visual mostrou superioridade do ibuprofeno frente aos outros tratamentos.⁴

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

IBUPROTRAT contém ibuprofeno, um derivado do ácido fenilpropânico, inibidor da síntese das prostaglandinas, tendo propriedades analgésicas e antipiréticas. Os antipiréticos e analgésicos inibem a ação da ciclooxigenase, diminuindo a formação de precursores das prostaglandinas e dos tromboxanos a partir do ácido araquidônico, diminuindo a ação destes mediadores no termostato hipotalâmico e nos receptores de dor (nociceptores).

Farmacocinética

O ibuprofeno apresenta boa absorção oral, com aproximadamente 80% da dose absorvida no trato gastrointestinal, havendo diferença quando da administração em jejum ou após refeição, pois a presença de alimentos diminui a absorção. O início de ação ocorre em aproximadamente 15 a 30 minutos. A taxa de ligação proteica é alta (99%) e a concentração plasmática máxima é atingida em 1,2 a 2,1 horas, tendo duração de 4 a 6 horas, com meia-vida de eliminação de 1,8 a 2 horas. A biotransformação é hepática e a excreção praticamente se completa em 24 horas após a última dose, sendo menos de 1% excretado na forma inalterada.

010905
99

(M)
Handwritten signatures and initials.

4. CONTRAINDICAÇÕES

IBUPROTRAT não deverá ser administrado a pacientes com antecedentes de hipersensibilidade prévia ao ibuprofeno ou a qualquer componente da formulação. Não utilizar em indivíduos com úlcera péptica ativa, sangramento gastrintestinal ou em casos em que o ácido acetilsalicílico, iodeto e outros anti-inflamatórios não esteroides tenham induzido asma, rinite, urticária, pólipos nasal, angioedema, broncoespasmo e outros sintomas de reação alérgica ou anafilática.

Não utilizar IBUPROTRAT concomitante com bebidas alcoólicas.

IBUPROTRAT é contraindicado a pacientes com úlcera gastroduodenal ou sangramento gastrintestinal.

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 meses de idade.

5. ADVERTENCIAS E PRECAUÇÕES

O uso de ibuprofeno em crianças com menos de 2 anos de idade deve ser feito sob orientação médica.

Deve-se ter cuidado na administração do ibuprofeno ou de qualquer outro agente analgésico e antipirético em pacientes desidratados ou sob risco de desidratação (com diarreia, vômitos ou baixa ingestão de líquidos), em pacientes com história atual ou prévia de úlcera péptica, gastrites ou desconforto gástrico e em pacientes que apresentaram ou apresentam reações alérgicas, independente da gravidade, com agentes analgésicos e antitérmicos.

Uso em idosos - Utilizar com cautela em pacientes idosos, iniciando o tratamento com doses reduzidas. A idade avançada exerce mínima influência na farmacocinética do ibuprofeno. Alterações relacionadas à idade, na fisiologia renal, hepática e do sistema nervoso central assim como comorbidades e medicações concomitantes, devem ser consideradas antes do início da terapia com IBUPROTRAT. Em todas as indicações, a dose deve ser ajustada individualmente e a menor dose administrada. Monitoração cuidadosa e educação do paciente idoso são essenciais.

Uso durante a gravidez e amamentação

A administração de IBUPROTRAT não é recomendada durante a gravidez ou a lactação. O uso de AINEs no terceiro trimestre está associado a malformações cardíacas como fechamento prematuro do *ductus arteriosus* e prolongamento do trabalho de parto e deverá ser evitado após a 30ª semana de gestação.

Categoria de risco no primeiro e segundo trimestres da gravidez – B

Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas não há estudos controlados em mulheres grávidas. A prescrição deste medicamento depende da avaliação do risco/benefício para a paciente.

Categoria de risco no terceiro trimestre da gravidez – D

Este medicamento demonstrou evidências positivas de risco fetal humano. A prescrição deste medicamento depende da avaliação do risco/benefício para a paciente.

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

Durante o período de aleitamento materno ou doação de leite humano, só utilize medicamentos com o conhecimento do seu médico ou cirurgião-dentista, pois alguns medicamentos podem ser excretados no leite humano, causando reações indesejáveis no bebê.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento-medicamento

O uso do ibuprofeno e de outros analgésicos e antipiréticos concomitantemente com corticosteroides aumenta o risco de úlceras gástricas. O uso concomitante de medicamentos à base de furosemida e tiazídicos diminui o efeito diurético dessas drogas. O uso do produto concomitantemente com medicamentos à base de probenecida aumentará o efeito terapêutico do ibuprofeno. Durante a terapia com o ibuprofeno, deve-se evitar a administração de hormônios tireoidianos. O ibuprofeno pode aumentar o efeito dos anticoagulantes orais (heparina), a concentração sanguínea de lítio e a atividade antiagregante plaquetária, desaconselhando-se, portanto, a administração simultânea de ibuprofeno e tais substâncias.

O uso concomitante de qualquer AINE com os seguintes fármacos deve ser evitado, especialmente nos casos de administração crônica: ácido acetilsalicílico, paracetamol, colchicina, iodetos, medicamentos fotossensibilizantes, outros anti-inflamatórios não esteroides, corticosteroides, corticotrofina, uroquinase, hipoglicemiantes orais ou insulina, anti-hipertensivos e diuréticos, ácido valproico, plicamicina, sais de ouro, ciclosporina, lítio, probenecida, inibidores da ECA, agentes anticoagulantes ou trombolíticos, inibidores de agregação plaquetária, cardiotônicos digitálicos, digoxina e metotrexato.

Interação medicamento-exame laboratorial.

Poderá ocorrer diminuição dos níveis de hemoglobina e do hematócrito. Se houver sangramento gastrointestinal devido ao uso do ibuprofeno, haverá positividade na pesquisa de sangue oculto nas fezes. Poderá causar diminuição da glicemia. Não existe interferência conhecida com outros exames.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

IBUPROTRAT suspensão gotas apresenta-se como uma suspensão homogênea de cor branca a levemente amarelada, com 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.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

USO ORAL

Agite antes de usar.

Não precisa diluir.

A posologia recomendada para crianças a partir de 6 meses 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, não excedendo o máximo de 40 gotas por dose.

Pacientes pediátricos, menores de 12 anos de idade, não devem exceder a dose máxima de 40 gotas (200mg) por dose e 800mg por um período de 24 horas. (vide quadro 1).

Em adultos, a posologia habitual do IBUPROTRAT 50mg/mL como antiinflamatório é de 40 gotas (200mg), podendo ser repetida por, no máximo, 4 vezes em um período de 24 horas.

Quadro 1. Posologia recomendada, para crianças a partir de 6 meses de idade, de acordo com o peso (administração de, no máximo, 4 vezes ao dia).

Peso (kg)	Febre Baixa (<39°)	Febre Alta (≥39°)	Peso (kg)	Febre Baixa (<39°)	Febre Alta (≥39°)
5Kg	5 gotas	10 gotas	23Kg	23 gotas	40 gotas
6Kg	6 gotas	12 gotas	24Kg	24 gotas	40 gotas
7Kg	7 gotas	14 gotas	25Kg	25 gotas	40 gotas
8Kg	8 gotas	16 gotas	26Kg	26 gotas	40 gotas
9Kg	9 gotas	18 gotas	27Kg	27 gotas	40 gotas
10Kg	10 gotas	20 gotas	28Kg	28 gotas	40 gotas
11Kg	11 gotas	22 gotas	29Kg	29 gotas	40 gotas
12Kg	12 gotas	24 gotas	30Kg	30 gotas	40 gotas
13Kg	13 gotas	26 gotas	31Kg	31 gotas	40 gotas
14Kg	14 gotas	28 gotas	32Kg	32 gotas	40 gotas
15Kg	15 gotas	30 gotas	33Kg	33 gotas	40 gotas
16Kg	16 gotas	32 gotas	34Kg	34 gotas	40 gotas
17Kg	17 gotas	34 gotas	35Kg	35 gotas	40 gotas
18Kg	18 gotas	36 gotas	36Kg	36 gotas	40 gotas
19Kg	19 gotas	38 gotas	37Kg	37 gotas	40 gotas
20Kg	20 gotas	40 gotas	38Kg	38 gotas	40 gotas
21Kg	21 gotas	40 gotas	39Kg	39 gotas	40 gotas
22Kg	22 gotas	40 gotas	40Kg	40 gotas	40 gotas

REAÇÕES ADVERSAS

Ao classificar a frequência das reações, utilizamos os seguintes parâmetros:

Reação muito comum (>1/10).

Reação comum (>1/100 e <1/10).

Reação incomum (>1/1.000 e <1/100).

Reação rara (>1/10.000 e <1.000).

Reação muito rara (<1/10.000).

Reações comuns:

Sistema nervoso central: tontura.

Pele: "rash" cutâneo.

Sistema gastrointestinal: epigastralgia, náuseas.

Reações incomuns:

Pele: prurido

[Handwritten signatures and initials]

Natulab
Laboratório Farmacêutico

Natulab
Laboratório Farmacêutico

Sistema gastrointestinal: dispepsia; obstipação intestinal; anorexia; vômitos; diarreia; flatulência.

Sistema geniturinário: retenção de sódio e água.

Sistema nervoso central: cefaleia; irritabilidade; zumbido.

Reações raras:

Pele: alergia; eritema multiforme; necrólise epidérmica tóxica; síndrome de *Stevens-Johnson*; urticária; síndrome "lipus-like"; doença do soro; equimoses; fotossensibilidade.

Sistema nervoso central: depressão; ansiedade; meningite asséptica; confusão mental; alucinações; alterações de humor; insônia.

Sistema nervoso periférico: parestesia.

Sistema gastrointestinal: icterícia; úlcera esofágica; úlcera péptica gástrica; úlcera duodenal; hepatite medicamentosa; pancreatite aguda; sangramento digestivo.

Sistema geniturinário: insuficiência renal; necrose tubular aguda; necrose de papila renal; cistite; hematuria; poliúria.

Sangue: anemia hemolítica; pancitopenia; hipoplasia medular; anemia; trombocitopenia; leucopenia; agranulocitose; eosinofilia.

Visão: diplopia; redução de acuidade visual; hiperemia ocular; xerofalimia.

Ouvido, nariz e garganta: diminuição da acuidade auditiva; inflamação da mucosa nasal; epistaxe; edema de glote; xerostomia.

Sistema cardiovascular: aumento de pressão arterial; infarto agudo do miocárdio; arritmia cardíaca; taquicardia; palpitações; insuficiência cardíaca congestiva; acidente vascular cerebral; vasculite.

Sistema respiratório: broncoespasmo; sibilância; dispneia; dor torácica.

Em casos de eventos adversos, notifique ao sistema de Notificação em Vigilância Sanitária NOTVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notvisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

O tratamento da superdose pelo ibuprofeno é de suporte, uma vez que não existem antídotos para este fármaco. Os sintomas podem incluir vertigem, nistagmo, apneia, inconsciência, hipotensão e insuficiência respiratória. Nos casos de intoxicação aguda com comprometimento hemodinâmico e/ou respiratório, devem-se administrar líquidos.

mantendo-se uma boa diurese. Como o fármaco é ácido e é excretado pela urina, teoricamente é benéfica a administração de álcali, além de volume. O esvaziamento gástrico deve ser realizado pela indução de vômito ou lavagem gástrica e deve ser substituída a administração de carvão ativado. Medidas de suporte auxiliarão no procedimento terapêutico específico de superdose.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.3841.0033

Farm. Responsável: Tales Vasconcelos de Cortes - CRF/BA nº3745

NATULAB LABORATÓRIO SA

Rua H, nº2, Galpão 03 - Urbis II

Santo Antônio de Jesus - Bahia - CEP - 44.574-150

CNPJ 02.456.955/0001-83

INDÚSTRIA BRASILEIRA

SAC: (75) 3311 5555

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 14/01/2015.

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



010908
806010
89

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.

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	Item de bula:	Versões (V/F/VPS)	Apresentações relacionadas
13/02/2015	0141236/15-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de RDC 60/12	13/02/2015	0141236/15-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	13/02/2015	1ª submissão no formulário eletrônico	Bulas para o Paciente (VPS)	IBUPROTRAT ibuprofeno Suspensão Gotas
25/11/2015	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	25/11/2015	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	25/11/2015	Aprovação	Bulas para o Paciente (VPS)	IBUPROTRAT ibuprofeno Suspensão Gotas

IBUPROTRAT INFANTIL

ibuprofeno

Natulab Laboratório SA.

Suspensão Oral

20 mg

010909
9

[Handwritten signatures and initials]

Natulab
Laboratório Farmacêutico

IBUPROTRAT INFANTIL

ibuprofeno

FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão Oral

APRESENTAÇÃO

Linha Hospitalar: Caixa contendo 50 frascos plásticos com 30 mL + 50 copos dosadores.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES

COMPOSIÇÃO

Cada ml de Ibuprotrat infantil (Ibuprofeno) contém:

Ibuprofeno.....20 mg
Veículo q.s.q.....1 mL

Excipientes: ácido cítrico, propilenoglicol, glicerol, sorbitol, benzoato de sódio, goma xantana, corante amarelo crepúsculo, essência de laranja, sacarina sódica, ciclamato de sódio, polissorbatto 80, talco e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

IBUPROTRAT INFANTIL (ibuprofeno) é destinado à redução da febre e à melhora temporária de dores leves a moderadas, tais como: dor de cabeça (enxaqueca e cefaleia vascular), dor de dente, dor muscular, dor na parte inferior das costas (ou dor lombar), dores relacionadas a problemas reumáticos não articulares e periarticulares (como capsulite, bursite, tendinite, tenossinovite etc), dores associadas a processos inflamatórios e/ou traumáticos (como entorses e distensões), cólica menstrual (dismenorreia primária) e dores associadas a gripes e resfriados.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O ibuprofeno é indicado no tratamento da dor aguda e febre em crianças. Nos estudos

Natulab
Laboratório Farmacêutico

comparativos, o ibuprofeno apresenta ações analgésicas e antipiréticas similares ou superiores ao paracetamol. Apresenta uma duração de ação mais prolongada e é mais seguro em superdosagem comparado ao paracetamol e ao ácido acetilsalicílico (Auret-Leca, 2003). A dose de 10 mg/kg de ibuprofeno suspensão acarreta em um efeito antipirético mais rápido e mais prolongado que a mesma dose de paracetamol, especialmente na presença de febre alta (Simon, 1996).

Na migraña, o ibuprofeno é uma opção de primeira escolha no tratamento de crise de enxaqueca em crianças e adolescentes. É a medicação mais estudada no tratamento da crise de migraña para pacientes pediátricos. Dois estudos randomizados evidenciaram que o ibuprofeno (7,5 a 10 mg/kg) na migraña é efetivo e seguro (Lewis D et al, 2004). O primeiro estudo (n=88) comparou o ibuprofeno (10 mg/kg) ao paracetamol (15 mg/kg) e ao placebo. Ao final dos "endpoints" da 1ª e 2ª horas, ambos ibuprofeno (10 mg/kg) e paracetamol (15 de ≥ 2 pontos na escala de 5 pontos ($p < 0.05$). No final do "endpoint", na 2ª hora, nos pacientes com intenção de tratamento, o ibuprofeno acarretou melhora dos sintomas em 56% dos pacientes comparados a 53% do grupo paracetamol e 36% do grupo placebo. A resolução completa da cefaleia ocorreu em 60% das crianças tratadas com ibuprofeno, 39% no grupo paracetamol contra 28% no grupo placebo. A redução da cefaleia em pelo menos 2 pontos após 2 horas foi 2 vezes maior no grupo paracetamol e 3 vezes maior no grupo ibuprofeno comparado ao placebo. (Hämäläinen et al, 1997).

No segundo estudo, o ibuprofeno (7,5 mg/kg) foi indicado para 84 crianças de 6 a 12 anos e evidenciou uma redução na gravidade da cefaleia em 76% no grupo de droga ativa comparado a 53% no grupo placebo (Lewis et al, 2002).

Uma revisão sistemática qualitativa de 14 estudos randomizados avaliou qual o tratamento poderia ser usado em pronto socorro para crianças com crises de migraña. Foram incluídos 3 estudos com ibuprofeno. O ibuprofeno foi superior ao placebo na melhora da dor (Bailey et al, 2008).

Outro artigo de revisão avaliou a eficácia e segurança de analgésicos (ácido acetilsalicílico, paracetamol e ibuprofeno) no tratamento de resfriado e gripe em doses "over the counter". O trabalho concluiu que os analgésicos são seguros e efetivos no tratamento de resfriado e gripes (Eccles, 2006).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

010910
9

Handwritten marks and signatures at the bottom of the page.

Ibuprofeno é uma droga anti-inflamatória não esteroideal (AINE) derivada do ácido propiônico com propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas. Além disso, ibuprofeno inibe a agregação plaquetária reversivelmente.

A eficácia terapêutica do ibuprofeno resulta da inibição da enzima ciclo-oxigenase, levando a uma redução marcante na síntese de prostaglandinas. Essas propriedades promovem o alívio sintomático da inflamação, dor e febre.

Dados experimentais sugerem que o ibuprofeno pode inibir o efeito antiagregante plaquetário do ácido acetilsalicílico em baixas dosagens quando administrados concomitantemente.

Em um estudo, quando foi administrada dose única de 400 mg até 8 horas antes ou até 30 minutos depois de dose de liberação imediata de ácido acetilsalicílico (81 mg), ocorreu uma diminuição do efeito do ácido acetilsalicílico na formação do tromboxano ou agregação plaquetária.

No entanto, considerando as limitações dos dados e a incerteza quanto à extrapolação destes dados para situação clínica, não é possível chegar a conclusões para o uso regular de ibuprofeno e nenhum efeito clínico relevante é considerado provável para seu uso ocasional.

O início de ação de ibuprofeno suspensão oral ocorre de 15 a 30 minutos após sua administração oral e permanece por 4 a 6 horas.

Propriedades Farmacocinéticas

O ibuprofeno consiste em uma mistura racêmica de enantiômeros +S e -R.

Absorção:

O ibuprofeno é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal com biodisponibilidade de 80-90%.

O pico de concentração plasmática é alcançado em 1-2 horas após administração de formulações de liberação imediata.

Estudos incluindo uma refeição padrão mostraram que a alimentação não afeta significativamente a biodisponibilidade total.

Distribuição:

O ibuprofeno é extensivamente ligado a proteínas plasmáticas (99%). O ibuprofeno tem um pequeno volume de distribuição sendo cerca de 0,12-0,2 L/kg em adultos.

Biotransformação:

O ibuprofeno é rapidamente metabolizado no fígado através do citocromo P450, preferencialmente CYP2C9, para dois metabólitos primários inativos 2- hidroxibuprofeno e 3- carboxi-ibuprofeno.

Após a ingestão oral da droga, um pouco menos do que 90% de uma dose oral de ibuprofeno pode ser contabilizada na urina como metabólitos oxidativos e seus conjugados glicurônicos. Muito pouco ibuprofeno é excretado inalterado na a urina.

Eliminação:

A excreção pelos rins é rápida e completa. A meia-vida de eliminação, para formulações de liberação imediata, é de aproximadamente 2 horas. A excreção de ibuprofeno é virtualmente completa após 24 horas após a última dose. Em estudos limitados, ibuprofeno aparece no leite materno em concentrações muito baixas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

IBUPROTRAT INFANTIL (ibuprofeno) é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao ibuprofeno ou aos demais componentes do produto, listados no item COMPOSIÇÃO.

IBUPROTRAT INFANTIL (ibuprofeno) não deve ser administrado a pacientes que já apresentaram reações de hipersensibilidade (por exemplo: asma, rinite, angioedema ou urticária) após a administração de aspirina (ácido acetilsalicílico) ou de outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).

IBUPROTRAT INFANTIL (ibuprofeno) é contraindicado em pacientes com insuficiência cardíaca grave, pacientes com insuficiência hepática grave e pacientes com insuficiência renal grave (filtração glomerular abaixo de 30 mL/min).

IBUPROTRAT INFANTIL (ibuprofeno) não deve ser utilizado em pacientes em condições envolvendo tendência aumentada à hemorragia.

IBUPROTRAT INFANTIL (ibuprofeno) é contraindicado em pacientes com histórico de hemorragia ou perfuração gastrointestinal relacionadas à terapia prévia com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).

IBUPROTRAT INFANTIL (ibuprofeno) não deve ser administrado a pacientes com úlcera péptica ativa ou com histórico de recorrência ou hemorragia gastrointestinal (definidas como dois ou mais episódios distintos e comprovados de ulceração ou hemorragia).

IBUPROTRAT INFANTIL (ibuprofeno) é contraindicado durante o terceiro trimestre de gravidez e não deve ser usado no primeiro e segundo trimestre de gravidez, a menos que claramente necessário.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Precauções gerais

Efeitos indesejáveis podem ser minimizados através da administração da menor dose eficaz durante o menor tempo necessário para o controle dos sintomas.

Como outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), ibuprofeno pode mascarar os sinais de infecção.

A administração concomitante de ibuprofeno e outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), incluindo os inibidores seletivos da ciclo-oxigenase – 2 (COX-2) deve ser evitada devido ao aumento do risco de ulceração ou sangramento.

Ibuprofeno pode inibir temporariamente a função das plaquetas no sangue (agregação de trombócitos).

Em uso prolongado de quaisquer analgésicos, pode ocorrer dor de cabeça, que não deve ser tratada com doses aumentadas do medicamento.

Através do consumo concomitante com álcool, os efeitos indesejáveis relacionados com a substância ativa, particularmente aqueles relacionados ao trato gastrointestinal ou ao sistema nervoso central, podem ser aumentados com a utilização de AINEs.

Efeitos cardiovasculares

IBUPROTRAT INFANTIL (ibuprofeno) deve ser administrado com cautela a pacientes com histórico de insuficiência cardíaca ou hipertensão arterial, pois foi relatado edema associado à administração de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).

Dados epidemiológicos e de estudos clínicos sugerem que o uso de ibuprofeno, particularmente na dose mais alta (2400 mg diariamente) e em tratamento de longa duração, pode estar associado a um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos (como por exemplo infarto do miocárdio ou derrame). Estudos epidemiológicos não sugerem que doses baixas de ibuprofeno (< 1200 mg diariamente) estejam associadas com o aumento do risco de eventos trombóticos arteriais, particularmente infarto do miocárdio.

Pacientes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, isquemia cardíaca estabelecida, distúrbio arterial periférico e/ou distúrbio cérebro-vascular apenas podem ser tratados com ibuprofeno após avaliação cuidadosa. Avaliação similar deve

ser feita antes do início do tratamento de longa duração em pacientes com fatores de risco para doença cardiovascular (isto é, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e tabagismo).

Hemorragia, ulceração e perfuração gastrointestinal

Hemorragia, ulceração ou perfuração gastrointestinal, que podem ser fatais, foram relatadas em relação a todos os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) a qualquer momento do tratamento, com ou sem sintomas de advertência ou histórico prévio de eventos gastrointestinais graves.

O risco de hemorragia, ulceração ou perfuração gastrointestinal é maior com o aumento das doses de AINEs em pacientes com histórico de úlcera, particularmente se complicada com hemorragia ou perfuração, e em idosos. Esses pacientes devem iniciar o tratamento na menor dose disponível.

Terapia combinada com agentes protetores (ex. misoprostol) ou inibidores da bomba de prótons) deve ser considerada para estes pacientes, assim como para pacientes que queixam o tratamento concomitante com baixa dose de ácido acetilsalicílico ou outros fármacos que aumentem o risco gastrointestinal.

Pacientes com histórico de toxicidade gastrointestinal, particularmente pacientes idosos, devem comunicar ao seu médico qualquer sintoma abdominal não usual (especialmente hemorragia gastrointestinal) particularmente nos estágios iniciais do tratamento.

Recomenda-se cautela nos casos de pacientes que estão recebendo concomitantemente medicamentos que podem aumentar o risco de ulceração ou sangramento, tais como corticosteroides orais, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos de recaptação de serotonina ou medicamentos antiplaquetários como o ácido acetilsalicílico (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Se ocorrer hemorragia ou ulceração gastrointestinal em pacientes recebendo ibuprofeno, o tratamento deve ser descontinuado.

AINEs deverão ser administrados com cuidado a pacientes com história de úlcera péptica e outras doenças gastrointestinais, por exemplo, colite ulcerativa e doença de Crohn, pois estas condições podem ser exacerbadas.

Efeitos renais

Recomenda-se cautela ao iniciar o tratamento com IBUPROTRAT INFANTIL (ibuprofeno) em pacientes com desidratação significativa, especialmente em crianças, adolescentes e idosos, pois há um risco de insuficiência renal.

Em termos gerais, a ingestão habitual de analgésicos, especialmente em combinação de várias substâncias ativas para alívio da dor, pode levar a danos renais permanentes com o risco de insuficiência renal (nefropatia analgésica). Este risco pode ser aumentado sob tensão física associada com a perda de sal e desidratação. Por isso, deve ser evitada. É necessária precaução em pacientes com hipertensão e/ou insuficiência cardíaca, pois a função renal pode deteriorar.

Alterações respiratórias

Recomenda-se cuidado ao administrar IBUPROTRAT INFANTIL (ibuprofeno) a pacientes que sofrem de, ou tem histórico prévio de asma brônquica, pois foi relatado que ibuprofeno pode provocar broncoespasmo em tais pacientes.

Efeitos dermatológicos

Reações cutâneas graves, algumas delas fatais, como a dermatite esfoliativa, Síndrome de Stevens- Johnson e necrose epidérmica tóxica, foram muito raramente relacionadas com o uso de antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). Aparentemente, o risco de ocorrência dessas reações adversas é maior no início da terapia. Na maioria dos casos, o início de tais reações ocorre no primeiro mês de tratamento. O tratamento com ibuprofeno deve ser descontinuado nos primeiros sinais de rachaduras na pele, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Excepcionalmente, varicela pode estar na origem das complicações infecciosas de tecidos moles e cutâneas graves. Até o momento, a contribuição dos AINEs no agravamento destas infecções não pode ser descartada. Assim, é aconselhável evitar o uso de ibuprofeno em caso de varicela.

LES e doença mista do tecido conjuntivo

É necessária precaução em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e doença mista do tecido conjuntivo. Pode haver um risco aumentado de meningite asséptica.

Reações alérgicas

Reações de hipersensibilidade agudas graves (por exemplo, choque anafilático) são observadas muito raramente. Nos primeiros sinais de reação de hipersensibilidade após tomar/administrar ibuprofeno, a terapia deve ser interrompida. De acordo com os sintomas, medidas medicamentosa necessárias devem ser iniciadas por especialistas.

É necessária precaução em pacientes que tenham tido hipersensibilidade ou reações alérgicas a outras substâncias, pois eles podem ter um risco aumentado de ocorrência de reações de hipersensibilidade com ibuprofeno.

É necessária precaução em pacientes que sofrem de rinite alérgica, pólipos nasais ou distúrbios respiratórios obstrutivos crônicos pois existe um risco aumentado da ocorrência de reações alérgicas. Estas podem estar presentes na forma de ataque asmático (a chamada asma analgésica), edema de Quincke ou urticária.

Informações relacionadas aos excipientes:

IBUPROTRAT INFANTIL (ibuprofeno) 20 mg/mL contém sacarose e sorbitol. Pacientes com problemas raros hereditários de intolerância a frutose, má absorção de glicose-galactose ou insuficiência de sucrase-isomaltase não devem tomar este medicamento. Isso também deve ser levado em conta em, pacientes com diabetes mellitus. Pode ser prejudicial aos dentes.

IBUPROTRAT INFANTIL (ibuprofeno) 20 mg/mL contém corante amarelo crepúsculo, que pode causar reações alérgicas.

Cuidados e advertências para populações especiais:

Uso em idosos

Em pacientes idosos, há um aumento da frequência de reações adversas aos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), especialmente hemorragia e perfuração gastrointestinal, que podem ser fatais.

Se o paciente idoso não tiver insuficiência renal, existem apenas pequenas diferenças clinicamente insignificantes no perfil farmacocinético e na excreção urinária entre jovens e idosos.

Uso pediátrico

O uso de IBUPROTRAT INFANTIL (ibuprofeno) não é indicado a crianças menores de 6 meses de idade e deve ser feito sob orientação médica em crianças com menos de 2 anos.

A exposição sistêmica de ibuprofeno seguida de dosagem terapêutica ajustada de acordo com o peso (5 mg/kg a 10 mg/kg peso corporal) em crianças de 1 ano ou mais, é semelhante a dos adultos.

Crianças de 3 meses a 2,5 anos pareceram ter um volume maior de distribuição (L/kg) e depuração (L/kg/h) do que de ibuprofeno em crianças > 2,5 a 12 anos de idade.

Insuficiência renal

Para pacientes com insuficiência renal leve, aumento do nível plasmático de (S)-ibuprofeno, maiores valores de AUC para (S)-ibuprofeno e aumento das razões enantioméricas de AUC (S/R), foram relatados quando comparado com controles

saudáveis. No estágio final da doença renal em pacientes em diálise a fração principal livre de ibuprofeno foi cerca de 3% comparado com 1% em voluntários saudáveis. Insuficiência grave da função renal pode resultar no acúmulo dos metabólitos de ibuprofeno. O significado deste efeito é desconhecido. Os metabólitos podem ser removidos por hemodiálise.

Insuficiência hepática

Doença hepática alcoólica com insuficiência hepática leve a moderada não resultou em alterações significativas nos parâmetros farmacocinéticos. Em pacientes cirróticos com insuficiência hepática moderada (escote de Child-Pugh 6-10) tratados com o ibuprofeno racêmico, foi observado um prolongamento de 2 vezes da meia-vida e a relação AUC enantiomérica (S / R) foi significativamente menor em comparação com controles saudáveis, sugerindo uma deficiência de inversão metabólica do (R)-ibuprofeno para o ativo (S) – enantiômero.

Uso na gravidez

A inibição da síntese de prostaglandinas pode afetar negativamente a gravidez e/ou desenvolvimento do embrião. Dados de estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de aborto, má formação cardíaca e gastroquise após o uso de inibidores da síntese de prostaglandinas no início da gravidez. Acredita-se que este risco aumenta com a dose e a duração do tratamento. Em animais, a administração de inibidores da síntese de prostaglandinas resultou em aumento das perdas pré e pós-implantação e letalidade embrio/fetal. Adicionalmente, tem sido relatado aumento na incidência de má formações variadas, incluindo cardiovasculares, em animais que utilizaram inibidores da síntese de prostaglandinas durante o período organogenético.

Durante o primeiro e segundo trimestre de gravidez, ibuprofeno não deve ser utilizado a menos que claramente necessário. Se ibuprofeno for utilizado por mulheres que estão tentando engravidar ou durante o primeiro ou segundo trimestre de gravidez, a menor dose e em menor tempo possível devem ser mantidos.

Durante o terceiro trimestre de gravidez, todos os inibidores da síntese de prostaglandinas podem expor o feto aos seguintes casos:

- toxicidade cardiopulmonar (com fechamento prematuro do canal arterial e hipertensão pulmonar).

- disfunção renal, que pode progredir para uma insuficiência renal com oligodrâmnios. Ao final da gravidez, os inibidores da síntese de prostaglandinas podem expor a mãe e o neonato aos seguintes casos:

- possibilidade de prolongamento do tempo de sangramento.
- inibição das contrações uterinas que pode resultar em um atraso no parto ou prolongamento do trabalho de parto.

Conseqüentemente, ibuprofeno é contraindicado durante o terceiro trimestre de gravidez.

Parto e Trabalho de parto

A administração de IBUPROTRAT INFANTIL (ibuprofeno) não é recomendada durante o parto ou trabalho de parto, pois o início do parto pode ser atrasado, sua duração prolongada e há aumento na tendência de sangramento da mãe e do bebê.

Categoria de risco: C (1º e 2º trimestres de gravidez) e D (3º trimestre de gravidez).

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

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Uso na lactação

Nos limitados estudos disponíveis até o momento, ibuprofeno aparece no leite materno em baixas concentrações. IBUPROTRAT INFANTIL (ibuprofeno) não é recomendado para mulheres que estejam amamentando.

Fertilidade Feminina

Existem evidências de que as drogas que inibem a síntese da ciclo-oxigenase / prostaglandina podem causar prejuízo da fertilidade feminina por um efeito na ovulação. Este efeito é reversível com a interrupção do tratamento.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Após o tratamento com ibuprofeno, o tempo de resposta dos pacientes pode ser afetado. Isto deve ser considerado quando é necessária uma maior vigilância, por exemplo, ao dirigir um carro ou operar máquinas. Essa situação aplica-se, principalmente quando o uso do medicamento for combinado com o álcool.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Deve-se ter cautela ao administrar ibuprofeno em pacientes tratados com qualquer medicamento abaixo, já que interações medicamentosas foram reportadas por alguns pacientes:

Diuréticos, inibidores da ECA, betabloqueadores e antagonistas da angiotensina II

010914
eg

AINEs podem reduzir o efeito destas drogas. Diuréticos podem aumentar o risco de nefrotoxicidade dos AINEs.

Em alguns pacientes com função renal comprometida (por exemplo, pacientes desidratados ou pacientes idosos com função renal comprometida), a administração de um inibidor da ECA, beta-bloqueador ou antagonista de angiotensina-II e agentes que inibem a ciclo-oxigenase pode resultar em deterioração adicional da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, que é geralmente reversível. Portanto, a associação deve ser administrada com precaução, especialmente nos idosos. Os pacientes devem ser adequadamente hidratados e deve ser realizado o monitoramento da função renal após o início da terapia concomitante e depois o monitoramento deve ser periódico.

Glicosídeos cardíacos

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) podem exacerbar a insuficiência cardíaca, reduzir a taxa de filtração glomerular e aumentar os níveis plasmáticos de glicosídeos cardíotônicos (exemplo: níveis de digoxina).

Lítio

O uso concomitante de ibuprofeno com preparações de lítio pode aumentar os níveis séricos destes produtos medicamentos.

Metotrexato

AINEs podem inibir a secreção tubular de metotrexato e reduzir sua eliminação.

Ciclosporina

Pode ocorrer aumento do risco de nefrotoxicidade quando houver administração concomitante com AINEs.

Mifepristona

A diminuição da eficácia do medicamento pode teoricamente ocorrer devido às propriedades antiproglandinas dos AINEs, incluindo o ácido acetilsalicílico. Evidências limitadas sugerem que a administração de AINEs no dia da administração de prostaglandina não influencia negativamente os efeitos da mifepristona ou da prostaglandina no amadurecimento cervical ou contratilidade uterina e não reduz a eficácia clínica da interrupção medicinal da gravidez.

Corticosteroides

O ibuprofeno deve ser usado com precaução em combinação com corticosteroides, pois estes podem aumentar o risco de reações adversas, especialmente do trato gastrointestinal (ulceração ou sangramento gastrointestinal).

Anticoagulantes

AINEs podem aumentar os efeitos de anticoagulantes, como, por exemplo, da varfarina.

Ácido acetilsalicílico

Assim como outros produtos contendo AINEs, a administração concomitante de ibuprofeno e ácido acetilsalicílico/aspirina geralmente não é recomendada devido à possibilidade de aumento dos efeitos adversos.

Dados experimentais sugerem que o ibuprofeno pode inibir o efeito antiagregante plaquetário do ácido acetilsalicílico em baixas dosagens quando administrados concomitantemente.

No entanto, considerando as limitações dos dados e a incerteza quanto à extrapolação destes dados para situação clínica, não é possível chegar a conclusões para o uso regular de ibuprofeno e nenhum efeito clínico relevante é considerado provável para seu uso ocasional.

Sulfonilureias

Os AINEs podem potencializar os efeitos das sulfonilureias. Houve raros relatos de hipoglicemia em pacientes que utilizam sulfonilureia e que receberam ibuprofeno.

Zidovudina

Há um aumento no risco de toxicidade hematológica quando AINEs e zidovudina são administrados concomitantemente. Há evidências de um aumento no risco de hematomas e hematomas em pacientes hemofílicos HIV+ recebendo tratamento concomitante de zidovudina e ibuprofeno.

Outros AINEs, incluindo salicilatos e inibidores seletivos de Cox-2

A administração concomitante de vários AINEs pode aumentar o risco de úlceras e sangramento gastrointestinais devido a um efeito sinérgico. O uso concomitante de ibuprofeno com outros AINEs deve, portanto, ser evitado.

Aminoglicosídeos

AINEs podem diminuir a excreção de aminoglicosídeos.

Colestiramina

A administração concomitante de ibuprofeno e colestiramina pode reduzir a absorção de ibuprofeno no trato gastrointestinal. No entanto, a sua significância clínica é desconhecida.

Tacrolimus

O risco de nefrotoxicidade é aumentado quando AINEs e tacrolimus são administrados concomitantemente.

Natulab
Laboratório Farmacêutico

Agentes antiplaquetários e inibidores seletivos de recaptação de serotonina (SSRIs)

Risco aumentado de sangramento gastrointestinal.

Extratos herbáceos

Ginkgo biloba pode potencializar o risco de hemorragia quando administrado concomitantemente com AINEs.

Antibióticos do grupo quinolona

Dados em animais indicam que AINEs podem aumentar o risco de convulsão quando associados aos antibióticos do grupo quinolona. Pacientes ingerindo AINEs e quinolona podem ter um maior risco de desenvolver convulsões.

Inibidores da CYP2C9

A administração de ibuprofeno com inibidores da CYP2C9 pode aumentar a exposição de ibuprofeno (um substrato de CYP2C9). Em um estudo com voriconazol e fluconazol (inibidores da CYP2C9), foi demonstrado um aumento da exposição de S (+)-ibuprofeno de aproximadamente 80 a 100%. Reduções da dose de ibuprofeno podem ser consideradas quando um potente inibidor da CYP2C9 é administrado concomitantemente, particularmente quando são administradas altas doses de ibuprofeno com voriconazol ou fluconazol.

Este medicamento não deve ser utilizado concomitantemente com bebidas alcoólicas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

IBUPROTRAT INFANTIL suspensão oral deve ser armazenado em temperatura ambiente (15-30°C) e protegido da umidade.

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

Prazo de validade:

IBUPROTRAT INFANTIL (ibuprofeno) suspensão oral, acondicionado em frasco plástico âmbar de 100 mL, se armazenado nas condições recomendadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses, a partir de sua data de fabricação.

Características físicas e organolépticas:

IBUPROTRAT INFANTIL apresenta-se como uma suspensão viscosa de cor laranja e odor de laranja.

Natulab
Laboratório Farmacêutico

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O medicamento deve ser administrado por via oral. As doses devem ser individualizadas, conforme as necessidades do paciente. Uma sensação transitória de ardor na boca ou garganta pode ocorrer com o uso do medicamento, assim, o frasco deve ser completamente agitado antes do uso.

Uso adulto

A dose recomendada é de 60 a 90 mL por dia (1200 a 1800 mg/dia) em doses divididas. Alguns pacientes podem ser mantidos com 30 a 60 mL por dia (600 a 1.200 mg/dia). Em casos graves e agudos, pode ser vantajoso aumentar a dose até a fase aguda terminar. A dose diária não deve exceder 120 mL por dia (2400 mg/dia), em doses divididas.

Uso pediátrico

A correlação entre a idade e peso é aproximada. Quando não houver correspondência entre o peso e a idade, considere o peso para estabelecer a dose.

Nos quadros febris, a dose usual recomendada para crianças a partir dos 6 meses de idade é de 5 a 10 mg/kg de peso corpóreo, a cada 6 a 8 horas. As doses devem ser individualizadas, conforme as necessidades do paciente. A duração do tratamento varia conforme a indicação do produto.

Posologia recomendada: 0,5 mL/kg/dose, ou seja, o peso da criança dividido por 2 em mL, a cada 6 a 8 horas.

Idade (anos)	Peso (Kg)	Dose (mL)	Intervalo das doses	Idade (anos)	Peso (Kg)	Dose (mL)
2	12	6	Estas medidas podem ser repetidas a cada 6 a 8 horas	7	22	11
3	14	7		8	24	12
4	16	8		9	26	13

010916
B9

5	18	9	10	28	14
6	20	10	11 ou mais	30	15

Uso em idosos

Nenhum ajuste de dose é necessário a não ser que o paciente apresente diminuição da função renal ou hepática, sendo o ajuste de dose feito individualmente. Cuidados devem ser tomados com a dose neste grupo.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos mais comumente observados são de natureza gastrointestinal. Úlcera péptica, perfuração ou hemorragia gastrointestinal, às vezes fatal, particularmente em idosos, podem ocorrer. Náusea, vômito, diarreia, flatulência, constipação, dispepsia, dor abdominal, melena, hematêmese, estomatite ulcerativa, exacerbação da colite e doença de Crohn têm sido relatados após a administração. Menos frequentemente, gastrite tem sido observada.

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade foram relatadas após o tratamento com AINEs. Estes podem consistir de: reações alérgicas não específicas e anafilaxia; reatividade do trato respiratório compreendendo asma, agravamento da asma, broncoespasmo ou dispnéia; ou doenças de pele variadas, incluindo erupções cutâneas de vários tipos, prurido, urticária, púrpura, angioedema e, muito raramente, eritema multiforme e dermatose bolhosa (incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica).

Infecções e infestações

A exacerbação de inflamações relacionadas à infecção (por exemplo, desenvolvimento de fúscite necrotizante) coincidindo com o uso de AINEs foi descrita. Se sinais de uma infecção ocorrerem ou piorarem durante o uso de ibuprofeno o paciente deve procurar um médico rapidamente.

Desordens dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Em casos excepcionais, as infecções cutâneas graves e complicações nos tecidos moles podem ocorrer durante a infecção de varicela.

Desordens cardíacas e vasculares

Estudos clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de ibuprofeno (particularmente em altas doses de 2400 mg diariamente) e no tratamento de longo

[Handwritten signatures and initials]

prazo pode estar associado com um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral).

As reações adversas reportadas para o ibuprofeno estão agrupadas por sistema e frequência: Reação muito comum (□□□/100 a <1/10), Reação comum (□□/1000 a <1/1000), Reação rara (□/10000 a <1/10000), Reação muito rara (<1/10000) e de frequência desconhecida (que não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

As frequências indicadas, que se estendem para além dos relatos muito raros, se referem ao uso de curto prazo de doses diárias de formas de dosagem oral com no máximo 1200 mg de ibuprofeno

Reações comuns (□□□/100 a <1/10)

Alterações do sistema nervoso: tontura.

Alterações gastrointestinais: dispepsia, diarreia, náusea, vômito, dor abdominal, flatulência, constipação, melena, hematêmese, hemorragia gastrointestinal.

Alterações gerais e relacionadas ao local de administração: fadiga.

Reações incomuns (□□/1000 a <1/100)

Infecções e infestações: rinite.

Alterações no sistema imune: hipersensibilidade

Alterações psiquiátricas: insônia, ansiedade.

Alterações no sistema nervoso: dor de cabeça, parestesia, sonolência.

Alterações visuais: enfraquecimento da visão.

Alterações no ouvido e labirinto: enfraquecimento da audição.

Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino: asma, broncoespasmo, dispnéia.

Alterações gastrointestinais: gastrite, úlcera duodenal, úlcera gástrica, estomatite ulcerativa, perfuração gastrointestinal.

Alterações hepatobiliares: hepatite, icterícia, função hepática anormal.

Alterações na pele e tecido subcutâneo: erupção cutânea, urticária, prurido, púrpura, angioedema, reação de fotossensibilidade.

Reações raras (□/10000 a <1/1000)

Alterações psiquiátricas: depressão, estado confusional.

Alterações do sistema nervoso: neurite óptica.

Alterações visuais: neuropatia óptica tóxica.
Alterações no ouvido e labirinto: zumbido e vertigem.
Alterações hepatobiliares: lesão hepática
Alterações gerais e relacionadas ao local de administração: edema.

Reações muito raras (<1/10000)
Infecções e infestações: meningite asséptica.
Alterações hematológicas e do sistema linfático: leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, agranulocitose, anemia aplásica e anemia hemolítica. Os primeiros sinais são: febre, dor de garganta, úlceras superficiais na boca, sintomas gripais, exaustão grave, sangramento e hematomas sem explicação.

Alterações do sistema imune: reações de hipersensibilidade severas. Os sintomas podem ser:
inchaço facial, da língua e da laringe, dispneia, taquicardia, hipotensão (anafilaxia, angioedema ou choque grave).

Alterações gastrointestinais: pancreatite.
Alterações renais e urinárias: insuficiência hepática.
Alterações na pele e tecido subcutâneo: dermatose bolhosa, incluindo Síndrome de Stevens- Johnson, necrose epidérmica tóxica e eritema multiforme.

Alterações renais e urinárias: nefrite tubulointersticial, síndrome nefrótica e insuficiência renal.
Insuficiência renal aguda, necrose papilar (especialmente em uso por longo período de tempo) associado com ureia sérica aumentada.
Alterações cardíacas: insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio.
Alterações vasculares: hipertensão.

Reações adversas de frequência desconhecida
Alterações gastrointestinais: colite, Doença de Crohn.
Reações adversas de frequência desconhecida
Alterações gastrointestinais: colite, Doença de Crohn.
Sanitária - **NOTIVISA**, disponível em
<http://www.anvisa.gov.br/portal/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Toxicidade

Sinais e sintomas de toxicidade geralmente não foram observados em doses menores que 100 mg/Kg em crianças ou adultos.

No entanto, em alguns casos pode ser necessário tratamento de suporte.

A manifestação de sinais e sintomas de toxicidade foi observada em crianças após a ingestão de 400 mg/Kg ou mais. Em adultos, a dose efeito de resposta é menos clara. A meia vida em superdosagem é 1,5-3 horas.

Sintomas

A maioria dos pacientes que ingeriram quantidades significativas de ibuprofeno manifestaram os sintomas de superdose entre 4 a 6 horas. Os sintomas mais frequentemente reportados de superdose incluem náusea, vômito, dor abdominal, letargia e sonolência. Os efeitos no Sistema Nervoso Central incluem dor de cabeça, zumbido, tontura, convulsão e perda da consciência. Nistagmo, acidose metabólica, hipotermia, efeitos renais, sangramento gastrointestinal, coma, apneia e depressão do SNC e sistema respiratório também foram raramente reportados. Toxicidade cardiovascular, incluindo hipotensão, bradicardia e taquicardia foram reportadas. Nos casos de superdose significante, é possível apresentar insuficiência renal e danos no fígado. Doses excessivas são geralmente bem toleradas quando nenhuma outra medicação foi administrada.

Tratamento

Não há antídoto específico para a superdose de ibuprofeno. Esvaziamento gástrico seguido de medidas de suporte são recomendados se a quantidade ingerida exceder 400 mg/Kg na última hora.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.3841.0033

Farm. Responsável: Tales Vasconcelos de Cortes - CREFBA nº3745

NATULAB LABORATÓRIO SA

Rua H, nº2, Galpão 03 - Urbis II

Santo Antônio de Jesus - Bahia - CEP - 44.574-150

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 10/11/2015.

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



Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bula			
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula:	Verificações (VP/VPFS)	Apresentações relacionadas
13/05/2015	-	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	13/05/2015	-	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	13/05/2015	INDICAÇÕES RESUMIDOS DE EFICÁCIA CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS CONTRAINDICAÇÕES ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POSOLOGIA E MODO DE USAR REAÇÕES ADVERSAS SUPERDOSE	Bulas para o Paciente (VPS)	Embalagem com 50 e 100 frascos plásticos âmbar contendo 100, 120 e 150 ml + capô abrasivo. Suspensão Oral ibuprofeno 20mg
25/11/2015	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	25/11/2015	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	25/11/2015	Apresentação	Bulas para o Paciente (VPS)	IBUPROTRAT Ibuprofeno Suspensão Gotas

010919
EG

J.

(20)

ES

ES

ES

506

MERCK

Euthyrox®

levotiroxina sódica

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

- Comprimidos 25 mcg - Embalagem contendo 50 comprimidos.
- Comprimidos 50 mcg - Embalagem contendo 50 comprimidos.
- Comprimidos 75 mcg - Embalagem contendo 50 comprimidos.
- Comprimidos 88 mcg - Embalagem contendo 50 comprimidos.
- Comprimidos 100 mcg - Embalagem contendo 50 comprimidos.
- Comprimidos 112 mcg - Embalagem contendo 50 comprimidos.
- Comprimidos 125 mcg - Embalagem contendo 50 comprimidos.
- Comprimidos 150 mcg - Embalagem contendo 50 comprimidos.
- Comprimidos 175 mcg - Embalagem contendo 50 comprimidos.
- Comprimidos 200 mcg - Embalagem contendo 50 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

- Euthyrox® 25 mcg: cada comprimido contém 25 mcg de levotiroxina sódica.
 - Euthyrox® 50 mcg: cada comprimido contém 50 mcg de levotiroxina sódica.
 - Euthyrox® 75 mcg: cada comprimido contém 75 mcg de levotiroxina sódica.
 - Euthyrox® 88 mcg: cada comprimido contém 88 mcg de levotiroxina sódica.
 - Euthyrox® 100 mcg: cada comprimido contém 100 mcg de levotiroxina sódica.
 - Euthyrox® 112 mcg: cada comprimido contém 112 mcg de levotiroxina sódica.
 - Euthyrox® 125 mcg: cada comprimido contém 125 mcg de levotiroxina sódica.
 - Euthyrox® 150 mcg: cada comprimido contém 150 mcg de levotiroxina sódica.
 - Euthyrox® 175 mcg: cada comprimido contém 175 mcg de levotiroxina sódica.
 - Euthyrox® 200 mcg: cada comprimido contém 200 mcg de levotiroxina sódica.
- Excipientes:** amido de milho, croscamelose sódica, estearato de magnésio, lactose monoidratada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado à:

- Terapia de reposição ou suplementação hormonal em pacientes com hipotireoidismo de qualquer etiologia (exceto no hipotireoidismo transitório, durante a fase de recuperação de tireoidite subaguda). Nesta categoria incluem-se: cretinismo, mixedema e hipotireoidismo comum em pacientes de qualquer idade (crianças, adultos e idosos) ou fase (por exemplo, gravidez); hipotireoidismo primário resultante de déficit funcional; atrofia primária da tireoide; ablação total ou parcial da glândula tireoide, com ou sem bócio; hipotireoidismo secundário (hipofisário) ou terciário (hipotalâmico).
- Supressão do TSH hipofisário no tratamento ou prevenção dos vários tipos de bócios eutireoidianos, inclusive nódulos tireoidianos, tireoidite linfocítica subaguda ou crônica (tireoidite de Hashimoto) e carcinomas foliculares e papilares, tireotropino-dependentes da tireoide.
- Ao diagnóstico nos testes de supressão, auxiliando no diagnóstico da suspeita de hipotireoidismo leve ou de glândula tireoide autônoma.

MERCK

EUTHYROX®

levotiroxina sódica

Merck S/A

Comprimidos

**25, 50, 75, 88, 100, 112,
125, 150, 175 e 200 mcg**

010920
29

(Handwritten signatures and initials)

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

- Hipotireoidismo

Pediátrico

A terapia de reposição com T4 (levotiroxina) é a escolha mais adequada para a maioria dos pacientes com hipotireoidismo.

Um estudo de coorte retrospectivo (n = 69) em pacientes pediátricos de até 2 anos de idade revelou que a administração inicial variável de levotiroxina, com base na etiologia para hipotireoidismo congênito, rapidamente normalizou os níveis de T4 livre sem a produção de hipertireoidismo iatrogênico persistente (Mathai et al., 2009).

Adulto

A levotiroxina é indicada para reposição ou suplementação em pacientes com hipotireoidismo, incluindo hipotireoidismo congênito, mixedema e hipotireoidismo primário resultante de deficiência funcional, atrofia primária, ausência da glândula tireoide (total ou parcial) ou de efeitos de radiação ou cirurgia com ou sem a presença de bócio; ou com hipotireoidismo secundário (pituitário) e hipotireoidismo terciário (hipotalâmico). Hipotireoidismo medicamentoso, como o subsequente de terapia com iodoeto de potássio (SSKI) ou de terapia com carbonato de lítio, tem respondido adequadamente à descontinuação do agente causador e instituição da terapia com levotiroxina. A levotiroxina é eficaz na substituição da tireoide devido ao seu padrão de pureza, meia-vida longa, pool corpóreo grande, e simulação próxima dos níveis hormonais fisiológicos (Refetoff, 1975b; Stock et al., 1974; Surks et al., 1973b).

A administração diária de levotiroxina 0,05 mg foi eficaz na melhora dos sintomas do hipotireoidismo subclínico em um estudo controlado. O hipotireoidismo subclínico foi definido como níveis normais de tiroxina sérica e tiroxina livre, com níveis elevados de tiroxina sérica. Em pacientes tratados com tiroxina, o intervalo sistólico médio não mudou. No entanto, os intervalos sistólicos se normalizaram em 5 pacientes com os valores basais mais anormais. Os sintomas melhoraram em 8 de 14 pacientes recebendo tiroxina, em comparação a 3 de 12 pacientes recebendo placebo (Cooper et al., 1984).

- Hipotireoidismo congênito

Pediátrico

Um estudo de coorte retrospectivo (n = 69) em pacientes pediátricos de até 2 anos de idade revelou que a administração inicial variável de levotiroxina, com base na etiologia para hipotireoidismo congênito, rapidamente normalizou os níveis de levotiroxina livre (T4) sem a produção de hipertireoidismo iatrogênico persistente. A levotiroxina suspensão 15 mcg/mL foi administrada a pacientes com atireose (n = 17) que receberam dose de 15 mcg/kg/dia, a pacientes com ectopia (n = 35) que receberam dose de 12 mcg/kg/dia, e a pacientes com dismorfogênese (n = 17) que receberam dose de 10 mcg/kg/dia. Testes frequentes de função da tireoide foram conduzidos semanalmente por 4 semanas, em seguida em 6 semanas, e mensalmente até 24 meses de idade e, por conseguinte, a cada 3 meses. Foram feitos ajustes da dose de levotiroxina para manter o T4 livre dentro da metade superior dos valores normais. Após o controle da etiologia e do nível inicial de T4 livre, uma dose inicial mais alta foi significativamente associada ao aumento da média do nível de T4 livre nas semanas 1 e 2 (p = 0,009). Uma correlação entre os níveis de T4 livre e dose entre as etiologias não foi significativamente diferente inicialmente (p = 0,6). Após 2 anos, no entanto, a dose foi significativamente associada à etiologia (p = 0,006) com atireose requerendo doses iniciais maiores, as quais rapidamente foram diminuídas ao longo do tempo. Duas semanas após o início da terapia, uma maioria de pacientes apresentou normalização do TSH (menos ou igual a 8 milhões de unidades internacionais/litro). 2,6% ao final da primeira semana, 72% ao final da

segunda semana, 92% na terceira semana, e 96% na quarta semana. O tempo de normalização do TSH não foi correlacionado à etiologia. Nas primeiras 6 semanas de terapia, foram necessários 77 ajustes de dose, com a maioria sendo reduções (n = 63) e ocorrendo entre as 2 primeiras semanas; 49% dos pacientes precisaram de um, 24% precisaram de dois, e 6% precisaram de três ajustes de dose. O número de mudança de doses não estava correlacionado à etiologia. Dados de dois anos mostraram que, exceto por 2 pacientes nãoaderentes, todos apresentaram níveis normais de T4 livre. Em 65% dos pacientes, os níveis transitórios de TSH foram maiores de 8 milhões de unidades internacionais/litro (mIU/L) e 84% apresentaram níveis de TSH maiores de 5 mIU/L, ocasionalmente durante os primeiros dois anos. Durante as primeiras 4 semanas de terapia, foi observado hipertireoidismo em 28% dos pacientes (dismorfogênese em 12% e atireose em 35%). Em duas semanas, os níveis elevados de T4 voltaram ao normal em todos os pacientes, e em uma semana em 58% dos pacientes (Mathai et al., 2008).

- Supressão do TSH hipofisiário

Indicado para tratamento ou prevenção de bócios eutireoideais, nódulos da tireoide subagudos ou tireoidite linfocítica crônica (tireoidite de Hashimoto), bócio multinodular, adjuvante à cirurgia e radiiodoterapia no tratamento de câncer de tireoide bem diferenciado tireotrópico-dependente.

Existe evidência conflitante no uso de levotiroxina no tratamento de nódulos únicos da tireoide.

Adulto

A supressão da tireoide com levotiroxina (L-tiroxina) e imagem com tecnécio 99m (99mTc) foi eficaz para o reconhecimento do tecido tireoidiano autônomo, apresentando vantagens de conveniência para o paciente e uma imagem melhor em comparação ao primeiro teste de supressão de tri-iodotironina (T3) usando 131I-iodeto para a imagem. Em sujeitos de pesquisa controlados (n = 15), a captação de tecnécio 99mTc (10 mCi) foi reduzida para uma média de 76% após 10 dias da administração de L-tiroxina 2 mcg/kg/dia. Entre 20 sujeitos de pesquisa com doença tireoidiana, aqueles com tecido tireoidiano autônomo (pacientes com doença de Graves, bócio difuso tóxico não autoimune, ou nódulos autônomos funcionais) não mostraram redução significativa na captação. Efeitos colaterais não foram relatados pelos pacientes. Pacientes recebendo medicamentos antitireoide não precisaram descontinuí-los para esse teste. A meia-vida física curta de 99mTc (6 horas) e a curta permanência de 99mTc na glândula tireoide fornecem uma dose baixa de radiação para a tireoide e permite estudos em curtos intervalos de tempo (Ramos et al., 2000).

Em um estudo randomizado, cruzado, e controlado por placebo, a levotiroxina diminuiu significativamente o volume de nódulos de tireoide. Foram randomizados em 4 braços de tratamento 49 pacientes com um único nódulo palpável. O grupo 1 recebeu placebo por 1 ano, trocando em seguida para tratamento de um ano com levotiroxina para supressão de grau elevado de hormônio estimulante da tireoide (TSH). O TSH foi suprimido para menos ou igual a 0,1 milhúndades por mililitro (mL), com doses médias de 3,2 mcg/kg/dia de levotiroxina. O grupo 2 inicialmente recebeu levotiroxina para supressão de nível elevado de TSH e foi cruzado com placebo no segundo ano. O grupo 3 iniciou o estudo recebendo placebo e alterou para levotiroxina para supressão de nível baixo de TSH, e o grupo 4 iniciou com levotiroxina para supressão de nível baixo de TSH e alterou para placebo. Grupos de supressão de nível baixo de TSH foram suprimidos com 0,4 a 0,6 milhúndades/mL com doses médias de 1,4 mcg/kg/dia de levotiroxina. Nove pacientes foram excluídos da análise de dados devido a não-aderência ou inadequação à supressão do TSH. No grupo 1 (n = 9) e grupo 2 (n = 11), 12 meses de supressão de nível alto com levotiroxina resultaram em uma diminuição significativa do volume de nódulo, de 1,79 mL (p abaixo de 0,01) e 1,67 (p abaixo de 0,001) respectivamente. Nos grupos 3 (n = 10) e 4 (n = 10), 12 meses de supressão de nível baixo com levotiroxina resultaram em

010921
9

uma diminuição do volume de nódulo de 1,39 mL (p abaixo de 0,05) e de 1,37 (p abaixo de 0,01). No seguimento do tratamento com levotiroxina, foi observada uma redução de mais de 50% do nódulo em 37,5% dos pacientes com supressão de nível alto de TSH e em 41,6% dos pacientes com supressão de nível baixo de TSH. As diferenças entre os grupos não foram significativas (p = NS). A levotiroxina foi bem tolerada. No entanto, 4 pacientes dos grupos de supressão de nível alto de TSH desenvolveram sintomas e sinais de hipertireoidismo durante a metade do tratamento de estudo. Os autores recomendam o uso de dose baixa de levotiroxina para diminuir a possibilidade de desenvolvimento de toxicidade da levotiroxina (Koc et al, 2002).

A levotiroxina reduziu o volume dos nódulos únicos da tireoide em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Os pacientes foram seguidos por 18 meses e receberam prescrição de levotiroxina para manter os níveis de hormônio estimulante da tireoide (TSH) abaixo de 0,3 mUI/litro (n = 64) ou placebo (n = 59). Ao final de 18 meses, o volume do nódulo diminuiu uma média de 0,36 mililitros (mL) +/- 1,71 mL no grupo, enquanto o grupo de placebo mostrou um aumento médio de 0,62 mL +/- 3,67 mL (p = 0,01). Pacientes que apresentaram uma diminuição de mais de 50% do volume do nódulo, foram classificados como "responsivos". Dezesete dos 64 pacientes no braço de tratamento e 10 dos 59 pacientes recebendo placebo foram considerados "responsivos" (p = 0,04) (Wémeau et al, 2002).

A levotiroxina isolada ou em combinação com iodato foi tão eficaz quanto iodato isolado para o tratamento de bócio endêmico. Em um modo randomizado, 166 pacientes receberam levotiroxina 150 mcg/dia e iodo 400 mcg/dia, ou uma combinação de levotiroxina 75 mcg/dia e iodo 200 mcg/dia, por 8 meses. Uma diminuição comparável e significativa no tamanho do bócio aconteceu em todos os grupos (Hintze et al, 1989).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Maittal S, et al. A novel therapeutic paradigm to treat congenital hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 2008 Jul;69(1):142-7.
- Refetoff S. Thyroid hormone therapy. Med Clin North Am. 1975 Sep;59(5):1147-62.
- Stock JM, et al. Replacement dosage of L-thyroxine in hypothyroidism. A re-evaluation. N Engl J Med. 1974 Mar 7;290(10):529-33.
- Surks MI, et al. A new radioimmunoassay for plasma L-triiodothyronine: measurements in thyroid disease and in patients maintained on hormonal replacement. J Clin Invest. 1972 Dec;51(12):3104-13.
- Cooper DS, et al. L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 1984 Jul;101(1):18-24.
- Ramos CD, et al. Thyroid suppression test with L-thyroxine and [99mTc] pertechnetate. Clin Endocrinol (Oxf). 2000 Apr;52(4):471-7.
- Koc M, et al. Effect of low- and high-dose levotiroxine on thyroid nodule volume: a crossover placebo-controlled trial. Clin Endocrinol (Oxf). 2002 Nov;57(5):621-8.
- Hintze G, et al. Treatment of endemic goitre due to iodine deficiency with iodine, levotiroxine or both: results of a multicentre trial. Eur J Clin Invest. 1989 Dec;19(6):527-34.
- Wémeau JL, et al. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levotiroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Nov;87(11):4928-34.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Os hormônios tireoidianos maiores são a levotiroxina (T4) e a tri-iodotironina (T3). As quantidades de levotiroxina liberadas na circulação por uma glândula tireoide funcionante são reguladas pela quantidade de tireotropina (TSH) secretada pela parte anterior da glândula

hipofise. A síntese de TSH é por sua vez regulada tanto pelos níveis de levotiroxina e tri-iodotironina circulantes como pelo hormônio de liberação da tireotropina (TRH), secretado pelo hipotálamo. O reconhecimento desse sistema complexo de resposta (feedback) é muito importante para o diagnóstico e o tratamento da disfunção tireoidiana.

A absorção da levotiroxina é variável, girando em torno de 50% a 80% das doses administradas. Esta variação de absorção é dependente de vários fatores, tais como: veículos utilizados em sua preparação, conteúdo intestinal, flora intestinal e fatores dietéticos.

Mais de 99% dos hormônios circulantes estão ligados às proteínas séricas, incluindo a globulina (TBG), pré-albumina (TBPA) e albumina (TBA), cuja capacidade e afinidade variam de acordo com os hormônios. A levotiroxina apresenta uma afinidade maior de ligação que a tri-iodotironina, tanto ao nível da circulação, como a nível celular, o que explica o seu maior tempo de ação. A meia-vida da levotiroxina (T4) no plasma normal é de 6 a 7 dias. Essa meia-vida diminui no hipertireoidismo e aumenta no hipotireoidismo. A deiodinação da levotiroxina ocorre em vários locais como o fígado, rins e outros tecidos. O hormônio conjugado sob a forma de glucuronatos ou sulfatos é encontrado na bile e intestino, onde se completa o ciclo entero-hepático. Diariamente, cerca de 70% de levotiroxina (T4) metabolizada é deiodinada.

O principal efeito dos hormônios tireoidianos exógenos é o aumento do índice metabólico dos tecidos. Os hormônios tireoidianos também estão relacionados com o crescimento e diferenciação dos tecidos. Nos jovens em estado de deficiência, existe um atraso de crescimento e uma imaturação esquelética, e em outros sistemas ocorre principalmente uma falha de ossificação das epífises e do desenvolvimento do sistema nervoso central.

Assim, a administração do Euthyrox[®] produz:

- aumento do consumo tissular de oxigênio;
- aumento do metabolismo basal;
- aumento do ritmo cardíaco.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Euthyrox[®] está contraindicado em casos de: hipersensibilidade aos componentes da fórmula, infarto do miocárdio recente, tireotoxicose não tratada, insuficiência suprarrenal descompensada e hipertireoidismo não tratado.

Não há contra-indicação relativa a faixas etárias.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

A levotiroxina deve ser usada com extremo cuidado em pacientes com distúrbios cardiovasculares, incluindo angina pectoris, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e hipertensão; se necessário, devem ser utilizadas doses iniciais menores, aumentos pequenos de dose e intervalos maiores entre os aumentos de dose.

A terapia de reposição da tireoide pode precipitar uma crise suprarrenal aguda em pacientes com insuficiência suprarrenal ou insuficiência pituitária sem o adequado amparo de corticosteroides.

Em neonatos prematuros com peso baixo, o início da terapia com levotiroxina deve ser realizado com extrema cautela, pois pode ocorrer colapso circulatório devido a imaturidade da função suprarrenal (vide item "Reações adversas").

Efeitos sobre a densidade mineral óssea: o uso de levotiroxina pode estar associado a risco de perda óssea, com consequente desenvolvimento de osteoporose e de fraturas. Este risco foi

010922
cg

observado em alguns estudos em mulheres na pós-menopausa, usando doses supressivas de TSH após carcinoma diferenciado de tireoide.

PRECAUÇÕES

A levotiroxina deve ser introduzida muito gradualmente em pacientes idosos e naqueles com hipotireoidismo de longa data a fim de evitar qualquer aumento repentino das necessidades metabólicas.

Hormônios da tireoide não devem ser usados para a redução de peso. Em pacientes eutireoides, as dosagens normais não são eficazes para a perda de peso, dosagens maiores podem produzir manifestações graves ou até mesmo ameaçadoras, especialmente se administradas com outros cuidados específicos para redução de peso.

São necessários cuidados adicionais quando a levotiroxina é administrada a pacientes com diabetes mellitus ou com diabetes insipidus.

A posologia deve ser adaptada de acordo com os testes da função tireoidiana (TSH +/- L-T4). A monitoração dos pacientes deve ser realizada de acordo com sintomas clínicos, assim como com os testes da função da tireoide.

É necessário monitorar os pacientes recebendo administração concomitante de levotiroxina e medicamentos que podem afetar a função da tireoide (tais como amiodarona, inibidores da tirosina quinase, salicilatos e furosemida em altas doses) (vide item "Interações medicamentosas").

Durante a terapia com levotiroxina em mulheres pós-menopausadas com risco aumentado de osteoporose, a dosagem de levotiroxina sódica deve ser ajustada para o nível eficaz mais baixo possível (vide item "Reações adversas").

Gravidez e lactação

Gravidez

A levotiroxina não atravessa prontamente a barreira placentária e seu uso na prática médica não mostrou efeitos adversos ao feto. **A manutenção dos níveis dos hormônios tireoidianos dentro da faixa normal é vital para as gestantes assegurarem a saúde materna e do feto.** Assim, o tratamento com a levotiroxina não precisa ser modificado durante a gravidez. Tanto os níveis de TSH quanto os do hormônio tireoidiano devem ser monitorados periodicamente e, se necessário, o tratamento deve ser ajustado.

Durante a gestação, a levotiroxina sódica é contraindicada como tratamento adjuvante do hipertireoidismo tratado com medicamentos antitireoide. A ingestão adicional de levotiroxina pode aumentar nas dosagens requeridas de medicamentos antitireoide. Os medicamentos antitireoide, diferentemente da levotiroxina, atravessam a barreira placentária nas dosagens eficazes, o que pode resultar em hipotireoidismo no feto. Assim, o hipertireoidismo durante a gravidez deve ser tratado com baixas dosagens de um único agente antitireoidiano.

Lactação

Uma mínima quantidade de levotiroxina é excretada pelo leite materno e a lactação não necessita ser descontinuada durante o tratamento.

Categoria de risco na gravidez: A. Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas
Não há indicação de que a levotiroxina possa prejudicar a habilidade de dirigir ou conduzir máquinas.

Outras precauções

Euthyrox[®] contém lactose; portanto, seu uso não é recomendado em pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-medicamento

Efeitos de Euthyrox[®] sobre outros medicamentos:

Aplicável para todas as vias de administração:

- **Anticoagulantes orais (por exemplo, dicumarol e varfarina): os hormônios tireoidianos aumentam os efeitos dos anticoagulantes orais.** Pacientes em terapia com anticoagulantes ainda requerem monitoração cuidadosa quando o tratamento com agentes tireoidianos inicia-se ou é alterado conforme a necessidade de ajuste da dosagem do anticoagulante oral (redução da dose).
- Antidiabéticos orais e insulina: o uso de levotiroxina pode levar a um aumento da glicemia, e em pacientes diabéticos, pode ser necessário ajuste de dose dos antidiabéticos orais ou da insulina. Esse efeito ocorre porque os hormônios tireoidianos ajudam a regular a sensibilidade hepática à insulina, que é importante para a inibição da gliconeogênese hepática.

Efeitos de outros medicamentos sobre Euthyrox[®]:

Aplicável ao uso concomitante de medicamentos para qualquer via de administração:

- Medicamentos indutores enzimáticos tais como rifampicina, carbamazepina ou fenitoína, barbitúricos-aumentam o metabolismo tireoidiano resultando em redução das concentrações séricas plasmáticas dos hormônios tireoidianos. Assim, os pacientes em terapia de reposição dos hormônios da tireoide devem necessitar de aumento nas dosagens se essas drogas forem administradas concomitantemente.
- **A amiodarona inibe a conversão periférica da levotiroxina T4 para T3 resultando em redução da concentração sérica de T3 e aumento do nível de TSH sérico.**
- **Glicocorticóides, propiltiouracil e beta-simpatolíticos (especialmente propranolol) inibem a conversão periférica de levotiroxina (T4) para T3 e pode levar à redução da concentração sérica de T3.**
- **Inibidores da protease: houve relatos de perda de efeito terapêutico da levotiroxina quando usada concomitantemente com lopinavir/ritonavir.** Portanto, os sintomas clínicos, bem como testes de função da tireoide deverão ser cuidadosamente monitorados em pacientes em tratamento com levotiroxina e lopinavir/ritonavir concomitantemente.
- **Inibidores da tirosina quinase tais como imatinibe, sunitinibe ou sorafenibe podem reduzir a eficácia da levotiroxina.** Portanto, os sintomas clínicos assim como a função da tireoide devem ser cuidadosamente monitorados em pacientes recebendo levotiroxina e inibidores da tirosina quinase concomitantemente. Pode ser necessário ajustar a dose da levotiroxina.
- **Estrógenos, por exemplo contraceptivos orais aumentam a ligação da tiroxina, levando a erros de diagnósticos e tratamentos.**
- Salicilatos: doses maiores que 2g/dia podem inibir a ligação de T4 e de T3 à Globulina Ligadora de Tiroxina (TBG). O efeito inicial é um aumento nos níveis dos hormônios tireoidianos, seguido de um decréscimo dos seus níveis totais. Estudos descrevem que, quando em níveis terapêuticos, os salicilatos podem causar uma redução dos níveis de T4 total e de T4 livre na ordem de 20 - 30%.

010923
99

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

Furosemida: dose alta de furosemida (> 80 mg), por via intravenosa, associada a alterações na função renal e da concentração sérica de albumina pode alterar a ligação de T4 e T3 na TBG (globulina ligadora de tiroxina) e promover um aumento transitório de T4 livre e redução do T4 total. Esse efeito não é observado nas doses usuais utilizadas em pacientes hipertensos ou com insuficiência cardíaca.

Clofibrato: estudos em modelos animais sugerem que o clofibrato pode atuar como um indutor enzimático microsomal alterando o metabolismo dos hormônios tireóideos pelo aumento da glicoronidação da tiroxina com consequente redução dos níveis de T4 e de T3 livre, através da modificação na expressão do RNAm das proteínas ligadoras da tiroxina (TBG).

Antidiabéticos: a levotiroxina pode reduzir o efeito hipoglicêmico dos agentes antidiabéticos orais, tais como metformina, glibenclâmida e glibenclâmida, bem como da insulina. É recomendada a monitorização dos níveis de glicose no sangue, especialmente quando a terapia hormonal da tireóide for iniciada ou interrompida, e se necessário, a dosagem do antidiabético deve ser ajustada.

Meios de contraste iodados: alguns meios de contraste iodados (ácido iopanoico, ipodato de sódio e algumas preparações intravenosas contendo iodo) podem interferir temporariamente (aproximadamente durante 10 a 14 dias, tempo de excreção dos contrastes) na atividade das deiodinases com consequente interferência na função tireóidea. Neste período pode haver liberação de iodo em quantidade (14 a 175 mg de iodo) capaz de reduzir a secreção dos hormônios tireóideos e causar hipotireoidismo.

Medicamentos administrados por via oral que podem reduzir a absorção da levotiroxina (T4):

- Resinas de troca iônica tais como colestiramina, sevelamer ou sulfato cálcico de poliestireno e sais de sódio: há redução da absorção da levotiroxina ingerida devido à ligação aos hormônios tireóideos no trato gastrointestinal. Assim, deve-se separar a administração de resinas de troca iônica da administração da levotiroxina tanto quanto possível.

- Sequestrante de ácido biliar: colesvelam liga-se à levotiroxina e reduz a sua absorção no trato gastrointestinal. Não foi observada interação quando a levotiroxina foi administrada por pelo menos 4 horas antes de colesvelam. Desta forma, a levotiroxina deve ser administrada por no mínimo 4 horas antes de colesvelam.

- Medicamentos para o trato gastrointestinal tais como sucralfato, antiácidos e carbonato de cálcio: ocorre redução da absorção de levotiroxina no trato gastrointestinal. Assim, deve-se separar a administração de medicamentos para o trato gastrointestinal da administração da levotiroxina tanto quanto possível.

- Sais de ferro: o sulfato ferroso reduz a absorção da levotiroxina do trato gastrointestinal. Assim, deve-se separar a administração de sais de ferro da administração da levotiroxina tanto quanto possível.

Medicamento-alimento

Soja: em recém-nascidos sob dieta com soja e tratados com levotiroxina para hipotireoidismo congênito, foi relatado um aumento no nível de TSH. Excepcionalmente, doses excessivas de levotiroxina podem ser necessárias para atingir níveis séricos normais de T4 e TSH. Durante e após a dieta com soja, é necessário uma monitorização dos níveis de T4 e TSH no sangue, com possível ajuste de dose.

Os alimentos podem interferir com a absorção da levotiroxina. Assim recomenda-se a administração de Euthyrox® com estômago vazio (1 hora antes ou 2 horas após o café da manhã ou ingestão de alimento), a fim de aumentar sua absorção.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Euthyrox® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

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

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

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

Características do medicamento:

Os comprimidos de Euthyrox® são redondos, quase brancos, planos em ambos as faces, com um sulco em ambos as faces, e com a inscrição correspondente à cada concentração (EM25; EM50; EM75; EM88; EM100; EM112; EM125; EM150; EM175; EM200) em uma das faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As doses administradas de Euthyrox® variam de acordo com o grau de hipotireoidismo, a idade do paciente e a tolerabilidade individual. A fim de se adaptar a posologia, é recomendável antes de iniciar o tratamento efetuar as dosagens radioimunológicas do (T3), (T4) e do TSH.

Os comprimidos devem ser administrados com líquido, por via oral.

Uso adulto

- **Hipotireoidismo:** Euthyrox® deve ser administrado em doses baixas (50 mcg/dia) que serão aumentadas de acordo com as condições cardiovasculares do paciente.

Dose inicial: 50 mcg/dia, aumentando-se 25 mcg a cada 2 ou 3 semanas até que o efeito desejado seja alcançado. Em pacientes com hipotireoidismo de longa data, particularmente com suspeita de alterações cardiovasculares, a dose inicial deverá ser ainda mais baixa (25 mcg/dia).

Manutenção: recomenda-se 75 a 125 mcg diários sendo que alguns pacientes, com má absorção, podem necessitar de até 200 mcg/dia. A maioria dos pacientes não exige doses superiores a 150mcg/dia. A falta de resposta às doses de 200 mcg/dia sugere má absorção, não obediência ao tratamento ou erro diagnóstico.

- **Supressão do TSH (câncer de tireóide) / nódulos / bócio eutireoidianos em adultos:** dose supressiva média de levotiroxina (T4): 2,6 mcg/kg/dia, durante 7 a 10 dias. Essa dose geralmente é suficiente para obter normalização dos níveis séricos de T3 e T4 e falta de resposta à ação do TSH. A levotiroxina sódica deve ser empregada com cautela em pacientes com suspeita de glândula tireóide autônoma, considerando que a ação dos hormônios exógenos pode somar-se aos hormônios de fonte endógena.

Uso pediátrico

No recém-nascido, a posologia inicial deverá ser de 5 a 6 mcg/kg/dia em função da dosagem dos hormônios circulantes. Na criança a posologia deve ser estabelecida em função dos resultados das dosagens hormonais e em geral é de 3 mcg/kg/dia.

Os comprimidos de Euthyrox® devem ser ingeridos com estômago vazio (1 hora antes ou 2 horas após o café da manhã ou ingestão de alimento), a fim de aumentar sua absorção.

Para as crianças com dificuldades de ingerir os comprimidos, estes devem ser triturados e dissolvidos em pequena quantidade de água. Esta suspensão pode ser administrada em colher ou conta-gotas. Os comprimidos triturados podem também ser administrados com picuquias

010924
59

quantidades de alimentos (cereais, sucos, etc.). Esta suspensão preparada não pode ser guardada para uso posterior.

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

Pacientes idosos

No idoso, a integridade do sistema cardiovascular pode estar comprometida. Por isso, neste paciente a terapia com Euthyrox[®] deve ser iniciada com doses baixas, como por exemplo: 25-50 mcg/dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10)

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10)

Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100)

Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000)

Reação muito rara (≤ 1/10.000)

Reação com frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Em geral, as reações adversas da levotiroxina estão associadas a uma dosagem excessiva e correspondem aos sintomas do hipertireoidismo.

Desordens cardíacas

Muito comum: palpitações;

Comum: taquicardia;

Frequência desconhecida: arritmias cardíacas.

Desordens da pele e subcutânea

Frequência desconhecida: rash, urticária e sudorese.

Desordens psiquiátricas

Muito comum: insônia.

Comum: nervosismo.

Frequência desconhecida: excitabilidade.

Desordens musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequência desconhecida: fraqueza muscular e câibras, osteoporose em doses supressivas de levotiroxina, especialmente em mulheres pós-menopáusicas, principalmente quando tratado por um longo período.

Desordens vasculares

Frequência desconhecida: fogachos, colapso circulatório em neonatos prematuros de baixo peso (vide item "Advertências e precauções").

Desordens do sistema reprodutivo e da mama

Frequência desconhecida: irregularidades menstruais.

Desordens gastrointestinais

Frequência desconhecida: diarreia e vômito.

Investigações

Frequência desconhecida: perda de peso.

Desordens do sistema nervoso

Muito comum: dor de cabeça.

Frequência desconhecida: tremores, hipertensão intracraniana benigna particularmente em crianças.

Desordens gerais e alterações no local de administração

Frequência desconhecida: intolerância ao calor, febre.

Desordens endócrinas

Comum: hipertireoidismo.

Tais efeitos geralmente desaparecem com a redução da dosagem ou suspensão temporária do tratamento.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas:

Foi relatada **tempestade tireoidiana** após a intoxicação maciça ou crônica, podem ocorrer também convulsões, **arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca, coma e morte**.

Conduta:

Em superdoses agudas, a absorção gastrointestinal pode ser reduzida por carvão ativo. O tratamento frequentemente é sintomático e suporte: betabloqueadores podem ser úteis no controle dos sintomas de hiperatividade simpatomimética. Em casos de superdosagem com altas quantidades, a plasmáfereza deve ser considerada.

A superdose com levotiroxina requer um acompanhamento por um período mais extenso, uma vez que os sintomas podem ser prorrogados por até 6 dias, devido a conversão periférica gradual da levotiroxina em tri-iodotironina.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

M.S. 1.0089.0202

Farmacêutico Responsável: Alexandre Canellas de Souza CRF-RJ nº 23277

Importado e embalado por: **MERCK S.A.**

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro - RJ - CEP 22710-571

Indústria Brasileira

010925
eg

(M) [assinatura] [assinatura] [assinatura]

Fabricado por: Merck KGaA, Darmstadt – Alemanha
 ou
 Merck, S.A. de C.V.
 Naucalpan de Juárez – México



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 06/09/2017.

EUTHYROX® - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão etéutica				Dados da publicação que altera bula				Dados das alterações de bula			
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Item de bula	Verões (VP/VS)	Apresentações relacionadas		
23/02/2018	10450-SIMILAR - Notificação de Alteração de Bula - RDC 601/2	23/02/2018	10450-SIMILAR - Notificação de Alteração de Bula - RDC 601/2	Não se aplica	VP: Quando não deve usar este medicamento? O que deve ser considerado ao usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode causar? O que fazer se algum sintoma adverso ocorrer durante o uso que a indicadora de medicamento? Respostas a perguntas frequentes e reações adversas. Bula padrão publicada no Diário Eletrônico da Anvisa em 06/09/2017.	VP/VS	Comprimidos 75 mg, 85 mg, 100 mg, 112 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg				
26/05/2017	10450-SIMILAR - Notificação de Alteração de Bula - RDC 601/2	26/05/2017	10450-SIMILAR - Notificação de Alteração de Bula - RDC 601/2	Não se aplica	VP & VPS: Inclusão da nova EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO SIMILAR REFERENCIAL	VP/VS	Comprimidos 75 mg, 85 mg, 100 mg, 112 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg				
29/05/2017	10755-SIMILAR - Notificação de Alteração de Bula para adequação à farmacobiologia	29/05/2017	10755-SIMILAR - Notificação de Alteração de Bula para adequação à farmacobiologia	Não se aplica	VP: O que deve ser considerado ao usar este medicamento? Quais os males que este medicamento causa? O que fazer se algum sintoma adverso ocorrer durante o uso que a indicadora de medicamento? Respostas a perguntas frequentes e reações adversas. Bula padrão publicada no Diário Eletrônico da Anvisa em 18/05/2016.	VP/VS	Comprimidos 25 mg, 50 mg, 75 mg, 85 mg, 100 mg, 112 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg				
12/07/2016	10450-SIMILAR - Notificação de Alteração de Título de Bula - RDC 601/2	12/07/2016	10450-SIMILAR - Notificação de Alteração de Título de Bula - RDC 601/2	Não se aplica	VP & VPS: Cientes legais (Farm. Resp.)	VP/VS	Comprimidos 25 mg, 50 mg, 75 mg, 85 mg, 100 mg, 112 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg				

010926
 89

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

EUTHYROX® - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bula			
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Nome da bula	Verbetes (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/10/2015	093862/15-9	10450 - SIMILAR - Alteração de Texto de Bula - RDC 6012	28/10/2015	093862/15-9	10450 - SIMILAR - Alteração de Texto de Bula - RDC 6012	Não se aplica	VP: O que são tabaco antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento causa? VPS: Precauções e Advertências / Interações medicamentosas / (Conforme bula padrão, publicada no bulário eletrônico de Anvisa em 03/09/2015).	VP/VPS	Comprimidos 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg
10/07/2015	0609743/15-0	10450 - SIMILAR - Alteração de Texto de Bula - RDC 6012	10/07/2015	0609743/15-0	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 6012	Não se aplica	VP: Advertências e Precauções / Interações medicamentosas / (Conforme bula padrão, publicada no bulário eletrônico de Anvisa em 03/09/2015).	VP/VPS	Comprimidos 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg
17/09/2014	048142/14-6	10450 - SIMILAR - Alteração de Texto de Bula - RDC 6012	17/09/2014	048142/14-6	10450 - SIMILAR - Alteração de Texto de Bula - RDC 6012	Não se aplica	Dizeres ligats (farm. Resp.) / Advertências e Precauções / (Conforme bula padrão, publicada no bulário eletrônico de Anvisa em 03/09/2014).	VP/VPS	Comprimidos 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg
17/12/2013	109427/13-3	10457 - SIMILAR - Inclusão inicial de Texto de Bula - RDC 6012	17/12/2013	109427/13-3	10457 - SIMILAR - Inclusão inicial de Texto de Bula - RDC 6012	Não se aplica	(Versão inicial) / Análise de risco / (Conforme bula padrão, publicada no bulário eletrônico de Anvisa em 30/09/2013).	VP/VPS	Comprimidos 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg

507

levotiroxina sódica

Medicamento genérico Lei n.º 9.787, de 1999

MERCK

APRESENTAÇÕES

- Comprimidos 25 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
- Comprimidos 50 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
- Comprimidos 75 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
- Comprimidos 88 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
- Comprimidos 100 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
- Comprimidos 112 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
- Comprimidos 125 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
- Comprimidos 150 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
- Comprimidos 175 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
- Comprimidos 200 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

- Levotiroxina sódica 25 mcg: cada comprimido contém 25 mcg de levotiroxina sódica.
 - Levotiroxina sódica 50 mcg: cada comprimido contém 50 mcg de levotiroxina sódica.
 - Levotiroxina sódica 75 mcg: cada comprimido contém 75 mcg de levotiroxina sódica.
 - Levotiroxina sódica 88 mcg: cada comprimido contém 88 mcg de levotiroxina sódica.
 - Levotiroxina sódica 100 mcg: cada comprimido contém 100 mcg de levotiroxina sódica.
 - Levotiroxina sódica 112 mcg: cada comprimido contém 112 mcg de levotiroxina sódica.
 - Levotiroxina sódica 125 mcg: cada comprimido contém 125 mcg de levotiroxina sódica.
 - Levotiroxina sódica 150 mcg: cada comprimido contém 150 mcg de levotiroxina sódica.
 - Levotiroxina sódica 175 mcg: cada comprimido contém 175 mcg de levotiroxina sódica.
 - Levotiroxina sódica 200 mcg: cada comprimido contém 200 mcg de levotiroxina sódica.
- Excipientes: amido de milho, croscamelose sódica, estearato de magnésio, gelatina, lactose monoidratada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado à:

- Terapia de reposição ou suplementação hormonal em pacientes com hipotireoidismo de qualquer etiologia (exceto no hipotireoidismo transitório, durante a fase de recuperação de tireoidite subaguda). Nesta categoria incluem-se: cretinismo, mixedema e hipotireoidismo comum em pacientes de qualquer idade (crianças, adultos e idosos) ou fase (por exemplo, gravidez); hipotireoidismo primário resultante de déficit funcional; atrofia primária da tireoide; ablação total ou parcial da glândula tireoide, com ou sem bócio; hipotireoidismo secundário (hipofisário) ou terciário (hipotalâmico).
- Supressão do TSH hipofisário no tratamento ou prevenção dos vários tipos de bócios eutireoidianos, inclusive nódulos tireoidianos, tireoidite linfocítica subaguda ou crônica (tireoidite de Hashimoto) e carcinomas foliculares e papilares, tireotropino-dependentes da tireoide.
- Ao diagnóstico nos testes de supressão, auxiliando no diagnóstico da suspeita de hipertireoidismo leve ou de glândula tireoide autônoma.

010928
B

MERCK

levotiroxina sódica

Merck S/A

Comprimidos

25, 50, 75, 88, 100, 112,
125, 150, 175 e 200 mcg

J.
gl
①

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

- Hipotireoidismo

Pediátrico

A terapia de reposição com T4 (levotiroxina) é a escolha mais adequada para a maioria dos pacientes com hipotireoidismo.

Um estudo de coorte retrospectivo (n = 69) em pacientes pediátricos de até 2 anos de idade revelou que a administração inicial variável de levotiroxina, com base na etiologia para hipotireoidismo congênito, rapidamente normalizou os níveis de T4 livre sem a produção de hipertireoidismo iatrogênico persistente (Mathai et al., 2009).

Adulto

Levotiroxina é indicada para reposição ou suplementação em pacientes com hipotireoidismo, incluindo hipotireoidismo congênito, mixedema e hipotireoidismo primário resultante de deficiência funcional, atrofia primária, ausência da glândula tireoide (total ou parcial) ou de efeitos de radiação ou cirurgia com ou sem a presença de bócio; ou com hipotireoidismo secundário (pituitário) e hipotireoidismo terciário (hipotalâmico). Hipotireoidismo medicamentoso, como o subsequente de terapia com iodeto de potássio (SSKI) ou de terapia com carbonato de lítio, tem respondido adequadamente à descontinuação do agente causador e instituição da terapia com levotiroxina. Levotiroxina é eficaz na substituição da tireoide devido ao seu padrão de pureza, meia-vida longa, pool corpóreo grande, e simulação próxima dos níveis hormonais fisiológicos (Refetoff, 1975b; Stock et al., 1974; Surks et al., 1973b).

A administração diária de levotiroxina 0,05 mg foi eficaz na melhora dos sintomas do hipotireoidismo subclínico em um estudo controlado. O hipotireoidismo subclínico foi definido como níveis normais de tiroxina sérica e tiroxina livre, com níveis elevados de tiroxina sérica. Em pacientes tratados com tiroxina, o intervalo sistólico médio não mudou. No entanto, os intervalos sistólicos se normalizaram em 5 pacientes com os valores basais mais anormais. Os sintomas melhoraram em 8 de 14 pacientes recebendo tiroxina, em comparação a 3 de 12 pacientes recebendo placebo (Cooper et al., 1984).

- Hipotireoidismo congênito

Pediátrico

Um estudo de coorte retrospectivo (n = 69) em pacientes pediátricos de até 2 anos de idade revelou que a administração inicial variável de levotiroxina, com base na etiologia para hipotireoidismo congênito, rapidamente normalizou os níveis de levotiroxina livre (T4) sem a produção de hipertireoidismo iatrogênico persistente. Levotiroxina suspensão 15 mcg/mL foi administrada a pacientes com atireose (n = 17) que receberam dose de 15 mcg/kg/dia, a pacientes com ectopia (n = 35) que receberam dose de 12 mcg/kg/dia, e a pacientes com dismorfogênese (n = 17) que receberam dose de 10 mcg/kg/dia. Testes frequentes de função da tireoide foram conduzidos semanalmente por 4 semanas, em seguida em 6 semanas, e mensalmente até 24 meses de idade e, por conseguinte, a cada 3 meses. Foram feitos ajustes da dose de levotiroxina para manter o T4 livre dentro da metade superior dos valores normais. Após o controle da etiologia e do nível inicial de T4 livre, uma dose inicial mais alta foi significativamente associada ao aumento da média do nível de T4 livre nas semanas 1 e 2 (p = 0,009). Uma correlação entre os níveis de T4 livre e dose entre as etiologias não foi significativamente diferente inicialmente (p = 0,6). Após 2 anos, no entanto, a dose foi significativamente associada à etiologia (p = 0,006) com atireose requerendo doses iniciais significativamente maiores, as quais rapidamente foram diminuídas ao longo do tempo. Duas semanas após o início da terapia, uma maioria de pacientes apresentou normalização do TSH (menos ou igual a 8 milhões de unidades internacionais/litro): 26% ao final da primeira semana, 72% ao final da segunda semana, 92% na terceira semana, e 96% na quarta semana. O tempo de normalização

do TSH não foi correlacionado à etiologia. Nas primeiras 6 semanas de terapia, foram necessários 77 ajustes de dose, com a maioria sendo reduções (n = 63) e ocorrendo entre as 2 primeiras semanas; 49% dos pacientes precisaram de um, 24% precisaram de dois, e 6% precisaram de três ajustes de dose. O número de mudança de doses não estava correlacionado à etiologia. Dados de dois anos mostraram que, exceto por 2 pacientes nãoaderentes, todos apresentaram níveis normais de T4 livre. Em 65% dos pacientes, os níveis transitórios de TSH foram maiores de 8 milhões de unidades internacionais/litro (mUI/L) e 84% apresentaram níveis de TSH maiores de 5 mUI/L ocasionalmente durante os primeiros dois anos. Durante as primeiras 4 semanas de terapia, foi observado hipertireoidismo em 28% dos pacientes (dismorfogênese em 12% e atireose em 35%). Em duas semanas, os níveis elevados de T4 voltaram ao normal em todos os pacientes, e em uma semana em 58% dos pacientes (Mathai et al., 2008).

- Supressão do TSH hipofisiário

Indicado para tratamento ou prevenção de bócios eutireoides, nódulos da tireoide subagudos ou tireoide linfocítica crônica (tireoidite de Hashimoto), bócio multinodular, adjuvante à cirurgia e radioterapia no tratamento de câncer de tireoide bem diferenciado tireotrófico dependente.

Existe evidência conflitante no uso de levotiroxina no tratamento de nódulos únicos da tireoide.

Adulto

A supressão da tireoide com levotiroxina (L-tiroxina) e imagem com tecnécio 99m (99mTc) foi eficaz para o reconhecimento do tecido tireoidiano autônomo, apresentando vantagens de conveniência para o paciente e uma imagem melhor em comparação ao primeiro teste de supressão de tri-iodotironina (T3) usando 131I-iodeto para a imagem. Em sujeitos de pesquisa controlados (n = 15), a captação de tecnécio 99mTc (10 mCi) foi reduzida para uma média de 76% após 10 dias da administração de L-tiroxina 2 mcg/kg/dia. Entre 20 sujeitos de pesquisa com doença tireoidiana, aqueles com tecido tireoidiano autônomo (pacientes com doença de Graves, bócio difuso tóxico não autoimune, ou nódulos autônomos funcionais) não mostraram redução significativa na captação. Efeitos colaterais não foram relatados pelos pacientes. Pacientes recebendo medicamentos antitireoide não precisaram descontinuar os para esse teste. A meia-vida física curta de 99mTc (6 horas) e a curta permanência de 99mTc na glândula tireoide fornecem uma dose baixa de radiação para a tireoide e permite estudos em curtos intervalos de tempo (Ramos et al., 2000).

Em um estudo randomizado, cruzado, e controlado por placebo, a levotiroxina diminuiu significativamente o volume de nódulos de tireoide. Foram randomizados em 4 braços de tratamento 49 pacientes com um único nódulo palpável. O grupo 1 recebeu placebo por 1 ano, trocando em seguida para tratamento de um ano com levotiroxina para supressão de grau elevado de hormônio estimulante da tireoide (TSH). O TSH foi suprimido para menos ou igual a 0,1 milhões de unidades internacionais (mIU/L), com doses médias de 3,2 mcg/kg/dia de levotiroxina. O grupo 2 inicialmente recebeu levotiroxina para supressão de nível elevado de TSH e foi cruzado com placebo no segundo ano. O grupo 3 iniciou o estudo recebendo placebo e alterou para levotiroxina para supressão de nível baixo de TSH, e o grupo 4 iniciou com levotiroxina para supressão de nível baixo de TSH e alterou para placebo. Grupos de supressão de nível baixo de TSH foram suprimidos com 0,4 a 0,6 milhões de unidades/ml com doses médias de 1,4 mcg/kg/dia de levotiroxina. Nove pacientes foram excluídos da análise de dados devido a não-aderência ou inadequação à supressão do TSH. No grupo 1 (n = 9) e grupo 2 (n = 11), 12 meses de supressão de nível alto com levotiroxina resultaram em uma diminuição significativa do volume de nódulo, de 1,79 mL (p abaixo de 0,01) e 1,67 (p abaixo de 0,001) respectivamente. Nos grupos 3 (n = 10) e 4 (n = 10), 12 meses de supressão de nível baixo com levotiroxina resultaram em uma diminuição do volume de nódulo de 1,39 mL (p abaixo de 0,05) e de 1,37 (p abaixo de 0,05).

010929

0,01). No seguimento do tratamento com levotiroxina, foi observada uma redução de mais de 50% do nódulo em 37,5% dos pacientes com supressão de nível alto de TSH e em 41,6% dos pacientes com supressão de nível baixo de TSH. As diferenças entre os grupos não foram significativas (p = NS). Levotiroxina foi bem tolerada. No entanto, 4 pacientes dos grupos de supressão de nível alto de TSH desenvolveram sintomas e sinais de hipertireoidismo durante a metade do tratamento de estudo. Os autores recomendam o uso de dose baixa de levotiroxina para diminuir a possibilidade de desenvolvimento de toxicidade da levotiroxina (Koc et al, 2002).

A levotiroxina reduziu o volume dos nódulos únicos da tireoide em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Os pacientes foram seguidos por 18 meses e receberam prescrição de levotiroxina para manter os níveis de hormônio estimulante da tireoide (TSH) abaixo de 0,3 mIU/litro (n = 64) ou placebo (n = 59). Ao final de 18 meses, o volume do nódulo diminuiu uma média de 0,36 mililitros (mL) +/- 1,71 mL no grupo, enquanto o grupo de placebo mostrou um aumento médio de 0,62 mL +/- 3,67 mL (p = 0,01). Pacientes que apresentaram uma diminuição de mais de 50% do volume do nódulo, foram classificados como "responsores". Dezesseite dos 64 pacientes no braço de tratamento e 10 dos 59 pacientes recebendo placebo foram considerados "responsores" (p = 0,04) (Wémeau et al, 2002).

A levotiroxina isolada ou em combinação com iodato foi tão eficaz quanto iodato isolado para o tratamento de bócio endêmico. Em um modo randomizado, 166 pacientes receberam levotiroxina 150 mcg/dia e todo 400 mcg/dia, ou uma combinação de levotiroxina 75 mcg/dia e todo 200 mcg/dia, por 8 meses. Uma diminuição comparável e significativa no tamanho do bócio aconteceu em todos os grupos (Hintze et al, 1989).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mathai S, et al. A novel therapeutic paradigm to treat congenital hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 2008 Jul;69(1):142-7.
- Reféioff S. Thyroid hormone therapy. Med Clin North Am. 1975 Sep;59(5):1147-62.
- Stock JM, et al. Replacement dosage of L-thyroxine in hypothyroidism. A re-evaluation. N Engl J Med. 1974 Mar 7;290(10):529-33.
- Surks MI, et al. A new radioimmunoassay for plasma L-triiodothyronine: measurements in thyroid disease and in patients maintained on hormonal replacement. J Clin Invest. 1972 Dec;51(12):3104-13.
- Cooper DS, et al. L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 1984 Jul;101(1):18-24.
- Ramos CD, et al. Thyroid suppression test with L-thyroxine and [99mTc] pertechnetate. Clin Endocrinol (Oxf). 2000 Apr;52(4):471-7.
- Koc M, et al. Effect of low- and high-dose levothyroxine on thyroid nodule volume: a crossover placebo-controlled trial. Clin Endocrinol (Oxf). 2002 Nov;57(5):621-8.
- Hintze G, et al. Treatment of endemic goitre due to iodine deficiency with iodine, levothyroxine or both: results of a multicentre trial. Eur J Clin Invest. 1989 Dec;19(6):527-34.
- Wémeau JL, et al. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Nov;87(11):4928-34.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Os hormônios tireoidianos maiores são a levotiroxina (T4) e a tri-iodotironina (T3). As quantidades de levotiroxina liberadas na circulação por uma glândula tireoide funcionante são reguladas pela quantidade de tireotropina (TSH), secretada pela parte anterior da glândula hipófise. A síntese de TSH é por sua vez regulada tanto pelos níveis de levotiroxina e tri-

iodotironina circulantes como pelo hormônio de liberação da tireotropina (TRH), secretado pelo hipotálamo. O reconhecimento desse sistema complexo de resposta (feedback) é muito importante para o diagnóstico e o tratamento da disfunção tireoidiana.

A absorção da levotiroxina é variável, girando em torno de 50% a 80% das doses administradas. Esta variação de absorção é dependente de vários fatores, tais como: veículos utilizados em sua preparação, conteúdo intestinal, flora intestinal e fatores dietéticos.

Mais de 99% dos hormônios circulantes estão ligados às proteínas séricas, incluindo a globulina (Tbg), pré-albumina (TBPA) e albumina (Tba), cuja capacidade e afinidade variam de acordo com os hormônios. A levotiroxina apresenta uma afinidade maior de ligação que a tri-iodotironina, tanto ao nível da circulação, como a nível celular, o que explica o seu maior tempo de ação. A meia-vida da levotiroxina (T4) no plasma normal é de 6 a 7 dias. Essa meia-vida diminui no hipertireoidismo e aumenta no hipotireoidismo. A deiodinação da levotiroxina ocorre em vários locais como o fígado, rins e outros tecidos. O hormônio conjugado sob a forma de glucuronatos ou sulfatos é encontrado na bile e intestino, onde se completa o ciclo entero-hepático. Diariamente, cerca de 70% de levotiroxina (T4) metabolizada é deiodinada.

O principal efeito dos hormônios tireoidianos exógenos é o aumento do índice metabólico dos tecidos. Os hormônios tireoidianos também estão relacionados com o crescimento e diferenciação dos tecidos. Nos jovens em estado de deficiência, existe um atraso de crescimento e uma imaturação esquelética, e em outros sistemas ocorre principalmente uma falha de ossificação das epífises e do desenvolvimento do sistema nervoso central.

Assim, a administração da levotiroxina produz:

- aumento do consumo tissular de oxigênio;
- aumento do metabolismo basal;
- aumento do ritmo cardíaco.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Levotiroxina está contraindicada em casos de: hipersensibilidade aos componentes da fórmula, infarto do miocárdio recente, tireotoxicose não tratada, insuficiência suprarrenal descompensada e hipertireoidismo não tratado.

Não há contraindicação relativa a faixas etárias.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

A levotiroxina deve ser usada com extremo cuidado em pacientes com distúrbios cardiovasculares, incluindo angina pectoris, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e hipertensão; se necessário, devem ser utilizadas doses iniciais menores, aumentos pequenos de dose e intervalos maiores entre os aumentos de dose.

A terapia de reposição da tireoide pode precipitar uma crise suprarrenal aguda em pacientes com insuficiência suprarrenal ou insuficiência pituitária sem o adequado amparo de corticosteroides.

Em neonatos prematuros com peso baixo, o início da terapia com levotiroxina deve ser realizado com extrema cautela, pois pode ocorrer colapso circulatório devido a imaturidade da função suprarrenal (vide item "9. Reações adversas").

Efeitos sobre a densidade mineral óssea: o uso de levotiroxina pode estar associado a risco de perda óssea, com consequente desenvolvimento de osteoporose e de fraturas. Este risco foi

010930

89

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

B

observado em alguns estudos em mulheres na pós menopausa, usando doses supressivas de TSH após carcinoma diferenciado de tireoide.

PRECAUÇÕES

Hormônios da tireoide não devem ser usados para a redução de peso. Em pacientes eutireoideos, as dosagens normais não são eficazes para a perda de peso; dosagens maiores podem produzir manifestações graves ou até mesmo ameaçadoras, especialmente se administradas com outros cuidados específicos para redução de peso.

Precauções especiais

São necessários cuidados adicionais quando a levotiroxina é administrada a pacientes com Diabetes mellitus ou com Diabetes insipidus (vide item 6. Interações Medicamentosas).

A posologia deve ser adaptada de acordo com os testes da função tireoidiana (TSH +/- L-T4). A monitoração dos pacientes deve ser realizada de acordo com sintomas clínicos, assim como com os testes da função da tireoide. É necessário monitorar os pacientes recebendo administração concomitante de levotiroxina e medicamentos que podem afetar a função da tireoide (tais como amiodarona, inibidores da tirosina quinase) (vide item "6. Interações medicamentosas").

Durante a terapia com levotiroxina em mulheres pós-menopausicas com risco aumentado de osteoporose, a dosagem de levotiroxina sódica deve ser ajustada para o nível eficaz mais baixo possível (vide "item 9 Reações adversas").

Gravidez e lactação

A levotiroxina atravessa a barreira placentária em quantidade limitada, mas seu uso na prática médica não mostrou efeitos adversos ao feto. A manutenção dos níveis dos hormônios tireoidianos dentro da faixa normal é vital para as gestantes assegurarem a saúde materna e do feto. Assim, o tratamento com levotiroxina sódica não precisa ser modificado durante a gravidez. Tanto os níveis de TSH quanto os do hormônio tireoidiano devem ser monitorados periodicamente e, se necessário, o tratamento deve ser ajustado.

Durante a gestação, a levotiroxina sódica é contraíndicada como tratamento adjuvante do hipertireoidismo tratado com drogas antitireoide. A ingestão adicional de levotiroxina pode aumentar nas dosagens requeridas das drogas antitireoide. As drogas antitireoide, diferentemente da levotiroxina, atravessam a barreira placentária nas dosagens eficazes, o que pode resultar em hipertireoidismo no feto. Assim, o hipertireoidismo durante a gravidez deve ser tratado com baixas dosagens de um único agente antitireoideano.

A amamentação pode continuar durante o tratamento com levotiroxina. A quantidade de levotiroxina excretada pelo leite materno é mínima e não está associada a nenhum efeito colateral ou potencial tumorogênico. Quantidades adequadas de levotiroxina são necessárias para manter a lactação normal.

Categoria de risco na gravidez: A. Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica.

Populações especiais

Cuidados especiais devem ser tomados em pacientes idosos com bócio com função tireoideana normal, que já sofreram infarto do miocárdio ou que apresentam angina pectoris, insuficiência cardíaca ou arritmia com taicardiacia.

(Handwritten mark)

(Handwritten mark)

(Handwritten mark)

A levotiroxina deve ser introduzida muito gradualmente em pacientes idosos e naqueles com hipotireoidismo de longa data a fim de evitar qualquer aumento repentino das necessidades metabólicas.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não há indicação de que a levotiroxina possa prejudicar a habilidade de dirigir ou conduzir máquinas.

Outras precauções

Levotiroxina sódica contém lactose; portanto, seu uso não é recomendado em pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-medicamento

Efeitos da levotiroxina sobre outros medicamentos:

- Anticoagulantes orais (por exemplo, dicumarol e varfarina): os hormônios tireoidianos aumentam os efeitos dos anticoagulantes orais. Pacientes em terapia com anticoagulantes ainda requerem monitoração cuidadosa quando o tratamento com agentes tireoidianos inicia-se ou é alterado conforme a necessidade de ajuste da dosagem do anticoagulante oral (redução da dose).
- Antidiabéticos orais e insulina: o uso de levotiroxina pode levar a um aumento da glicemia, e em pacientes diabéticos, pode ser necessário ajuste de dose dos antidiabéticos orais ou da insulina. Esse efeito ocorre porque os hormônios tireoideanos ajudam a regular a sensibilidade hepática à insulina, que é importante para a inibição da gliconeogênese hepática.

Efeitos de outros medicamentos sobre a levotiroxina:

- Medicamentos indutores enzimáticos (ex: rifampicina, carbamazepina ou fenitoina, barbitúricos): aumentos no metabolismo tireoideano resultando em redução das concentrações séricas plasmáticas dos hormônios tireoidianos. Assim, os pacientes em terapia de reposição dos hormônios da tireoide devem necessitar de aumento nas dosagens se essas drogas forem administradas concomitantemente.
- A amiodarona inibe a conversão periférica da levotiroxina T4 para T3 resultando em redução da concentração sérica de T3 e aumento do nível de TSH sérico.
- Glicocorticóides, propranolol e beta-simpatolíticos (especialmente propranolol) inibem a conversão periférica de levotiroxina (T4) para T3 e pode levar à redução da concentração sérica de T3.
- Inibidores da protease: Houve relatos de perda de efeito terapêutico do levotiroxina quando usado concomitantemente com lopinavir/ritonavir. Portanto, os sintomas clínicos, bem como testes de função da tireoide deverão ser cuidadosamente monitorados em pacientes em tratamento com levotiroxina e lopinavir/ritonavir concomitantemente.
- Inibidores da tirosina quinase tais como imatinibe, sunitinibe ou sorafenibe podem reduzir a eficácia da levotiroxina. Portanto, os sintomas clínicos assim como a função da tireoide devem ser cuidadosamente monitorados em pacientes recebendo levotiroxina e inibidores da tirosina quinase concomitantemente. Pode ser necessário ajustar a dose da levotiroxina a conversão periférica de levotiroxina (T4) para T3 e pode levar a ligação da tiroxina, levando a erros de diagnósticos e tratamentos.
- Estrógenos (ex: contraceptivos orais): aumentam a ligação da tiroxina, levando a erros de diagnósticos e tratamentos.
- Salicilatos: doses maiores que 2g/dia podem inibir a ligação de T4 e de T3 à Globulina Ligadora de Tiroxina (TBG). O efeito inicial é um aumento nos níveis de T4 livre. Estudos descrevem que, quando em níveis terapêuticos, os salicilatos podem causar uma redução dos níveis de T4 total e de T4 livre na ordem de 20 - 30%.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Levotiroxina deve ser conservada em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

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

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

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

Características do medicamento:

Os comprimidos de levotiroxina são redondos, quase brancos, planos em ambas as faces, com um sulco em ambas as faces, e com a inscrição correspondente à cada concentração (EM25; EM50; EM75; EM88; EM100; EM112; EM125; EM150; EM175; EM200) em uma das faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As doses administradas de levotiroxina variam de acordo com o grau de hipotireoidismo, a idade do paciente e a tolerabilidade individual. A fim de se adaptar a posologia, é recomendável antes de iniciar o tratamento efetuar as dosagens radioimunológicas do (T3), (T4) e do TSH.

Os comprimidos devem ser administrados com líquido, por via oral.

Uso adulto

– **Hipotireoidismo:** levotiroxina deve ser administrada em doses baixas (50 mcg/dia) que serão aumentadas de acordo com as condições cardiovasculares do paciente.

Dose inicial: 50 mcg/dia, aumentando-se 25 mcg a cada 2 ou 3 semanas até que o efeito desejado seja alcançado. Em pacientes com hipotireoidismo de longa data, particularmente com suspeita de alterações cardiovasculares, a dose inicial deverá ser ainda mais baixa (25 mcg/dia).

Manutenção: recomenda-se 75 a 125 mcg diários sendo que alguns pacientes, com má absorção, podem necessitar de até 200 mcg/dia. A maioria dos pacientes não exige doses superiores a 150mcg/dia. A falta de resposta às doses de 200 mcg/dia sugere má absorção, não obediência ao tratamento ou erro diagnóstico.

– **Supressão do TSH (câncer de tireoide) / nódulos / bóciós eutireoidianos em adultos:** dose supressiva média de levotiroxina (T4): 2,6 mcg/kg/dia, durante 7 a 10 dias. Essa dose geralmente é suficiente para obter normalização dos níveis séricos de T3 e T4 e falta de resposta à ação do TSH. A levotiroxina sódica deve ser empregada com cautela em pacientes com suspeita de glândula tireoide autônoma, considerando que a ação dos hormônios exógenos pode somar-se aos hormônios de fonte endógena.

Uso pediátrico

No recém-nascido, a posologia inicial deverá ser de 5 a 6 mcg/kg/dia em função da dosagem dos hormônios circulantes. Na criança a posologia deve ser estabelecida em função dos resultados das dosagens hormonais e em geral é de 3 mcg/kg/dia.

Os comprimidos de levotiroxina devem ser ingeridos com estômago vazio (1 hora antes ou 2 horas após o café da manhã ou ingestão de alimento), a fim de aumentar sua absorção.

Para as crianças com dificuldades de ingerir os comprimidos, estes devem ser triturados e dissolvidos em pequena quantidade de água. Esta suspensão pode ser administrada em colher ou conia-gotas. Os comprimidos triturados podem também ser administrados com pequenas

– Furosema: dose alta de furosema (> 80 mg), por via intravenosa, associada a alterações na função renal e da concentração sérica de albumina pode alterar a ligação de T4 e T3 na TBG (globulina ligadora de tiroxina) e promover um aumento transitório de T4 livre e redução do T4 total. Esse efeito não é observado nas doses usuais utilizadas em pacientes hipertensos ou com insuficiência cardíaca.

– Clofibrato: estudos em modelos animais sugerem que o clofibrato pode atuar como um indutor enzimático microsomal alterando o metabolismo dos hormônios tireóideos pelo aumento da glicoronidação da tiroxina com consequente redução dos níveis de T4 e de T3 livre, através da modificação na expressão do RNAm das proteínas ligadoras da tiroxina (TBG).

– Antidiabéticos: a levotiroxina pode reduzir o efeito hipoglicêmico dos agentes antidiabéticos orais, tais como metformina, glibenclâmida e glibenclâmida, bem como da insulina. É recomendada a monitorização dos níveis de glicose no sangue, especialmente quando a terapia hormonal da tireoide for iniciada ou interrompida, e se necessário, a dosagem do antidiabético deve ser ajustada.

– Meios de contraste iodados: alguns meios de contraste iodados (ácido iopanoico, ipodato de sódio e algumas preparações intravenosas contendo iodo) podem interferir temporariamente (aproximadamente durante 10 a 14 dias, tempo de excreção dos contrastes) na atividade das deiodinases com consequente interferência na função tireoideana. Neste período pode haver liberação de iodo em quantidade (14 a 175 mg de iodo) capaz de reduzir a secreção dos hormônios tireoideanos e causar hipotireoidismo.

Medicamentos administrados por via oral que podem reduzir a absorção da levotiroxina (T4):

– Resinas de troca iônica (ex: colestiramina, sevelamer ou sulfato cálcico de poliestireno e sais de sódio): há redução da absorção da levotiroxina ingerida devido à ligação aos hormônios tireoideanos no trato gastrointestinal. Assim, deve-se separar a administração de resinas de troca iônica da administração da levotiroxina tanto quanto possível.

– Sequestrante de ácido biliar: colessevelam liga-se à levotiroxina e reduz a sua absorção no trato gastrointestinal. Não foi observada interação quando a levotiroxina foi administrada por pelo menos 4 horas antes de colessevelam. Desta forma, a levotiroxina deve ser administrada por no mínimo 4 horas antes de colessevelam.

– Medicamentos para o trato gastrointestinal (ex: sucralfato, antiácidos e carbonato de cálcio): ocorre redução da absorção de levotiroxina no trato gastrointestinal. Assim, deve-se separar a administração de medicamentos para o trato gastrointestinal da administração da levotiroxina tanto quanto possível.

– Sais de ferro: o sulfato ferroso reduz a absorção da levotiroxina do trato gastrointestinal. Assim, deve-se separar a administração de sais de ferro da administração da levotiroxina tanto quanto possível.

Medicamento-alimento

Soja: em recém-nascidos sob dieta com soja e tratados com levotiroxina para hipotireoidismo congênito, foi relatado um aumento no nível de TSH. Doses excessivas de levotiroxina podem ser necessárias para atingir níveis séricos normais de T4 e TSH. Durante e após a dieta com soja, é necessário uma monitorização dos níveis de T4 e TSH no sangue, com possível ajuste de dose.

Os alimentos podem interferir com a absorção da levotiroxina. Assim recomenda-se a administração da levotiroxina com estômago vazio (1 hora antes ou 2 horas após o café da manhã ou ingestão de alimento), a fim de aumentar sua absorção.

quantidades de alimentos (cereais, sucos, etc.). Esta suspensão preparada não pode ser guardada para uso posterior.

Não há estudos dos efeitos da levotiroxina administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Pacientes idosos

No idoso, a integridade do sistema cardiovascular pode estar comprometida. Por isso, neste paciente a terapia com levotiroxina deve ser iniciada com doses baixas, como por exemplo: 25-50 mcg/dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10)

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10)

Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100)

Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000)

Reação muito rara (≤ 1/10.000)

Reação com frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Em geral, as reações adversas da levotiroxina estão associadas a uma dosagem excessiva e correspondem aos sintomas do hipertireoidismo.

Desordens cardíacas

Muito comum: palpitações;

Comum: taquicardia;

Frequência desconhecida: arritmias cardíacas.

Desordens da pele e subcutânea

Frequência desconhecida: rash, urticária e sudorese.

Desordens psiquiátricas

Muito comum: insônia.

Comum: nervosismo.

Frequência desconhecida: excitabilidade.

Desordens músculo-esqueléticos e dos tecidos conjuntivos

Frequência desconhecida: fraqueza muscular e câibras, osteoporose em doses supressivas de levotiroxina, especialmente em mulheres pós-menopáusicas, principalmente quando tratado por um longo período.

Desordens vasculares

Frequência desconhecida: fogaços, colapso circulatório em neonatos prematuros de baixo peso (vide item "5. Advertências e precauções").

Desordens do sistema reprodutivo e da mama

Frequência desconhecida: irregularidades menstruais.

Desordens gastrointestinais

Frequência desconhecida: diarreia e vômito.

Investigações

Frequência desconhecida: perda de peso.

Desordens do sistema nervoso

Muito comum: dor de cabeça.

Frequência desconhecida: tremores, hipertensão intracraniana benigna particularmente em crianças.

Desordens gerais e alterações no local de administração

Frequência desconhecida: intolerância ao calor, febre.

Desordens endócrinas

Comum: hipertireoidismo.

Tais efeitos geralmente desaparecem com a redução da dosagem ou suspensão temporária do tratamento.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas:

Foi relatada tempestade tireoidiana após a intoxicação massiva ou crônica, pode ocorrer também convulsões, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca, coma e morte.

Conduita:

Em superdoses agudas, a absorção gastrointestinal pode ser reduzida por carvão ativo. O tratamento frequentemente é sintomático e suporte: betabloqueadores podem ser úteis no controle dos sintomas de hiperatividade simpatomimética. Em casos de superdosagem com altas quantidades, a plasmáfêresis deve ser considerada.

A superdose com levotiroxina requer um acompanhamento por um período mais extenso, uma vez que os sintomas podem ser prorrogados por até 6 dias, devido a conversão periférica gradual da levotiroxina em tri-iodotironina.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

M.S. 1.0089.0392

Farmacêutico Responsável: Alexandre Canelias de Souza CRF-RJ nº 23277

Importado e embalado por: **MERCK S.A.**

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro - RJ - CEP 22710-571

Indústria Brasileira

010933

eg

(M)

eg

eg

Fabricado por: Merck KGaA, Darmstadt - Alemanha ou Merck S.A. de C.V, Naulcalpan de Juarez - México



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 18/05/2016.

LEVOTIROXINA SÓDICA - Histórico de Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica				Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula			
Data de expediente	Nº de expediente	Assunto	Data de expediente	Nº de expediente	Assunto	Data de aprovação	Item de bula	Versões (VP/VPs)	Apresentações relacionadas		
04/09/2017		10459 - GENÉRICO - Incidência inicial de Novo RDC 6012	09/03/2017	0277497/17-2	10459 GENÉRICO - Registro de medicamento - classe	02/07/2017 (Res-RE de 28 de abril de 18/05/2016)	VP & VPs: Dizes legais (nº de registro) e VPs: Advertências, com bula padrão publicada em 18/05/2016	VP/VPs	Comprimidos 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 84 mcg, 100 mcg, 112 mcg, 125 mcg, 150 mcg, 175 mcg, 200 mcg		
04/01/2017	0018519/17-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Bula - RDC 6012	04/01/2017	0018519/17-1	10452 - GENÉRICO - Alteração de Bula - RDC 6012	Mãe se aplica	VP & VPs: Iniciais de nova logomarca da empresa.	VP/VPs	Comprimidos 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 84 mcg, 100 mcg, 112 mcg, 125 mcg, 150 mcg, 175 mcg, 200 mcg		
12/07/2016	2086713/16-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 6012	12/07/2016	2086713/16-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 6012	Mãe se aplica	VP: O que deve entrar antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? VPs: Advertências e precauções / Respostas para perguntas frequentes padfido, publicada em 18/05/2016; VPs: Iniciais de nova logomarca da empresa.	VP/VPs	Comprimidos 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 84 mcg, 100 mcg, 112 mcg, 125 mcg, 150 mcg, 175 mcg, 200 mcg		
30/10/2015	0854554/15-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 6012	30/10/2015	0854554/15-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 6012	Mãe se aplica	VP: O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? VPs: Resultados de eficácia / Interações medicamentosas / Reações adversas / Condições de armazenamento, publicada em 05/09/2015.	VP/VPs	Comprimidos 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 84 mcg, 100 mcg, 112 mcg, 125 mcg, 150 mcg, 175 mcg, 200 mcg		

010934
rg

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

010935
eg

LEVOTIROXINA SÓDICA - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica				Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula			
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VS)	Apresentações relacionadas		
10/07/2015	0510274/15-3	10452 - GÊNÉRICO - Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	10/07/2015	0510274/15-3	10452 - GÊNÉRICO - Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	VP: O texto deve estar sempre em português / itálicas e VPS: Advérbios e (Conforma bula padrão, publicada em 05/05/2015).	VP/VS	Comprimidos 25 mg, 50 mg, 75 mg, 112 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg		
18/02/2014	0465979/14-1	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	18/02/2014	0465979/14-1	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	VP/VS: Titulo legal VPS: Advérbios e Precauções (Conforma bula padrão, publicada 21/02/2014)	VP/VS	Comprimidos 25 mg, 38 mg, 100 mg, 112 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg		
17/12/2013	1051013/13-8	10459 - GÊNÉRICO - Inclusão inicial de texto de Bula - RDC 60/12	17/12/2013	1051013/13-8	GENÉRICO - Inclusão inicial de texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica (veja itálico) Atualização de texto conforme bula publicada em 20/09/2013	VP/VS	Comprimidos 25 mg, 50 mg, 75 mg, 112 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg		

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

Euthyrox®

levotiroxina sódica

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Comprimidos 25 mcg - Embalagem contendo 50 comprimidos.
 Comprimidos 50 mcg - Embalagem contendo 50 comprimidos.
 Comprimidos 75 mcg - Embalagem contendo 50 comprimidos.
 Comprimidos 88 mcg - Embalagem contendo 50 comprimidos.
 Comprimidos 100 mcg - Embalagem contendo 50 comprimidos.
 Comprimidos 112 mcg - Embalagem contendo 50 comprimidos.
 Comprimidos 125 mcg - Embalagem contendo 50 comprimidos.
 Comprimidos 150 mcg - Embalagem contendo 50 comprimidos.
 Comprimidos 175 mcg - Embalagem contendo 50 comprimidos.
 Comprimidos 200 mcg - Embalagem contendo 50 comprimidos

USO ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Euthyrox® 25 mcg: cada comprimido contém 25 mcg de levotiroxina sódica.
 Euthyrox® 50 mcg: cada comprimido contém 50 mcg de levotiroxina sódica.
 Euthyrox® 75 mcg: cada comprimido contém 75 mcg de levotiroxina sódica.
 Euthyrox® 88 mcg: cada comprimido contém 88 mcg de levotiroxina sódica.
 Euthyrox® 100 mcg: cada comprimido contém 100 mcg de levotiroxina sódica.
 Euthyrox® 112 mcg: cada comprimido contém 112 mcg de levotiroxina sódica.
 Euthyrox® 125 mcg: cada comprimido contém 125 mcg de levotiroxina sódica.
 Euthyrox® 150 mcg: cada comprimido contém 150 mcg de levotiroxina sódica.
 Euthyrox® 175 mcg: cada comprimido contém 175 mcg de levotiroxina sódica.
 Euthyrox® 200 mcg: cada comprimido contém 200 mcg de levotiroxina sódica.
Excipientes: amido de milho, croscamelose sódica, estearato de magnésio, lactose monoidratada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Este medicamento é destinado à:

- Terapia de reposição ou suplementação hormonal em pacientes com hipotireoidismo de qualquer etiologia (exceto no hipotireoidismo transitório, durante a fase de recuperação de tireoidite subaguda). Nesta categoria incluem-se: cretinismo, mixedema e hipotireoidismo comum em pacientes de qualquer idade (crianças, adultos e idosos) ou fase (por exemplo, gravidez); hipotireoidismo primário resultante de déficit funcional; atrofia primária da tireoide; ablação total ou parcial da glândula tireoide, com ou sem bócio; hipotireoidismo secundário (hipofisário) ou terciário (hipotalâmico).
- Supressão do TSH hipofisário no tratamento ou prevenção dos vários tipos de bócios eutireoidianos, inclusive nódulos tireoidianos, tireoidite linfocítica subaguda ou crônica (tireoidite de Hashimoto) e carcinomas foliculares e papilares, tireotropino-dependentes da tireoide.
- Ao diagnóstico nos testes de supressão, auxiliando no diagnóstico da suspeita de hipertireoidismo leve ou de glândula tireoide autônoma

MERCK

EUTHYROX®

levotiroxina sódica

Merck S/A

Comprimidos

**25, 50, 75, 88, 100, 112,
125, 150, 175 e 200 mcg**

segunda semana, 92% na terceira semana, e 96% na quarta semana. O tempo de normalização do TSH não foi correlacionado à etiologia. Nas primeiras 6 semanas de terapia, foram necessários 77 ajustes de dose, com a maioria sendo reduções (n = 63) e ocorrendo entre as 2 primeiras semanas; 49% dos pacientes precisaram de um, 24% precisaram de dois, e 6% precisaram de três ajustes de dose. O número de mudança de doses não estava correlacionado à etiologia. Dados de dois anos mostraram que, exceto por 2 pacientes nãoaderentes, todos apresentaram níveis normais de T4 livre. Em 65% dos pacientes, os níveis transitórios de TSH foram maiores de 8 milhões de unidades internacionais/litro (mUI/L) e 84% apresentaram níveis de TSH maiores de 5 mUI/L ocasionalmente durante os primeiros dois anos. Durante as primeiras 4 semanas de terapia, foi observado hipertireoidismo em 28% dos pacientes (disrmonogênese em 12% e aitreose em 35%). Em duas semanas, os níveis elevados de T4 voltaram ao normal em todos os pacientes, e em uma semana em 58% dos pacientes (Mathai et al, 2008).

Supressão do TSH hipofisário

Indicado para tratamento ou prevenção de bóciós eutireoideis, nódulos da tireoide subagudos ou tireoide linfocítica crônica (tireoide de Hashimoto), bócio multinodular, adjuvante à cirurgia e radioiodoterapia no tratamento de câncer de tireoide bem diferenciado tireotropina-dependente.

Existe evidência conflitante no uso de levotiroxina no tratamento de nódulos únicos da tireoide.

Adulto

A supressão da tireoide com levotiroxina (L-tiroxina) e imagem com pertecnato de tecnécio 99m (99mTc) foi eficaz para o reconhecimento do tecido tireoidiano autônomo, apresentando vantagens de conveniência para o paciente e uma imagem melhor em comparação ao primeiro teste de supressão de tri-iodotironina (T3) usando 131I-iodeto para a imagem. Em sujeitos de pesquisa controlados (n = 15), a captação de pertecnato 99mTc (10 mCi) foi reduzida para uma média de 76% após 10 dias da administração de L-tiroxina 2 mcg/kg/dia. Entre 20 sujeitos de pesquisa com doença tireoidiana, aqueles com tecido tireoidiano autônomo (pacientes com doença de Graves, bócio difuso tóxico não autoimune, ou nódulos autônomos funcionais) não mostraram redução significativa na captação. Efeitos colaterais não foram relatados pelos pacientes. Pacientes recebendo medicamentos antitireoide não precisaram descontinua-los para esse teste. A meia-vida física curta de 99mTc (6 horas) e a curta permanência de 99mTc na glândula tireoide fornecem uma dose baixa de radiação para a tireoide e permite estudos em curtos intervalos de tempo (Ramos et al., 2000).

Em um estudo randomizado, cruzado, e controlado por placebo, a levotiroxina diminuiu significativamente o volume de nódulos de tireoide. Foram randomizados em 4 braços de tratamento 49 pacientes com um único nódulo palpável. O grupo 1 recebeu placebo por 1 ano, trocando em seguida para tratamento de um ano com levotiroxina para supressão de grau elevado de hormônio estimulante da tireoide (TSH). O TSH foi suprimido para menos ou igual a 0,1 milhuidades por mililitro (mL), com doses médias de 3,2 mcg/kg/dia de levotiroxina. O grupo 2 inicialmente recebeu levotiroxina para supressão de nível elevado de TSH e foi cruzado com placebo no segundo ano. O grupo 3 iniciou o estudo recebendo placebo e alterou para levotiroxina para supressão de nível baixo de TSH, e o grupo 4 iniciou com levotiroxina para supressão de nível baixo de TSH e alterou para placebo. Grupos de supressão de nível baixo de TSH foram suprimidos com 0,4 a 0,6 milhuidades/mL com doses médias de 1,4 mcg/kg/dia de levotiroxina. Nove pacientes foram excluídos da análise de dados devido a não-aderência ou inadequação à supressão do TSH. No grupo 1 (n = 9) e grupo 2 (n = 11), 12 meses de supressão de nível alto com levotiroxina resultaram em uma diminuição significativa do volume de nódulo, de 1,79 mL (p abaixo de 0,01) e 1,67 (p abaixo de 0,001) respectivamente. Nos grupos 3 (n = 10) e 4 (n = 10), 12 meses de supressão de nível baixo com levotiroxina resultaram em

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Hipertireoidismo

A terapia de reposição com T4 (levotiroxina) é a escolha mais adequada para a maioria dos pacientes com hipertireoidismo.

Um estudo de coorte retrospectivo (n = 69) em pacientes pediátricos de até 2 anos de idade revelou que a administração inicial variável de levotiroxina, com base na etiologia para hipertireoidismo congênito, rapidamente normalizou os níveis de T4 livre sem a produção de hipertireoidismo iatrogênico persistente (Mathai et al, 2009).

Adulto

A levotiroxina é indicada para reposição ou suplementação em pacientes com hipertireoidismo, incluindo hipertireoidismo congênito, mixedema e hipertireoidismo primário resultante de deficiência funcional, atrofia primária, ausência da glândula tireoide (total ou parcial) ou de efeitos de radiação ou cirurgia com ou sem a presença de bócio; ou com hipertireoidismo secundário (pituitário) e hipertireoidismo terciário (hipotalâmico). Hipertireoidismo medicamentoso, como o subsequente de terapia com iodo de potássio (SSKI) ou de terapia com carbonato de lítio, tem respondido adequadamente à descontinuação do agente causador e instituição da terapia com levotiroxina. A levotiroxina é eficaz na substituição da tireoide devido ao seu padrão de pureza, meia-vida longa, pool corpóreo grande, e simulação próxima dos níveis hormonais fisiológicos (Refetoff, 1975b; Stock et al., 1974; Surks et al., 1973b).

A administração diária de levotiroxina 0,05 mg foi eficaz na melhora dos sintomas do hipertireoidismo subclínico em um estudo controlado. O hipertireoidismo subclínico foi definido como níveis normais de tiroxina sérica e tiroxina livre, com níveis elevados de tiroxina sérica. Em pacientes tratados com tiroxina, o intervalo sistólico médio não mudou. No entanto, os intervalos sistólicos se normalizaram em 5 pacientes com os valores basais mais anormais. Os sintomas melhoraram em 8 de 14 pacientes recebendo tiroxina, em comparação a 3 de 12 pacientes recebendo placebo (Cooper et al, 1984).

Hipertireoidismo congênito

Pediátrico

Um estudo de coorte retrospectivo (n = 69) em pacientes pediátricos de até 2 anos de idade revelou que a administração inicial variável de levotiroxina, com base na etiologia para hipertireoidismo congênito, rapidamente normalizou os níveis de levotiroxina livre (T4) sem a produção de hipertireoidismo iatrogênico persistente. A levotiroxina suspensão 15 mcg/mL foi administrada a pacientes com atireose (n = 17) que receberam dose de 15 mcg/kg/dia, a pacientes com ectopia (n = 35) que receberam dose de 12 mcg/kg/dia, e a pacientes com disrmonogênese (n = 17) que receberam dose de 10 mcg/kg/dia. Testes frequentes de função da tireoide foram conduzidos semanalmente por 4 semanas, em seguida em 6 semanas, e mensalmente até 24 meses de idade e, por conseguinte, a cada 3 meses. Foram feitos ajustes da dose de levotiroxina para manter o T4 livre dentro da metade superior dos valores normais. Após o controle da etiologia e do nível inicial de T4 livre, uma dose inicial mais alta foi significativamente associada ao aumento da média do nível de T4 livre nas semanas 1 e 2 (p = 0,009). Uma correlação entre os níveis de T4 livre e dose entre as etiologias não foi significativamente associada à etiologia (p = 0,006) com atireose requerendo doses iniciais maiores, as quais rapidamente foram diminuídas ao longo do tempo. Duas semanas após o início da terapia, uma maioria de pacientes apresentou normalização do TSH (menos ou igual a 8 milhuidades de unidades internacionais/litro). 26% ao final da primeira semana, 72% ao final da

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

uma diminuição do volume do nódulo de 1,39 mL (p abaixo de 0,05) e de 1,37 (p abaixo de 0,01). No seguimento do tratamento com levotiroxina, foi observada uma redução de mais de 50% do nódulo em 37,5% dos pacientes com supressão de nível alto de TSH e em 41,6% dos pacientes com supressão de nível baixo de TSH. As diferenças entre os grupos não foram significativas (p = NS). A levotiroxina foi bem tolerada. No entanto, 4 pacientes dos grupos de supressão de nível alto de TSH desenvolveram sintomas e sinais de hipertiroidismo durante a metade do tratamento de estudo. Os autores recomendam o uso de dose baixa de levotiroxina para diminuir a possibilidade de desenvolvimento de toxicidade da levotiroxina (Koc et al, 2002).

A levotiroxina reduziu o volume dos nódulos únicos da tireoide em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Os pacientes foram seguidos por 18 meses e receberam prescrição de levotiroxina para manter os níveis de hormônio estimulante da tireoide (TSH) abaixo de 0,3 mIU/litro (n = 64) ou placebo (n = 59). Ao final de 18 meses, o volume do nódulo diminuiu uma média de 0,36 mililitros (mL) +/- 1,71 mL no grupo, enquanto o grupo de placebo mostrou um aumento médio de 0,62 mL +/- 3,67 mL (p = 0,01). Pacientes que apresentaram uma diminuição de mais de 50% do volume do nódulo, foram classificados como "responsores". Dezesete dos 64 pacientes no braço de tratamento e 10 dos 59 pacientes recebendo placebo foram considerados "responsores" (p = 0,04) (Wémeau et al, 2002).

A levotiroxina isolada ou em combinação com iodato foi tão eficaz quanto iodato isolado para o tratamento de bócio endêmico. Em um modo randomizado, 166 pacientes receberam levotiroxina 150 mcg/dia e iodo 400 mcg/dia, ou uma combinação de levotiroxina 75 mcg/dia e iodo 200 mcg/dia, por 8 meses. Uma diminuição comparável e significativa no tamanho do bócio aconteceu em todos os grupos (Hintze et al, 1989).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mathai S, et al. A novel therapeutic paradigm to treat congenital hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 2008 Jul;69(1):142-7.
- Refetoff S. Thyroid hormone therapy. Med Clin North Am. 1975 Sep;59(5):1147-62.
- Stock JM, et al. Replacement dosage of L-thyroxine in hypothyroidism. A re-evaluation. N Engl J Med. 1974 Mar 7;290(10):529-33.
- Surks MI, et al. A new radioimmunoassay for plasma L-triiodothyronine: measurements in thyroid disease and in patients maintained on hormonal replacement. J Clin Invest. 1972 Dec;51(12):3104-13.
- Cooper DS, et al. L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 1984 Jul;101(1):18-24.
- Ramos CD, et al. Thyroid suppression test with L-thyroxine and [99mTc] pertechnetate. Clin Endocrinol (Oxf). 2000 Apr;52(4):471-7.
- Koc M, et al. Effect of low- and high-dose levothyroxine on thyroid nodule volume: a crossover placebo-controlled trial. Clin Endocrinol (Oxf). 2002 Nov;57(5):621-8.
- Hintze G, et al. Treatment of endemic goitre due to iodine deficiency with iodine, levothyroxine or both: results of a multicentre trial. Eur J Clin Invest. 1989 Dec;19(6):527-34.
- Wémeau JL, et al. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Nov;87(11):4928-34.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Os hormônios tireoidianos maiores são a levotiroxina (T4) e a tri-iodotironina (T3). As quantidades de levotiroxina liberadas na circulação por uma glândula tireoide funcionante são reguladas pela quantidade de tireotropina (TSH) secretada pela parte anterior da glândula

hipofíse. A síntese de TSH é por sua vez regulada tanto pelos níveis de levotiroxina e tri-iodotironina circulantes como pelo hormônio de liberação da tireotropina (TRH), secretado pelo hipotálamo. O reconhecimento desse sistema complexo de resposta (feedback) é muito importante para o diagnóstico e o tratamento da disfunção tireoidiana.

A absorção da levotiroxina é variável, girando em torno de 50% a 80% das doses administradas. Esta variação de absorção é dependente de vários fatores, tais como: veículos utilizados em sua preparação, conteúdo intestinal, flora intestinal e fatores dietéticos.

Mais de 99% dos hormônios circulantes estão ligados às proteínas séricas, incluindo a globulina (TBG), pré-albumina (TBPA) e albumina (TBA), cuja capacidade e afinidade variam de acordo com os hormônios. A levotiroxina apresenta uma afinidade maior de ligação que a tri-iodotironina, tanto ao nível da circulação, como a nível celular, o que explica o seu maior tempo de ação. A meia-vida da levotiroxina (T4) no plasma normal é de 6 a 7 dias. Essa meia-vida diminui no hipertiroidismo e aumenta no hipotireoidismo. A deiodinação da levotiroxina ocorre em vários locais como o fígado, rins e outros tecidos. O hormônio conjugado sob a forma de glucuronatos ou sulfatos é encontrado na bile e intestino, onde se completa o ciclo entero-hepático. Diariamente, cerca de 70% de levotiroxina (T4) metabolizada é deiodinada.

O principal efeito dos hormônios tireoidianos exógenos é o aumento do índice metabólico dos tecidos. Os hormônios tireoidianos também estão relacionados com o crescimento e diferenciação dos tecidos. Nos jovens em estado de deficiência, existe um atraso de crescimento e uma imaturação esquelética, e em outros sistemas ocorre principalmente uma falha de ossificação das epífises e do desenvolvimento do sistema nervoso central.

Assim, a administração do Euthyrox[®] produz:

- aumento do consumo tissular de oxigênio;
- aumento do metabolismo basal;
- aumento do ritmo cardíaco.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Euthyrox[®] está contraindicado em casos de: hipersensibilidade aos componentes da fórmula, infarto do miocárdio recente, tireotoxicose não tratada, insuficiência suprarrenal descompensada e hipertireoidismo não tratado.

Não há contraindicação relativa a faixas etárias.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

A levotiroxina deve ser usada com extremo cuidado em pacientes com distúrbios cardiovasculares, incluindo angina pectoris, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e hipertensão; se necessário, devem ser utilizadas doses iniciais menores, aumentos pequenos de dose e intervalos maiores entre os aumentos de dose.

A terapia de reposição da tireoide pode precipitar uma crise suprarrenal aguda em pacientes com insuficiência suprarrenal ou insuficiência pituitária sem o adequado amparo de corticosteróides.

Em neonatos prematuros com peso baixo, o início da terapia com levotiroxina deve ser realizado com extrema cautela, pois pode ocorrer colapso circulatório devido a imaturidade da função suprarrenal (vide item "Reações adversas").

Efeitos sobre a densidade mineral óssea: o uso de levotiroxina pode estar associado a risco de perda óssea, com consequente desenvolvimento de osteoporose e de fraturas. Este risco foi

010938
cg

(2)

Handwritten signature

Handwritten signature

observado em alguns estudos em mulheres na pós-menopausa, usando doses supressivas de TSH após carcinoma diferenciado de tireoide.

PRECAUÇÕES

A levotiroxina deve ser introduzida muito gradualmente em pacientes idosos e naqueles com hipotireoidismo de longa data a fim de evitar qualquer aumento repentino das necessidades metabólicas.

Hormônios da tireoide não devem ser usados para a redução de peso. Em pacientes eutireoideos, as dosagens normais não são eficazes para a perda de peso; dosagens maiores podem produzir manifestações graves ou até mesmo ameaçadoras, especialmente se administradas com outros cuidados específicos para redução de peso.

São necessários cuidados adicionais quando a levotiroxina é administrada a pacientes com diabetes mellitus ou com diabetes insipidus.

A posologia deve ser adaptada de acordo com os testes da função tireoidiana (TSH +/- L-T4). A monitoração dos pacientes deve ser realizada de acordo com sintomas clínicos, assim como com os testes da função da tireoide.

É necessário monitorar os pacientes recebendo administração concomitante de levotiroxina e medicamentos que podem afetar a função da tireoide (tais como amiodarona, inibidores da tirosina quinase, salicilatos e furosemida em altas doses) (vide item "Interações medicamentosas").

Durante a terapia com levotiroxina em mulheres pós-menopausadas com risco aumentado de osteoporose, a dosagem de levotiroxina sódica deve ser ajustada para o nível eficaz mais baixo possível (vide item "Reações adversas").

Gravidez e lactação

Gravidez
A levotiroxina não atravessa prontamente a barreira placentária e seu uso na prática médica não mostrou efeitos adversos ao feto. **A manutenção dos níveis dos hormônios tireoidianos dentro da faixa normal é vital para as gestantes assegurarem a saúde materna e do feto.** Assim, o tratamento com a levotiroxina não precisa ser modificado durante a gravidez. Tanto os níveis de TSH quanto os do hormônio tireoidiano devem ser monitorados periodicamente e, se necessário, o tratamento deve ser ajustado.

Durante a gestação, a levotiroxina sódica é contraindicada como tratamento adjuvante do hipertireoidismo tratado com medicamentos antitireoide. A ingestão adicional de levotiroxina pode aumentar nas dosagens requeridas de medicamentos antitireoide. Os medicamentos antitireoide, diferentemente da levotiroxina, atravessam a barreira placentária nas dosagens eficazes, o que pode resultar em hipotireoidismo no feto. Assim, o hipertireoidismo durante a gravidez deve ser tratado com baixas dosagens de um único agente antitireoideano.

Lactação

Uma mínima quantidade de levotiroxina é excretada pelo leite materno e a lactação não necessita ser descontinuada durante o tratamento.

Categoria de risco na gravidez: A. Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas
Não há indicação de que a levotiroxina possa prejudicar a habilidade de dirigir ou conduzir máquinas.

Outras precauções

Euthyrox® contém lactose; portanto, seu uso não é recomendado em pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-medicamento

Efeitos de Euthyrox® sobre outros medicamentos:

Aplicável para todas as vias de administração:

- **Anticoagulantes orais (por exemplo, dicumarol e varfarina): os hormônios tireoidianos aumentam os efeitos dos anticoagulantes orais.** Pacientes em terapia com anticoagulantes ainda requerem monitoração cuidadosa quando o tratamento com agentes tireoidianos inicia-se ou é alterado conforme a necessidade de ajuste da dosagem do anticoagulante oral (redução da dose).
- Antidiabéticos orais e insulina: o uso de levotiroxina pode levar a um aumento da glicemia, e em pacientes diabéticos, pode ser necessário ajuste de dose dos antidiabéticos orais ou da insulina. Esse efeito ocorre porque os hormônios tireoidianos ajudam a regular a sensibilidade hepática à insulina, que é importante para a inibição da gliconeogênese hepática.

Efeitos de outros medicamentos sobre Euthyrox®.

Aplicável ao uso concomitante de medicamentos para qualquer via de administração:

- Medicamentos indutores enzimáticos tais como rifampicina, carbamazepina ou fenitoina, barbitúricos-aumentam o metabolismo tireoidiano resultando em redução das concentrações séricas plasmáticas dos hormônios tireoidianos. Assim, os pacientes em terapia de reposição dos hormônios da tireoide devem necessitar de aumento nas dosagens se essas drogas forem administradas concomitantemente.
- **A amiodarona inibe a conversão periférica da levotiroxina T4 para T3 resultando em redução da concentração sérica de T3 e aumento do nível de TSH sérico.**
- **Glicocorticóides, propiltiouracil e beta-simpatolíticos (especialmente propranolol) inibem a conversão periférica de levotiroxina (T4) para T3 e pode levar à redução da concentração sérica de T3.**
- **Inibidores da protease: houve relatos de perda de efeito terapêutico da levotiroxina quando usada concomitantemente com lopinavir/ritonavir.** Portanto, os sintomas clínicos, bem como testes de função da tireoide deverão ser cuidadosamente monitorados em pacientes em tratamento com levotiroxina e lopinavir/ritonavir concomitantemente.
- **Inibidores da tirosina quinase tais como imatinibe, sunitinibe ou sorafenibe podem reduzir a eficácia da levotiroxina.** Portanto, os sintomas clínicos assim como a função da tireoide devem ser cuidadosamente monitorados em pacientes recebendo levotiroxina e inibidores da tirosina quinase concomitantemente. Pode ser necessário ajustar a dose da levotiroxina.
- **Estrógenos, por exemplo contraceptivos orais aumentam a ligação da tiroxina, levando a erros de diagnósticos e tratamentos.**
- Salicilatos: doses maiores que 2g/dia podem inibir a ligação de T4 e de T3 à Globulina Ligadora de Tiroxina (TBG). O efeito inicial é um aumento nos níveis dos hormônios tireoidianos, seguido de um decréscimo dos seus níveis totais. Estudos descrevem que, quando em níveis terapêuticos, os salicilatos podem causar uma redução dos níveis de T4 total e de T4 livre na ordem de 20 – 30%.

010939
eg

- Furosemida: dose alta de furosemida (> 80 mg), por via intravenosa, associada a alterações na função renal e da concentração sérica de albumina pode alterar a ligação de T4 e T3 na TBG (globulina ligadora de tiroxina) e promover um aumento transitório de T4 livre e redução do T4 total. Esse efeito não é observado nas doses usuais utilizadas em pacientes hipertensos ou com insuficiência cardíaca.
- Clotibrato: estudos em modelos animais sugerem que o clotibrato pode atuar como um indutor enzimático microssomal alterando o metabolismo dos hormônios tireóideos pelo aumento da glicoronidação da tiroxina com consequente redução dos níveis de T4 e de T3 livre, através da modificação na expressão do RNAm das proteínas ligadoras da tiroxina (TBG).
- **Antidiabéticos: a levotiroxina pode reduzir o efeito hipoglicêmico dos agentes antidiabéticos orais, tais como metformina, glibenclâmida e glibenclâmida, bem como da insulina. É recomendada a monitorização dos níveis de glicose no sangue, especialmente quando a terapia hormonal da tireoide for iniciada ou interrompida, e se necessário, a dosagem do antidiabético deve ser ajustada.**
- Meios de contraste iodados: alguns meios de contraste iodados (ácido iopanoico, ipodato de sódio e algumas preparações intravenosas contendo iodo) podem interferir temporariamente (aproximadamente durante 10 a 14 dias, tempo de excreção dos contrastes) na atividade das desidrogenases com consequente interferência na função tireoideana. Neste período pode haver liberação de iodo em quantidade (14 a 175 mg de iodo) capaz de reduzir a secreção dos hormônios tireoideanos e causar hipotireoidismo.

Medicamentos administrados por via oral que podem reduzir a absorção da levotiroxina (T4):

- **Resinas de troca iônica tais como colestiramina, sevelamer ou sulfato cálcico de poliestireno e sais de sódio: há redução da absorção da levotiroxina ingerida devido à ligação aos hormônios tireoideanos no trato gastrointestinal.** Assim, deve-se separar a administração de resinas de troca iônica da administração da levotiroxina tanto quanto possível.
- **Sequestrante de ácido biliar: colesvelam liga-se à levotiroxina e reduz a sua absorção no trato gastrointestinal.** Não foi observada interação quando a levotiroxina foi administrada por pelo menos 4 horas antes de colesvelam. Desta forma, a levotiroxina deve ser administrada por no mínimo 4 horas antes de colesvelam.
- **Medicamentos para o trato gastrointestinal tais como sucralfato, antiácidos e carbonato de cálcio:** ocorre redução da absorção de levotiroxina no trato gastrointestinal. Assim, deve-se separar a administração de medicamentos para o trato gastrointestinal da administração da levotiroxina tanto quanto possível.
- **Sais de ferro: o sulfato ferroso reduz a absorção da levotiroxina do trato gastrointestinal.** Assim, deve-se separar a administração de sais de ferro da administração da levotiroxina tanto quanto possível.

Medicamento-alimento

Soja: em recém-nascidos sob dieta com soja e tratados com levotiroxina para hipotireoidismo congênito, foi relatado um aumento no nível de TSH. Excepcionalmente, doses elevadas de levotiroxina podem ser necessárias para atingir níveis séricos normais de T4 e TSH. Durante e após a dieta com soja, é necessário uma monitorização dos níveis de T4 e TSH no sangue, com possível ajuste de dose.

Os alimentos podem interferir com a absorção da levotiroxina. Assim recomenda-se a administração de Euthyrox[®] com estômago vazio (1 hora antes ou 2 horas após o café da manhã ou ingestão de alimento), a fim de aumentar sua absorção.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Euthyrox[®] deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

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

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

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

Características do medicamento:

Os comprimidos de Euthyrox[®] são redondos, quase brancos, planos em ambos as faces, com um sulco em ambas as faces, e com a inscrição correspondente à cada concentração (EM25; EM50; EM75; EM88; EM100; EM112; EM125; EM150; EM175; EM200) em uma das faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As doses administradas de Euthyrox[®] variam de acordo com o grau de hipotireoidismo, a idade do paciente e a tolerabilidade individual. A fim de se adaptar a posologia, é recomendável antes de iniciar o tratamento efetuar as dosagens radioimológicas do (T3), (T4) e do TSH. Os comprimidos devem ser administrados com líquido, por via oral.

Uso adulto

- **Hipotireoidismo:** Euthyrox[®] deve ser administrado em doses baixas (50 mcg/dia) que serão aumentadas de acordo com as condições cardiovasculares do paciente.

Dose inicial: 50 mcg/dia, aumentando-se 25 mcg a cada 2 ou 3 semanas até que o efeito desejado seja alcançado. Em pacientes com hipotireoidismo de longa data, particularmente com suspeita de alterações cardiovasculares, a dose inicial deverá ser ainda mais baixa (25 mcg/dia).

Manutenção: recomenda-se 75 a 125 mcg diários sendo que alguns pacientes, com má absorção, podem necessitar de até 200 mcg/dia. A maioria dos pacientes não exige doses superiores a 150mcg/dia. A falta de resposta às doses de 200 mcg/dia sugere má absorção, não obediência ao tratamento ou erro diagnóstico.

- **Supressão do TSH (câncer de tireoide) / nódulos / bóciós eutireoideanos em adultos:** dose supressiva média de levotiroxina (T4): 2,6 mcg/kg/dia, durante 7 a 10 dias. Essa dose geralmente é suficiente para obter normalização dos níveis séricos de T3 e T4 e falta de resposta à ação do TSH. A levotiroxina sódica deve ser empregada com cautela em pacientes com suspeita de glândula tireoide autônoma, considerando que a ação dos hormônios exógenos pode somar-se aos hormônios de fonte endógena.

Uso pediátrico

No recém-nascido, a posologia inicial deverá ser de 5 a 6 mcg/kg/dia em função da dosagem dos hormônios circulantes. Na criança a posologia deve ser estabelecida em função dos resultados das dosagens hormonais e em geral é de 3 mcg/kg/dia.

Os comprimidos de Euthyrox[®] devem ser ingeridos com estômago vazio (1 hora antes ou 2 horas após o café da manhã ou ingestão de alimento), a fim de aumentar sua absorção.

Para as crianças com dificuldades de ingerir os comprimidos, estes devem ser triturados e dissolvidos em pequena quantidade de água. Esta suspensão pode ser administrada em colher ou conta-gotas. Os comprimidos triturados podem também ser administrados com pichecas

010970
EG

quantidades de alimentos (cereais, sucos, etc.). Esta suspensão preparada não pode ser guardada para uso posterior.

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

Pacientes idosos

No idoso, a integridade do sistema cardiovascular pode estar comprometida. Por isso, neste paciente a terapia com Euthyrox[®] deve ser iniciada com doses baixas, como por exemplo: 25-50 mcg/dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10)

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10)

Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100)

Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000)

Reação muito rara (≤ 1/10.000)

Reação com frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Em geral, as reações adversas da levotiroxina estão associadas a uma dosagem excessiva e correspondem aos sintomas do hipertireoidismo.

Desordens cardíacas

Muito comum: palpitações;

Comum: taquicardia;

Frequência desconhecida: arritmias cardíacas.

Desordens da pele e subcutânea

Frequência desconhecida: rash, urticária e sudorese.

Desordens psiquiátricas

Muito comum: insônia.

Comum: nervosismo.

Frequência desconhecida: excitabilidade.

Desordens musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequência desconhecida: fraqueza muscular e câibras, osteoporose em doses supressivas de levotiroxina, especialmente em mulheres pós-menopáusicas, principalmente quando tratado por um longo período.

Desordens vasculares

Frequência desconhecida: fogachos, colapso circulatório em neonatos prematuros de baixo peso (vide item "Advertências e precauções").

Desordens do sistema reprodutivo e da mama

Frequência desconhecida: irregularidades menstruais.

Desordens gastrointestinais

Frequência desconhecida: diarreia e vômito.

Investigações

Frequência desconhecida: perda de peso.

Desordens do sistema nervoso

Muito comum: dor de cabeça.

Frequência desconhecida: tremores, hipertensão intracraniana benigna particularmente em crianças.

Desordens gerais e alterações no local de administração

Frequência desconhecida: intolerância ao calor, febre.

Desordens endócrinas

Comum: hipertireoidismo.

Tais efeitos geralmente desaparecem com a redução da dosagem ou suspensão temporária do tratamento.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas:

Foi relatada tempestade tireoidiana após a intoxicação maciça ou crônica, podem ocorrer também convulsões, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca, coma e morte.

Condução:

Em superdoses agudas, a absorção gastrointestinal pode ser reduzida por carvão ativo. O tratamento frequentemente é sintomático e suporte: betabloqueadores podem ser úteis no controle dos sintomas de hiperatividade simpatomimética. Em casos de superdosagem com altas quantidades, a plasmáfereza deve ser considerada.

A superdose com levotiroxina requer um acompanhamento por um período mais extenso, uma vez que os sintomas podem ser prorrogados por até 6 dias, devido a conversão periférica gradual da levotiroxina em tri-iodotironina.

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

DIZERS LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

M.S. 1.0089.0202

Farmacêutico Responsável: Alexandre Canelas de Souza CRF-RJ nº 23277

Importado e embalado por: MERCK S.A.

CNPJ 33.069.212/0001-84

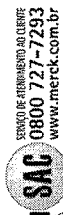
Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro - RJ - CEP 22710-571

Indústria Brasileira

010941
eg

Fabricado por: Merck KGaA, Darmstadt – Alemanha
 ou
 Merck, S.A. de C.V.
 Naucalpan de Juárez - México



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 06/09/2017.

EUTHYROX® - Histórico de Alteração da Bula

Dados de submissão eletrônica			Dados de notificação/inscrição que altera bula			Dados das alterações de bula			
Data de expedição	Nº de expediente	Assunto	Data do expediente	Nº de expediente	Assunto	Data de aprovação	Item de bula	Veredas (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/08/2018		10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 601/12	22/08/2018		10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 601/12	Não se aplica	VP: Quando não deve usar este medicamento? O que deve ser considerado ao usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode nos causar? O que fazer se algum medicamento não estiver funcionando? Precauções / Interações medicamentosas / Reações adversas, bula padrão, publicada no site eletrônico de Anvisa em 06/09/2017.	VP/VPS	Comprimidos 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 112 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg
28/05/2017	100458117-9	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 601/12	28/05/2017	100458117-9	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 601/12	Não se aplica	VP & VPS: incluído da nova logomarca de empresa	VP/VPS	Comprimidos 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 112 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg
28/05/2017	100458117-8	10755 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à regulamentação	28/05/2017	100458117-8	10755 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à regulamentação	Não se aplica	VP & VPS: incluído da fase MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA	VP/VPS	Comprimidos 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 112 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg
13/07/2016	208582116-6	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 601/12	13/07/2016	208582116-6	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 601/12	Não se aplica	VP: O que deve saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento nos causa? VPS: Advertências e precauções / Reações adversas medicamentosas / Interações medicamentosas / Reações adversas, bula padrão, publicada no site eletrônico de Anvisa em 18/05/2016; VP & VPS: Dados legais (Sim, 13/06/16)	VP/VPS	Comprimidos 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 112 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg

010942
B9

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

010943
 09

EUTHYROX® - Histórico de Alteração da Bula

Dados da solicitação eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bula			
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Visão (VP/VS)	Alterações realizadas
26/10/2015	0538652/15-9	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	26/10/2015	0538652/15-9	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	VP: O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: Resultados de eficácia / Reações adversas / Interações medicamentosas / (conforme bula padrão, eletrônico da Anvisa em 05/05/2015). VP: O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: Resultados de eficácia / Reações adversas / Interações medicamentosas / (conforme bula padrão, eletrônico da Anvisa em 05/05/2015).	VP/VS	Comprimidos 25 mg, 50 mg, 75 mg, 88 mg, 100 mg, 112 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg
10/07/2015	0689743/15-0	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	10/07/2015	0689743/15-0	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	VP: O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: Advertências / Interações medicamentosas / (conforme bula padrão, eletrônico da Anvisa em 05/05/2015).	VP/VS	Comprimidos 25 mg, 50 mg, 75 mg, 88 mg, 100 mg, 112 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg
17/06/2014	0461412/14-6	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/06/2014	0461412/14-6	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	VP: O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: Advertências e Precauções / (conforme bula padrão, eletrônico da Anvisa em 21/05/2014).	VP/VS	Comprimidos 25 mg, 50 mg, 75 mg, 88 mg, 100 mg, 112 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg
17/12/2013	1069427/13-8	10457 - SIMILAR - Inclusão inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	17/12/2013	1069427/13-8	10457 - SIMILAR - Inclusão inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	VP: O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: Advertências e Precauções / (conforme bula padrão, eletrônico da Anvisa em 30/05/2013).	VP/VS	Comprimidos 25 mg, 50 mg, 75 mg, 88 mg, 100 mg, 112 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg

[Handwritten signatures and initials]

510

010944
eg

levotiroxina sódica

Medicamento genérico. Lei n.º 9.787, de 1999



APRESENTAÇÕES

- Comprimidos 25 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
- Comprimidos 50 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
- Comprimidos 75 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
- Comprimidos 88 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
- Comprimidos 100 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
- Comprimidos 112 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
- Comprimidos 125 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
- Comprimidos 150 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
- Comprimidos 175 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
- Comprimidos 200 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

- Levotiroxina sódica 25 mcg: cada comprimido contém 25 mcg de levotiroxina sódica.
 - Levotiroxina sódica 50 mcg: cada comprimido contém 50 mcg de levotiroxina sódica.
 - Levotiroxina sódica 75 mcg: cada comprimido contém 75 mcg de levotiroxina sódica.
 - Levotiroxina sódica 88 mcg: cada comprimido contém 88 mcg de levotiroxina sódica.
 - Levotiroxina sódica 100 mcg: cada comprimido contém 100 mcg de levotiroxina sódica.
 - Levotiroxina sódica 112 mcg: cada comprimido contém 112 mcg de levotiroxina sódica.
 - Levotiroxina sódica 125 mcg: cada comprimido contém 125 mcg de levotiroxina sódica.
 - Levotiroxina sódica 150 mcg: cada comprimido contém 150 mcg de levotiroxina sódica.
 - Levotiroxina sódica 175 mcg: cada comprimido contém 175 mcg de levotiroxina sódica.
 - Levotiroxina sódica 200 mcg: cada comprimido contém 200 mcg de levotiroxina sódica.
- Excipientes: amido de milho, croscamelese sódica, estearato de magnésio, gelatina, lactose monoidratada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado à:

- Terapia de reposição ou suplementação hormonal em pacientes com hipotireoidismo de qualquer etiologia (exceto no hipotireoidismo transitório, durante a fase de recuperação de tireoidite subaguda). Nesta categoria incluem-se: cretinismo, mixedema e hipotireoidismo comum em pacientes de qualquer idade (crianças, adultos e idosos) ou fase (por exemplo, gravidez); hipotireoidismo primário resultante de déficit funcional; atrofia primária da tireoide; ablação total ou parcial da glândula tireoide, com ou sem bócio; hipotireoidismo secundário (hipofisário) ou terciário (hipotalâmico).
- Supressão do TSH hipofisário no tratamento ou prevenção dos vários tipos de bócios eutireoidianos, inclusive nódulos tireoidianos, tireoidite linfocítica subaguda ou crônica (tireoidite de Hashimoto) e carcinomas foliculares e papilares, tireotropino-dependentes da tireoide.
- Ao diagnóstico nos testes de supressão, auxiliando no diagnóstico da suspeita de hipertireoidismo leve ou de glândula tireoide autônoma.



levotiroxina sódica

Merck S/A

Comprimidos

25, 50, 75, 88, 100, 112,
125, 150, 175 e 200 mcg

Handwritten marks and signatures at the bottom right of the page.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Hipotireoidismo

Pediátrico

A terapia de reposição com T4 (levotiroxina) é a escolha mais adequada para a maioria dos pacientes com hipotireoidismo.

Um estudo de coorte retrospectivo (n = 69) em pacientes pediátricos de até 2 anos de idade revelou que a administração inicial variável de levotiroxina, com base na etiologia para hipotireoidismo congênito, rapidamente normalizou os níveis de T4 livre sem a produção de hipertireoidismo iatrogênico persistente (Mathai et al, 2009).

Adulto

Levotiroxina é indicada para reposição ou suplementação em pacientes com hipotireoidismo, incluindo hipotireoidismo congênito, mixedema e hipotireoidismo primário resultante de deficiência funcional, atrofia primária, ausência da glândula tireoide (total ou parcial) ou de efeitos de radiação ou cirurgia com ou sem a presença de bócio; ou com hipotireoidismo secundário (pituitário) e hipotireoidismo terciário (hipotalâmico). Hipotireoidismo medicamentoso, como o subsequente de terapia com iodoeto de potássio (SSKI) ou de terapia com carbonato de lítio, tem respondido adequadamente à descontinuação do agente causador e instituição da terapia com levotiroxina. Levotiroxina é eficaz na substituição da tireoide devido ao seu padrão de pureza, meia-vida longa, pool corpóreo grande, e simulação próxima dos níveis hormonais fisiológicos (Refetoff, 1975b; Stock et al., 1974; Surks et al., 1973b).

A administração diária de levotiroxina 0,05 mg foi eficaz na melhora dos sintomas do hipotireoidismo subclínico em um estudo controlado. O hipotireoidismo subclínico foi definido como níveis normais de tiroxina sérica e tiroxina livre, com níveis elevados de tiroxina sérica. Em pacientes tratados com tiroxina, o intervalo sistólico médio não mudou. No entanto, os intervalos sistólicos se normalizaram em 5 pacientes com os valores basais mais anormais. Os sintomas melhoraram em 8 de 14 pacientes recebendo tiroxina, em comparação a 3 de 12 pacientes recebendo placebo (Cooper et al, 1984).

Hipotireoidismo congênito

Pediátrico

Um estudo de coorte retrospectivo (n = 69) em pacientes pediátricos de até 2 anos de idade revelou que a administração inicial variável de levotiroxina, com base na etiologia para hipotireoidismo congênito, rapidamente normalizou os níveis de levotiroxina livre (T4) sem a produção de hipertireoidismo iatrogênico persistente. Levotiroxina suspensão 15 mcg/mL foi administrada a pacientes com atireose (n = 17) que receberam dose de 15 mcg/kg/dia, a pacientes com ectopia (n = 35) que receberam dose de 12 mcg/kg/dia, e a pacientes com dismorfogênese (n = 17) que receberam dose de 10 mcg/kg/dia. Testes frequentes de função da tireoide foram conduzidos semanalmente por 4 semanas, em seguida em 6 semanas, e mensalmente até 24 meses de idade e, por conseguinte, a cada 3 meses. Foram feitos ajustes da dose de levotiroxina para manter o T4 livre dentro da metade superior dos valores normais. Após o controle da etiologia e do nível inicial de T4 livre, uma dose inicial mais alta foi significativamente associada ao aumento da média do nível de T4 livre nas semanas 1 e 2 (p = 0,009). Uma correlação entre os níveis de T4 livre e dose entre as etiologias não foi significativamente diferente inicialmente (p = 0,6). Após 2 anos, no entanto, a dose foi significativamente associada à etiologia (p = 0,006) com atireose requerendo doses iniciais maiores, as quais rapidamente foram diminuídas ao longo do tempo. Duas semanas após o início da terapia, uma maioria de pacientes apresentou normalização do TSH (menos ou igual a 8 milhões de unidades internacionais/litro): 26% ao final da primeira semana, 72% ao final da segunda semana, 92% na terceira semana, e 96% na quarta semana. O tempo de normalização

do TSH não foi correlacionado à etiologia. Nas primeiras 6 semanas de terapia, foram necessários 77 ajustes de dose, com a maioria sendo reduções (n = 63) e ocorrendo entre as 2 primeiras semanas, 49% dos pacientes precisaram de um, 24% precisaram de dois, e 6% precisaram de três ajustes de dose. O número de mudança de doses não estava correlacionado à etiologia. Dados de dois anos mostraram que, exceto por 2 pacientes nãoaderentes, todos apresentaram níveis normais de T4 livre. Em 65% dos pacientes, os níveis transitórios de TSH foram maiores de 8 milhões de unidades internacionais/litro (mUI/L) e 84% apresentaram níveis de TSH maiores de 5 mUI/L ocasionalmente durante os primeiros dois anos. Durante as primeiras 4 semanas de terapia, foi observado hipertireoidismo em 28% dos pacientes (dismorfogênese em 1,2% e atireose em 35%). Em duas semanas, os níveis elevados de T4 voltaram ao normal em todos os pacientes, e em uma semana em 58% dos pacientes (Mathai et al, 2008).

Supressão do TSH hipofisário

Indicado para tratamento ou prevenção de bócios eutiroides, nódulos da tireoide subagudos ou tireoidite linfocítica crônica (tireoidite de Hashimoto), bócio multinodular, adjuvante à cirurgia e radioiodoterapia no tratamento de câncer de tireoide bem diferenciado tireotropina-dependente.

Existe evidência conflitante no uso de levotiroxina no tratamento de nódulos únicos da tireoide.

Adulto

A supressão da tireoide com levotiroxina (L-tiroxina) e imagem com pertecnetato de tecnécio 99m (99mTc) foi eficaz para o reconhecimento do tecido tireoideano autônomo, apresentando vantagens de conveniência para o paciente e uma imagem melhor em comparação ao primeiro teste de supressão de tri-iodotironina (T3) usando 131I-iodeto para a imagem. Em sujeitos de pesquisa controlados (n = 15), a captação de pertecnetato 99mTc (10 mCi) foi reduzida para uma média de 76% após 10 dias da administração de L-tiroxina 2 mcg/kg/dia. Entre 20 sujeitos de pesquisa com doença tireoideana, aqueles com tecido tireoideano autônomo (pacientes com doença de Graves, bócio difuso tóxico não autoimune, ou nódulos autônomos funcionais) não mostraram redução significativa na captação. Efeitos colaterais não foram relacionados pelos pacientes. Pacientes recebendo medicamentos antitireoide não precisaram descontinuar-los para esse teste. A meia-vida física curta de 99mTc (6 horas) e a curta permanência de 99mTc na glândula tireoide fornecem uma dose baixa de radiação para a tireoide e permite estudos em curtos intervalos de tempo (Ramos et al., 2000).

Em um estudo randomizado, cruzado, e controlado por placebo, a levotiroxina diminuiu significativamente o volume de nódulos de tireoide. Foram randomizados em 4 braços de tratamento 49 pacientes com um único nódulo palpável. O grupo 1 recebeu placebo por 1 ano, trocando em seguida para tratamento de um ano com levotiroxina para supressão de grau elevado de hormônio estimulante da tireoide (TSH). O TSH foi suprimido para menos ou igual a 0,1 miliuilidades por mililitro (mL), com doses médias de 3,2 mcg/kg/dia de levotiroxina. O grupo 2 inicialmente recebeu levotiroxina para supressão de nível elevado de TSH e foi cruzado com placebo no segundo ano. O grupo 3 iniciou o estudo recebendo placebo e alterou para levotiroxina para supressão de nível baixo de TSH, e o grupo 4 iniciou com levotiroxina para supressão de nível baixo de TSH e alterou para placebo. Grupos de supressão de nível baixo de TSH foram suprimidos com 0,4 a 0,6 miliuilidades/mL com doses médias de 1,4 mcg/kg/dia de levotiroxina. Nove pacientes foram excluídos da análise de dados devido a não-aderência ou inadequação à supressão do TSH. No grupo 1 (n = 9) e grupo 2 (n = 11), 12 meses de supressão de nível alto com levotiroxina resultaram em uma diminuição significativa do volume de nódulo, de 1,79 mL (p abaixo de 0,01) e 1,67 (p abaixo de 0,001) respectivamente. Nos grupos 3 (n = 10) e 4 (n = 10), 12 meses de supressão de nível baixo com levotiroxina resultaram em uma diminuição do volume de nódulo de 1,39 mL (p abaixo de 0,05) e de 1,37 (p abaixo de

(M)

2.

89

89

0,01). No seguimento do tratamento com levotiroxina, foi observada uma redução de mais de 50% do nódulo em 37,5% dos pacientes com supressão de nível alto de TSH e em 41,6% dos pacientes com supressão de nível baixo de TSH. As diferenças entre os grupos não foram significativas (p = NS). Levotiroxina foi bem tolerada. No entanto, 4 pacientes dos grupos de supressão de nível alto de TSH desenvolveram sintomas e sinais de hipertireoidismo durante a metade do tratamento de estudo. Os autores recomendam o uso de dose baixa de levotiroxina para diminuir a possibilidade de desenvolvimento de toxicidade da levotiroxina (Koc et al, 2002).

A levotiroxina reduziu o volume dos nódulos únicos da tireoide em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Os pacientes foram seguidos por 18 meses e receberam prescrição de levotiroxina para manter os níveis de hormônio estimulante da tireoide (TSH) abaixo de 0,3 mIU/litro (n = 64) ou placebo (n = 59). Ao final de 18 meses, o volume do nódulo diminuiu uma média de 0,36 mililitros (mL) +/- 1,71 mL no grupo, enquanto o grupo de placebo mostrou um aumento médio de 0,62 mL +/- 3,67 mL (p = 0,01). Pacientes que apresentaram uma diminuição de mais de 50% do volume do nódulo, foram classificados como "responsivos". Dezesete dos 64 pacientes no braço de tratamento e 10 dos 59 pacientes receberam placebo foram considerados "responsivos" (p = 0,04) (Wémeau et al, 2002).

A levotiroxina isolada ou em combinação com iodato foi tão eficaz quanto iodato isolado para o tratamento de bócio endêmico. Em um modo randomizado, 166 pacientes receberam levotiroxina 150 mcg/dia e todo 400 mcg/dia, ou uma combinação de levotiroxina 75 mcg/dia e iodo 200 mcg/dia, por 8 meses. Uma diminuição comparável e significativa no tamanho do bócio aconteceu em todos os grupos (Hintze et al, 1989).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Mathai S, et al. A novel therapeutic paradigm to treat congenital hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 2008 Jul;69(1):142-7.
Refetoff S. Thyroid hormone therapy. Med Clin North Am. 1975 Sep;59(5):1147-62.
Engl J Med. 1974 Mar 7;290(10):529-33.
Surks MI, et al. A new radioimmunoassay for plasma L-triiodothyronine: measurements in thyroid disease and in patients maintained on hormonal replacement. J Clin Invest. 1972 Dec;51(12):3104-13.
Cooper DS, et al. L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 1984 Jul;101(1):18-24.
Ramos CD, et al. Thyroid suppression test with L-thyroxine and [99mTc] pertechnetate. Clin Endocrinol (Oxf). 2000 Apr;52(4):471-7.
Koc M, et al. Effect of low- and high-dose levothyroxine on thyroid nodule volume: a crossover placebo-controlled trial. Clin Endocrinol (Oxf). 2002 Nov;57(5):621-8.
Hintze G, et al. Treatment of endemic goitre due to iodine deficiency with iodine, levothyroxine or both: results of a multicentre trial. Eur J Clin Invest. 1989 Dec;19(6):527-34.
Wémeau JL, et al. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Nov;87(11):4928-34.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Os hormônios tireoidianos maiores são a levotiroxina (T4) e a tri-iodotironina (T3). As quantidades de levotiroxina liberadas na circulação por uma glândula tireoide funcional são reguladas pela quantidade de tireotropina (TSH) secretada pela parte anterior da glândula hipófise. A síntese de TSH é por sua vez regulada tanto pelos níveis de levotiroxina e tri-

[Handwritten signatures and initials]

iodotironina circulantes como pelo hormônio de liberação da tireotropina (TRH), secretado pelo hipotálamo. O reconhecimento desse sistema complexo de resposta (feedback) é muito importante para o diagnóstico e o tratamento da disfunção tireoidiana.

A absorção da levotiroxina é variável, girando em torno de 50% a 80% das doses administradas. Esta variação de absorção é dependente de vários fatores, tais como: veículos utilizados em sua preparação, conteúdo intestinal, flora intestinal e fatores dietéticos.

Mais de 99% dos hormônios circulantes estão ligados às proteínas séricas, incluindo a globulina (TBg), pré-albumina (TBPA) e albumina (TBA), cuja capacidade e afinidade variam de acordo com os hormônios. A levotiroxina apresenta uma afinidade maior de ligação que a tri-iodotironina, tanto ao nível da circulação, como a nível celular, o que explica o seu maior tempo de ação. A meia-vida da levotiroxina (T4) no plasma normal é de 6 a 7 dias. Essa meia-vida diminui no hipertireoidismo e aumenta no hipotireoidismo. A detoxinação da levotiroxina ocorre em vários locais como o fígado, rins e outros tecidos. O hormônio conjugado sob a forma de glucuronatos ou sulfatos é encontrado na bile e intestino, onde se completa o ciclo entero-hepático. Diariamente, cerca de 70% de levotiroxina (T4) metabolizada é dejetada.

O principal efeito dos hormônios tireoidianos exógenos é o aumento do índice metabólico dos tecidos. Os hormônios tireoidianos também estão relacionados com o crescimento e diferenciação dos tecidos. Nos jovens em estado de deficiência, existe um atraso de crescimento e uma imaturação esquelética, e em outros sistemas ocorre principalmente uma falha de ossificação das epífises e do desenvolvimento do sistema nervoso central.

Assim, a administração da levotiroxina produz:

- aumento do consumo tissular de oxigênio;
- aumento do metabolismo basal;
- aumento do ritmo cardíaco.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Levotiroxina está contraindicada em casos de: hipersensibilidade aos componentes da fórmula, infarto do miocárdio recente, tireotoxicose não tratada, insuficiência suprarrenal descompensada e hipertireoidismo não tratado.

Não há contra-indicação relativa a faixas etárias.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

A levotiroxina deve ser usada com extremo cuidado em pacientes com distúrbios cardiovasculares, incluindo angina pectoris, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e hipertensão, se necessário, devem ser utilizadas doses iniciais menores, aumentos pequenos de dose e intervalos maiores entre os aumentos de dose.

A terapia de reposição da tireoide pode precipitar uma crise suprarrenal aguda em pacientes com insuficiência suprarrenal ou insuficiência pituitária sem o adequado amparo de corticosteroides.

Em neonatos prematuros com peso baixo, o início da terapia com levotiroxina deve ser realizado com extrema cautela, pois pode ocorrer colapso circulatório devido a imaturidade da função suprarrenal (vide item "9. Reações adversas").

Efeitos sobre a densidade mineral óssea: o uso de levotiroxina pode estar associado a risco de perda óssea, com conseqüente desenvolvimento de osteoporose e de fraturas. Este risco foi

observado em alguns estudos em mulheres na pós menopausa, usando doses supressivas de TSH após carcinoma diferenciado de tireoide.

PRECAUÇÕES

Hormônios da tireoide não devem ser usados para a redução de peso. Em pacientes eutireoideos, as dosagens normais não são eficazes para a perda de peso; dosagens maiores podem produzir manifestações graves ou até mesmo ameaçadoras, especialmente se administradas com outros cuidados específicos para redução de peso.

Precauções especiais

São necessários cuidados adicionais quando a levotiroxina é administrada a pacientes com Diabetes mellitus ou com Diabetes insipidius (vide item 6. Interações Medicamentosas).

A posologia deve ser adaptada de acordo com os testes da função tireoidiana (TSH +/- L-T4). A monitoração dos pacientes deve ser realizada de acordo com sintomas clínicos, assim como com os testes da função da tireoide. É necessário monitorar os pacientes recebendo administração concomitante de levotiroxina e medicamentos que podem afetar a função da tireoide (tais como amiodarona, inibidores da tirosina quinase) (vide item "6. Interações medicamentosas").

Durante a terapia com levotiroxina em mulheres pós-menopáusicas com risco aumentado de osteoporose, a dosagem de levotiroxina sérica deve ser ajustada para o nível eficaz mais baixo possível (vide "item 9. Reações adversas").

Gravidez e lactação

A levotiroxina atravessa a barreira placentária em quantidade limitada, mas seu uso na prática médica não mostrou efeitos adversos ao feto. A manutenção dos níveis dos hormônios tireoideanos dentro da faixa normal é vital para as gestantes assegurarem a saúde materna e do feto. Assim, o tratamento com levotiroxina sérica não precisa ser modificado durante a gravidez. Tanto os níveis de TSH quanto os do hormônio tireoideano devem ser monitorados periodicamente e, se necessário, o tratamento deve ser ajustado.

Durante a gestação, a levotiroxina sérica é contraindicada como tratamento adjuvante do hipertireoidismo tratado com drogas antitireoide. A ingestão adicional de levotiroxina pode aumentar nas dosagens requeridas das drogas antitireoide. As drogas antitireoide, diferentemente da levotiroxina, atravessam a barreira placentária nas dosagens eficazes, o que pode resultar em hipertireoidismo no feto. Assim, o hipertireoidismo durante a gravidez deve ser tratado com baixas dosagens de um único agente antitireoideano.

A amamentação pode continuar durante o tratamento com levotiroxina. A quantidade de levotiroxina excretada pelo leite materno é mínima e não está associada a nenhum efeito colateral ou potencial tumorigênico. Quantidades adequadas de levotiroxina são necessárias para manter a lactação normal.

Categoria de risco na gravidez: A. Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica.

Populações especiais

Cuidados especiais devem ser tomados em pacientes idosos com bócio com função tireoidiana normal, que já sofreram infarto do miocárdio ou que apresentam angina pectoris, insuficiência cardíaca ou arritmia com taquicardia.

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

A. levotiroxina deve ser introduzida muito gradualmente em pacientes idosos e naqueles com hipotireoidismo de longa data a fim de evitar qualquer aumento repentino das necessidades metabólicas.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não há indicação de que a levotiroxina possa prejudicar a habilidade de dirigir ou conduzir máquinas.

Outras precauções

Levotiroxina sódica contém lactose; portanto, seu uso não é recomendado em pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-medicamento

Efeitos da levotiroxina sobre outros medicamentos:

- Anticoagulantes orais (por exemplo, dicumarol e varfarina): os hormônios tireoideanos aumentam os efeitos dos anticoagulantes orais. Pacientes em terapia com anticoagulantes ainda requerem monitoração cuidadosa quando o tratamento com agentes tireoideanos inicia-se ou é alterado conforme a necessidade de ajuste da dosagem do anticoagulante oral (redução da dose).
- Antidiabéticos orais e insulina: o uso de levotiroxina pode levar a um aumento da glicemia, e em pacientes diabéticos, pode ser necessário ajuste de dose dos antidiabéticos orais ou da insulina. Esse efeito ocorre porque os hormônios tireoideanos ajudam a regular a sensibilidade hepática à insulina, que é importante para a inibição da gliconeogênese hepática.

Efeitos de outros medicamentos sobre a levotiroxina:

- Medicamentos indutores enzimáticos (ex: rifampicina, carbamazepina ou fenitoína, barbitúricos): aumentos no metabolismo tireoideano resultando em reduções das concentrações séricas plasmáticas dos hormônios tireoideanos. Assim, os pacientes em terapia de reposição dos hormônios da tireoide devem necessitar de aumento nas dosagens se essas drogas forem administradas concomitantemente.
- A amiodarona inibe a conversão periférica da levotiroxina T4 para T3 resultando em redução da concentração sérica de T3 e aumento do nível de TSH sérico.
- Glicocorticóides, propiltiuracil e beta-simpatolíticos (especialmente propranolol) inibem a conversão periférica de levotiroxina (T4) para T3 e pode levar à redução da concentração sérica de T3.
- Inibidores da protease: Houve relatos de perda de efeito terapêutico do levotiroxina quando usado concomitantemente com lopinavir/ritonavir. Portanto, os sintomas clínicos, bem como testes de função da tireoide deverão ser cuidadosamente monitorados em pacientes em tratamento com levotiroxina e lopinavir/ritonavir concomitantemente.
- Inibidores da tirosina quinase tais como imatinibe, sunitinibe ou sorafenibe podem reduzir a eficácia da levotiroxina. Portanto, os sintomas clínicos assim como a função da tireoide devem ser cuidadosamente monitorados em pacientes recebendo levotiroxina e inibidores da tirosina quinase concomitantemente. Pode ser necessário ajustar a dose da levotiroxina.
- Estrógenos (ex: contraceptivos orais): aumentam a ligação da tiroxina, levando a erros de diagnósticos e tratamentos.
- Salicilatos: doses maiores que 2g/dia podem inibir a ligação de T4 e de T3 à Globulina Ligadora de Tiroxina (TBG). O efeito inicial é um aumento nos níveis de T4 livre. Estudos descrevem que, quando em níveis terapêuticos, os salicilatos podem causar uma redução dos níveis de T4 total e de T4 livre na ordem de 20 - 30%.

- Furosemida: dose alta de furosemida (> 80 mg), por via intravenosa, associada a alterações na função renal e da concentração sérica de albumina pode alterar a ligação de T4 e T3 na TBG (globulina ligadora de tiroxina) e promover um aumento transitório de T4 livre e redução do T4 total. Esse efeito não é observado nas doses usuais utilizadas em pacientes hipertensos ou com insuficiência cardíaca.
- Clofibrato: estudos em modelos animais sugerem que o clofibrato pode atuar como um indutor enzimático microsomal alterando o metabolismo dos hormônios tireóideos pelo aumento da glicoronidação da tiroxina com consequente redução dos níveis de T4 e de T3 livre, através da modificação na expressão do RNAm das proteínas ligadoras da tiroxina (TBG).
- Antidiabéticos: a levotiroxina pode reduzir o efeito hipoglicêmico dos agentes antidiabéticos orais, tais como metformina, glibenclâmida e glibenclâmida, bem como da insulina. É recomendada a monitorização dos níveis de glicose no sangue, especialmente quando a terapia hormonal da tireoide for iniciada ou interrompida, e se necessário, a dosagem do antidiabético deve ser ajustada.
- Meios de contraste iodados: alguns meios de contraste iodados (ácido iopanoico, ipodato de sódio e algumas preparações intravenosas contendo iodo) podem interferir temporariamente (aproximadamente durante 10 a 14 dias, tempo de excreção dos contrastes) na atividade das deiodinases com consequente interferência na função tireoideana. Neste período pode haver liberação de iodo em quantidade (14 a 175 mg de iodo) capaz de reduzir a secreção dos hormônios tireoideanos e causar hipotireoidismo.

Medicamentos administrados por via oral que podem reduzir a absorção da levotiroxina (T4):

- Resinas de troca iônica (ex: colestiramina, sevelamer ou sulfato cálcico de poliestireno e sais de sódio): há redução da absorção da levotiroxina ingerida devido à ligação aos hormônios tireoideanos no trato gastrointestinal. Assim, deve-se separar a administração de resinas de troca iônica da administração da levotiroxina tanto quanto possível.
- Sequestrante de ácido biliar: colestevlam liga-se à levotiroxina e reduz a sua absorção no trato gastrointestinal. Não foi observada interação quando a levotiroxina foi administrada por pelo menos 4 horas antes de colestevlam. Desta forma, a levotiroxina deve ser administrada por no mínimo 4 horas antes de colestevlam.
- Medicamentos para o trato gastrointestinal (ex: sucralfato, antiácidos e carbonato de cálcio): ocorre redução da absorção de levotiroxina no trato gastrointestinal. Assim, deve-se separar a administração de medicamentos para o trato gastrointestinal da administração da levotiroxina tanto quanto possível.
- Sais de ferro: o sulfato ferroso reduz a absorção da levotiroxina do trato gastrointestinal. Assim, deve-se separar a administração de sais de ferro da administração da levotiroxina tanto quanto possível.

Medicamento-alimento

Soja: em recém-nascidos sob dieta com soja e tratados com levotiroxina para hipotireoidismo congênito, foi relatado um aumento no nível de TSH. Doses excessivas de levotiroxina podem ser necessárias para atingir níveis séricos normais de T4 e TSH. Durante e após a dieta com soja, é necessário uma monitorização dos níveis de T4 e TSH no sangue, com possível ajuste de dose.

Os alimentos podem interferir com a absorção da levotiroxina. Assim recomenda-se a administração da levotiroxina com estômago vazio (1 hora antes ou 2 horas após o café da manhã ou ingestão de alimento), a fim de aumentar sua absorção.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Levotiroxina deve ser conservada em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

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

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

Características do medicamento:

Os comprimidos de levotiroxina são redondos, quase brancos, planos em ambas as faces, com um sulco em ambas as faces, e com a inscrição correspondente à cada concentração (EM25; EM50; EM75; EM88; EM100; EM112; EM125; EM150; EM175; EM200) em uma das faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As doses administradas de levotiroxina variam de acordo com o grau de hipotireoidismo, a idade do paciente e a tolerabilidade individual. A fim de se adaptar a posologia, é recomendável antes de iniciar o tratamento efetuar as dosagens radioimológicas do (T3), (T4) e do TSH. Os comprimidos devem ser administrados com líquido, por via oral.

Uso adulto

- **Hipotireoidismo:** levotiroxina deve ser administrada em doses baixas (50 mcg/dia) que serão aumentadas de acordo com as condições cardiovasculares do paciente.

Dose inicial: 50 mcg/dia, aumentando-se 25 mcg a cada 2 ou 3 semanas até que o efeito desejado seja alcançado. Em pacientes com hipotireoidismo de longa data, particularmente com suspeita de alterações cardiovasculares, a dose inicial deverá ser ainda mais baixa (25 mcg/dia).

Manutenção: recomenda-se 75 a 125 mcg diários sendo que alguns pacientes, com má absorção, podem necessitar de até 200 mcg/dia. A maioria dos pacientes não exige doses superiores a 150mcg/dia. A falta de resposta às doses de 200 mcg/dia sugere má absorção, não obediência ao tratamento ou erro diagnóstico.

- **Supressão do TSH (câncer de tireoide) / nódulos / bócio eutireoidianos em adultos:** dose supressiva média de levotiroxina (T4): 2,6 mcg/kg/dia, durante 7 a 10 dias. Essa dose geralmente é suficiente para obter normalização dos níveis séricos de T3 e T4 e falta de resposta à ação do TSH. A levotiroxina sódica deve ser empregada com cautela em pacientes com suspeita de glândula tireoide autônoma, considerando que a ação dos hormônios exógenos pode somar-se aos hormônios de fonte endógena.

Uso pediátrico

No recém-nascido, a posologia inicial deverá ser de 5 a 6 mcg/kg/dia em função da dosagem dos hormônios circulantes. Na criança a posologia deve ser estabelecida em função dos resultados das dosagens hormonais e em geral é de 3 mcg/kg/dia.

Os comprimidos de levotiroxina devem ser ingeridos com estômago vazio (1 hora antes ou 2 horas após o café da manhã ou ingestão de alimento), a fim de aumentar sua absorção.

Para as crianças com dificuldades de ingerir os comprimidos, estes devem ser triturados e dissolvidos em pequena quantidade de água. Esta suspensão pode ser administrada em colher ou conta-gotas. Os comprimidos triturados podem também ser administrados com pequenas

876010

CG

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.

quantidades de alimentos (cereais, sucos, etc.). Esta suspensão preparada não pode ser guardada para uso posterior.

Não há estudos dos efeitos da levotiroxina administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Pacientes idosos

No idoso, a integridade do sistema cardiovascular pode estar comprometida. Por isso, neste paciente a terapia com levotiroxina deve ser iniciada com doses baixas, como por exemplo: 25-50 mcg/dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10)

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10)

Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100)

Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000)

Reação muito rara (≤ 1/10.000)

Reação com frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Em geral, as reações adversas da levotiroxina estão associadas a uma dosagem excessiva e correspondem aos sintomas do hipertireoidismo.

Desordens cardíacas

Muito comum: palpitações;

Comum: taquicardia;

Frequência desconhecida: arritmias cardíacas.

Desordens da pele e subcutânea

Frequência desconhecida: rash, urticária e sudorese.

Desordens psiquiátricas

Muito comum: insônia.

Comum: nervosismo.

Frequência desconhecida: excitabilidade.

Desordens musculo-esqueléticos e dos tecidos conjuntivos

Frequência desconhecida: fraqueza muscular e câibras, osteoporose em doses supressivas de levotiroxina, especialmente em mulheres pós-menopáusicas, principalmente quando tratado por um longo período.

Desordens vasculares

Frequência desconhecida: fogachos, colapso circulatório em neonatos prematuros de baixo peso (vide item "5. Advertências e precauções").

Desordens do sistema reprodutivo e da mama

Frequência desconhecida: irregularidades menstruais.

Desordens gastrointestinais

Frequência desconhecida: diarreia e vômito.

Investigações

Frequência desconhecida: perda de peso.

Desordens do sistema nervoso

Muito comum: dor de cabeça.

Frequência desconhecida: tremores, hipertensão intracraniana benigna particularmente em crianças.

Desordens gerais e alterações no local de administração

Frequência desconhecida: intolerância ao calor, febre.

Desordens endócrinas

Comum: hipertireoidismo.

Tais efeitos geralmente desaparecem com a redução da dosagem ou suspensão temporária do tratamento.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas:

Foi relatada tempestade tireoidiana após a intoxicação massiva ou crônica, pode ocorrer também convulsões, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca, coma e morte.

Condução:

Em superdoses agudas, a absorção gastrointestinal pode ser reduzida por carvão ativo. O tratamento frequentemente é sintomático e suporte: betabloqueadores podem ser úteis no controle dos sintomas de hiperatividade simpatomimética. Em casos de superdosagem com altas quantidades, a plasmáfereza deve ser considerada.

A superdose com levotiroxina requer um acompanhamento por um período mais extenso, uma vez que os sintomas podem ser prorrogados por até 6 dias, devido a conversão periférica gradual da levotiroxina em tri-iodotironina.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

M.S. 1.0089.0392

Farmacêutico Responsável: Alexandre Canelas de Souza CRF-RJ nº 23277

Importado e embalado por: **MERCK S.A.**

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro - RJ - CEP 22710-571

Indústria Brasileira

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.

010949
89

Fabricado por: Merck KGaA, Darmstadt - Alemanha ou Merck S.A. de C.V, Naucalpan de Juarez - México



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 18/05/2016.

LEVITIROXINA SÓDICA - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica				Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Veículos (VP/VPs)	Apresentações relacionadas	
04/09/2017		10459 - GÊNÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/02/2017	037746/17-2	10459 - GÊNÉRICO - Regulação de medicamento - clone	DOM 17/09/2017 (RDC-DE 1154, de 28 de abril de 2017)	VP & VPS: Doses legais (nº de legítimos) (Categorias em conformidade com a legislação) indicadas em 18/05/2016	VP/VPs	Comprimidos 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg	
04/07/2017	0018518/17-1	10452 - GÊNÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	04/01/2017	0018518/17-1	10452 - GÊNÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	VP & VPS: Inserção da nova nomenclatura da empresa.	VP/VPs	25 mg, 50 mg, 75 mg, 89 mg, 100 mg, 115 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg	
12/07/2016	2088713/16-2	10452 - GÊNÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	12/07/2016	2088713/16-2	10452 - GÊNÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	VP: O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os sinais que este medicamento pode me causar? VPS: Advertências e precauções; Reações adversas; Condições de armazenamento; Condições de venda em farmácia; VP & VPS: Doses legais	VP/VPs	Comprimidos 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 112 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg	
30/10/2015	056554/15-9	10452 - GÊNÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	30/10/2015	056554/15-9	10452 - GÊNÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	VP: O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os sinais que este medicamento pode me causar? VPS: Resultados de eficácia / segurança; Condições de armazenamento; Reações adversas (Condição de venda em farmácia)	VP/VPs	Comprimidos 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 112 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg	

010950
eg

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

LEVOTIROXINA SÓDICA - Histórico de Alteração de Bula

Dados de submissão eletrônica				Dados de identificação que altera bula			Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Item de bula	Verões (V/P/S)	Apresentações relacionadas	
10/07/2015	0610274/15-3	10/07/2015	0610274/15-3	10452 - GÊNERICO - Solicitação de Alteração de Texto de Bula - RDC 601/12	Mãe se aplica	V/P: O que devo saber antes de usar este medicamento? precauções / indicações medicamentosas (Conforme bula padrão, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg)	V/P/S	Comprimidos 25 mg, 50 mg, 75 mg, 88 mg, 100 mg, 112 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg	
19/09/2014	0465979/14-1	19/09/2014	0465979/14-1	10452 - GÊNERICO - Solicitação de Alteração de Texto de Bula - RDC 601/12	Mãe se aplica	V/P/S: Usar com cautela (Farm. Resp) e Precauções e Advertências (Conforme bula padrão, publicada 21/05/2014).	V/P/S	Comprimidos 25 mg, 50 mg, 75 mg, 88 mg, 100 mg, 112 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg	
17/12/2013	1061013/13-8	17/12/2013	1061013/13-8	10450 - GÊNERICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 301/12	Mãe se aplica	Não se aplica. Atualização de texto conforme bula padrão, publicadas em 30/08/2013	V/P/S	25 Comprimidos 25 mg, 50 mg, 75 mg, 88 mg, 100 mg, 112 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg	

(Handwritten signatures and initials)

MERCK

EUTHYROX®
levotiroxina sódica

Merck S/A

Comprimidos
25, 50, 75, 88, 100, 112,
125, 150, 175 e 200 mcg

MERCK

Euthyrox®

levotiroxina sódica

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

- Comprimidos 25 mcg - Embalagem contendo 50 comprimidos.
- Comprimidos 50 mcg - Embalagem contendo 50 comprimidos.
- Comprimidos 75 mcg - Embalagem contendo 50 comprimidos.
- Comprimidos 88 mcg - Embalagem contendo 50 comprimidos.
- Comprimidos 100 mcg - Embalagem contendo 50 comprimidos.
- Comprimidos 112 mcg - Embalagem contendo 50 comprimidos.
- Comprimidos 125 mcg - Embalagem contendo 50 comprimidos.
- Comprimidos 150 mcg - Embalagem contendo 50 comprimidos.
- Comprimidos 175 mcg - Embalagem contendo 50 comprimidos.
- Comprimidos 200 mcg - Embalagem contendo 50 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

- Euthyrox® 25 mcg: cada comprimido contém 25 mcg de levotiroxina sódica.
 - Euthyrox® 50 mcg: cada comprimido contém 50 mcg de levotiroxina sódica.
 - Euthyrox® 75 mcg: cada comprimido contém 75 mcg de levotiroxina sódica.
 - Euthyrox® 88 mcg: cada comprimido contém 88 mcg de levotiroxina sódica.
 - Euthyrox® 100 mcg: cada comprimido contém 100 mcg de levotiroxina sódica.
 - Euthyrox® 112 mcg: cada comprimido contém 112 mcg de levotiroxina sódica.
 - Euthyrox® 125 mcg: cada comprimido contém 125 mcg de levotiroxina sódica.
 - Euthyrox® 150 mcg: cada comprimido contém 150 mcg de levotiroxina sódica.
 - Euthyrox® 175 mcg: cada comprimido contém 175 mcg de levotiroxina sódica.
 - Euthyrox® 200 mcg: cada comprimido contém 200 mcg de levotiroxina sódica.
- Excipientes:** amido de milho, croscamelose sódica, estearato de magnésio, gelatina, lactose monoidratada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado à:

- Terapia de reposição ou suplementação hormonal em pacientes com hipotireoidismo de qualquer etiologia (exceto no hipotireoidismo transitório, durante a fase de recuperação de tireoidite subaguda). Nesta categoria incluem-se: cretinismo, mixedema e hipotireoidismo comum em pacientes de qualquer idade (crianças, adultos e idosos) ou fase (por exemplo, gravidez); hipotireoidismo primário resultante de déficit funcional; atrofia primária da tireoide; ablação total ou parcial da glândula tireoide, com ou sem bócio; hipotireoidismo secundário (hipofisário) ou terciário (hipotalâmico).
- Supressão do TSH hipofisário no tratamento ou prevenção dos vários tipos de bócios eutireoidianos, inclusive nódulos tireoidianos, tireoidite linfocítica subaguda ou crônica (tireoidite de Hashimoto) e carcinomas foliculares e papilares; tireotropino-dependentes da tireoide.
- Ao diagnóstico nos testes de supressão, auxiliando no diagnóstico da suspeita de hipertireoidismo leve ou de glândula tireoide autônoma

010952
89

511

segunda semana, 92% na terceira semana, e 96% na quarta semana. O tempo de normalização do TSH não foi correlacionado à etiologia. Nas primeiras 6 semanas de terapia, foram necessários 77 ajustes de dose, com a maioria sendo reduções (n = 63) e ocorrendo entre as 2 primeiras semanas; 49% dos pacientes precisaram de um, 24% precisaram de dois, e 6% precisaram de três ajustes de dose. O número de mudança de doses não estava correlacionado à etiologia. Dados de dois anos mostraram que, exceto por 2 pacientes nãoaderentes, todos apresentaram níveis normais de T4 livre. Em 65% dos pacientes, os níveis transitórios de TSH foram maiores de 8 milhões de unidades internacionais/litro (mUI/L) e 84% apresentaram níveis de TSH maiores de 5 mUI/L ocasionalmente durante os primeiros dois anos. Durante as primeiras 4 semanas de terapia, foi observado hipertireoidismo em 28% dos pacientes (disormonogênese em 12% e atireose em 35%). Em duas semanas, os níveis elevados de T4 voltaram ao normal em todos os pacientes, e em uma semana em 58% dos pacientes (Mathai et al, 2008).

- Supressão do TSH hipofisário

Indicado para tratamento ou prevenção de bóciós eutireoideis, nódulos da tireoide subagudos ou tireoidite linfocítica crônica (tireoidite de Hashimoto), bócio multinodular, adjuvante à cirurgia e radioiodoterapia no tratamento de câncer de tireoide bem diferenciado tireotropina-dependente.

Existe evidência conflitante no uso de levotiroxina no tratamento de nódulos únicos da tireoide.

Adulto

A supressão da tireoide com levotiroxina (L-tiroxina) e imagem com pertecnetato de tecnécio 99m (99mTc) foi eficaz para o reconhecimento do tecido tireoideano autônomo, apresentando vantagens de conveniência para o paciente e uma imagem melhor em comparação ao primeiro teste de supressão de tri-iodotironina (T3) usando 131I-iodeto para a imagem. Em sujeitos de pesquisa controlados (n = 15), a captação de pertecnetato 99mTc (10 mCi) foi reduzida para uma média de 76% após 10 dias da administração de L-tiroxina 2 mcg/kg/dia. Entre 20 sujeitos de pesquisa com doença tireoideana, aqueles com tecido tireoideano autônomo (pacientes com doença de Graves, bócio difuso tóxico não autoimune, ou nódulos autônomos funcionais) não mostraram redução significativa na captação. Efeitos colaterais não foram relatados pelos pacientes. Pacientes recebendo medicamentos antitireoide não precisaram descontinuí-los para esse teste. A meia-vida física curta de 99mTc (6 horas) e a curta permanência de 99mTc na glândula tireoide fornecem uma dose baixa de radiação para a tireoide e permite estudos em curtos intervalos de tempo (Ramos et al., 2000).

Em um estudo randomizado, cruzado, e controlado por placebo, a levotiroxina diminuiu significativamente o volume de nódulos de tireoide. Foram randomizados em 4 braços de tratamento 49 pacientes com um único nódulo palpável. O grupo 1 recebeu placebo por 1 ano, trocando em seguida para tratamento de um ano com levotiroxina para supressão de grau elevado de hormônio estimulante da tireoide (TSH). O TSH foi suprimido para menos ou igual a 0.1 milhuidades por mililitro (mL), com doses médias de 3,2 mcg/kg/dia de levotiroxina. O grupo 2 inicialmente recebeu levotiroxina para supressão de nível elevado de TSH e foi cruzado com placebo no segundo ano. O grupo 3 iniciou o estudo recebendo placebo e alterou para levotiroxina para supressão de nível baixo de TSH, e o grupo 4 iniciou com levotiroxina para supressão de nível baixo de TSH e alterou para placebo. Grupos de supressão de nível baixo de TSH foram suprimidos com 0,4 a 0,6 milhuidades/mL com doses médias de 1,4 mcg/kg/dia de levotiroxina. Nove pacientes foram excluídos da análise de dados devido a não-aderência ou inadequação à supressão do TSH. No grupo 1 (n = 9) e grupo 2 (n = 11), 12 meses de supressão de nível alto com levotiroxina resultaram em uma diminuição significativa do volume de nódulo, de 1,79 mL (p abaixo de 0,01) e 1,67 (p abaixo de 0,001) respectivamente. Nos grupos 3 (n = 10) e 4 (n = 10), 12 meses de supressão de nível baixo com levotiroxina resultaram em

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

- Hipotireoidismo

Pediátrico

A terapia de reposição com T4 (levotiroxina) é a escolha mais adequada para a maioria dos pacientes com hipotireoidismo.

Um estudo de coorte retrospectivo (n = 69) em pacientes pediátricos de até 2 anos de idade revelou que a administração inicial variável de levotiroxina, com base na etiologia para hipotireoidismo congênito, rapidamente normalizou os níveis de T4 livre sem a produção de hipertireoidismo iatrogênico persistente (Mathai et al, 2009).

Adulto

A levotiroxina é indicada para reposição ou suplementação em pacientes com hipotireoidismo, incluindo hipotireoidismo congênito, mixedema e hipotireoidismo primário resultante de deficiência funcional, atrofia primária, ausência da glândula tireoide (total ou parcial) ou de efeitos de radiação ou cirurgia com ou sem a presença de bócio; ou com hipotireoidismo secundário (pituitário) e hipotireoidismo terciário (hipotalâmico). Hipotireoidismo medicamentoso, como o subsequente de terapia com iodeto de potássio (SSKI) ou de terapia com carbonato de lítio, tem respondido adequadamente à descontinuação do agente causador e instituição da terapia com levotiroxina. A levotiroxina é eficaz na substituição da tireoide devido ao seu padrão de pureza, meia-vida longa, pool corpóreo grande, e simulação próxima dos níveis hormonais fisiológicos (Refetoff, 1975b; Stock et al., 1974; Surks et al., 1973b).

A administração diária de levotiroxina 0,05 mg foi eficaz na melhora dos sintomas do hipotireoidismo subclínico em um estudo controlado. O hipotireoidismo subclínico foi definido como níveis normais de tiroxina sérica e tiroxina livre, com níveis elevados de tireotropina sérica. Em pacientes tratados com tiroxina, o intervalo sistólico médio não mudou. No entanto, os intervalos sistólicos se normalizaram em 5 pacientes com os valores basais mais anormais. Os sintomas melhoraram em 8 de 14 pacientes recebendo tiroxina, em comparação a 3 de 12 pacientes recebendo placebo (Cooper et al, 1984).

- Hipotireoidismo congênito

Pediátrico

Um estudo de coorte retrospectivo (n = 69) em pacientes pediátricos de até 2 anos de idade revelou que a administração inicial variável de levotiroxina, com base na etiologia para hipotireoidismo congênito, rapidamente normalizou os níveis de levotiroxina livre (T4) sem a produção de hipertireoidismo iatrogênico persistente. A levotiroxina suspensão 15 mcg/mL foi administrada a pacientes com atireose (n = 17) que receberam dose de 15 mcg/kg/dia, a pacientes com ectopia (n = 35) que receberam dose de 12 mcg/kg/dia, e a pacientes com disormonogênese (n = 17) que receberam dose de 10 mcg/kg/dia. Testes frequentes de função da tireoide foram conduzidos semanalmente por 4 semanas, em seguida em 6 semanas, e mensalmente até 24 meses de idade e, por conseguinte, a cada 3 meses. Foram feitos ajustes da dose de levotiroxina para manter o T4 livre dentro da metade superior dos valores normais. Após o controle da etiologia e do nível inicial de T4 livre, uma dose inicial mais alta foi significativamente associada ao aumento da média do nível de T4 livre nas semanas 1 e 2 (p = 0,009). Uma correlação entre os níveis de T4 livre e dose entre as etiologias não foi significativamente diferente inicialmente (p = 0,6). Após 2 anos, no entanto, a dose foi significativamente associada à etiologia (p = 0,006) com atireose requerendo doses iniciais maiores, as quais rapidamente foram diminuídas ao longo do tempo. Duas semanas após o início da terapia, uma maioria de pacientes apresentou normalização do TSH (menos ou igual a 8 milhões de unidades internacionais/litro): 26% ao final da primeira semana, 72% ao final da

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

uma diminuição do volume do nódulo de 1,39 mL (p abaixo de 0,05) e de 1,37 (p abaixo de 0,01). No seguimento do tratamento com levotiroxina, foi observada uma redução de mais de 50% do nódulo em 37,5% dos pacientes com supressão de nível alto de TSH e em 41,6% dos pacientes com supressão de nível baixo de TSH. As diferenças entre os grupos não foram significativas (p = NS). A levotiroxina foi bem tolerada. No entanto, 4 pacientes dos grupos de supressão de nível alto de TSH desenvolveram sintomas e sinais de hipertireoidismo durante a metade do tratamento de estudo. Os autores recomendam o uso de dose baixa de levotiroxina para diminuir a possibilidade de desenvolvimento de toxicidade da levotiroxina (Koc et al, 2002).

A levotiroxina reduziu o volume dos nódulos únicos da tireoide em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Os pacientes foram seguidos por 18 meses e receberam prescrição de levotiroxina para manter os níveis de hormônio estimulante da tireoide (TSH) abaixo de 0,3 mU/litro (n = 64) ou placebo (n = 59). Ao final de 18 meses, o volume do nódulo diminuiu uma média de 0,36 mililitros (mL) +/- 1,71 mL no grupo, enquanto o grupo de placebo mostrou um aumento médio de 0,62 mL +/- 3,67 mL (p = 0,01). Pacientes que apresentaram uma diminuição de mais de 50% do volume do nódulo, foram classificados como "responsivos". Dezesete dos 64 pacientes no braço de tratamento e 10 dos 59 pacientes recebendo placebo foram considerados "responsivos" (p = 0,04) (Wémeau et al, 2002).

A levotiroxina isolada ou em combinação com iodato foi tão eficaz quanto iodato isolado para o tratamento de bócio endêmico. Em um modo randomizado, 166 pacientes receberam levotiroxina 150 mcg/dia e iodo 400 mcg/dia, ou uma combinação de levotiroxina 75 mcg/dia e iodo 200 mcg/dia, por 8 meses. Uma diminuição comparável e significativa no tamanho do bócio aconteceu em todos os grupos (Hintze et al, 1989).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mathai S, et al. A novel therapeutic paradigm to treat congenital hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 2008 Jul;69(1):142-7.
- Refetoff S. Thyroid hormone therapy. Med Clin North Am. 1975 Sep;59(5):1147-62.
- Stock JM, et al. Replacement dosage of L-thyroxine in hypothyroidism. A re-evaluation. N Engl J Med. 1974 Mar 7;290(10):529-33.
- Surks MI, et al. A new radioimmunoassay for plasma L-triiodothyronine: measurements in thyroid disease and in patients maintained on hormonal replacement. J Clin Invest. 1972 Dec;51(12):3104-13.
- Cooper DS, et al. L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 1984 Jul;101(1):18-24.
- Ramos CD, et al. Thyroid suppression test with L-thyroxine and [99mTc] pertechnetate. Clin Endocrinol (Oxf). 2000 Apr;52(4):471-7.
- Koc M, et al. Effect of low- and high-dose levotiroxine on thyroid nodule volume: a crossover placebo-controlled trial. Clin Endocrinol (Oxf). 2002 Nov;57(5):621-8.
- Hintze G, et al. Treatment of endemic goitre due to iodine deficiency with iodine, levotiroxine or both: results of a multicentre trial. Eur J Clin Invest. 1989 Dec;19(6):527-34.
- Wémeau JL, et al. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levotiroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Nov;87(11):4928-34.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Os hormônios tireoidianos maiores são a levotiroxina (T4) e a tri-iodotironina (T3). As quantidades de levotiroxina liberadas na circulação por uma glândula tireoide funcionante são reguladas pela quantidade de tireotropina (TSH) secretada pela parte anterior da glândula

hipofíse. A síntese de TSH é por sua vez regulada tanto pelos níveis de levotiroxina e tri-iodotironina circulantes como pelo hormônio de liberação da tireotropina (TRH), secretado pelo hipotálamo. O reconhecimento desse sistema complexo de resposta (feedback) é muito importante para o diagnóstico e o tratamento da disfunção tireoideiana.

A absorção da levotiroxina é variável, girando em torno de 50% a 80% das doses administradas. Esta variação de absorção é dependente de vários fatores, tais como: veículos utilizados em sua preparação, conteúdo intestinal, flora intestinal e fatores dietéticos.

Mais de 99% dos hormônios circulantes estão ligados às proteínas séricas, incluindo a globulina (TBG), pré-albumina (TBPA) e albumina (TBa), cuja capacidade e afinidade variam de acordo com os hormônios. A levotiroxina apresenta uma afinidade maior de ligação que a tri-iodotironina, tanto ao nível da circulação, como a nível celular, o que explica o seu maior tempo de ação. A meia-vida da levotiroxina (T4) no plasma normal é de 6 a 7 dias. Essa meia-vida diminui no hipertireoidismo e aumenta no hipotireoidismo. A deiodinação da levotiroxina ocorre em vários locais como o fígado, rins e outros tecidos. O hormônio conjugado sob a forma de glucuronatos ou sulfatos é encontrado na bile e intestino, onde se completa o ciclo entero-hepático. Diariamente, cerca de 70% de levotiroxina (T4) metabolizada é deiodinada.

O principal efeito dos hormônios tireoidianos exógenos é o aumento do índice metabólico dos tecidos. Os hormônios tireoidianos também estão relacionados com o crescimento e diferenciação dos tecidos. Nos jovens em estado de deficiência, existe um atraso de crescimento e uma imaturação esquelética, e em outros sistemas ocorre principalmente uma falha de ossificação das epífises e do desenvolvimento do sistema nervoso central.

Assim, a administração do Euthyrox[®] produz:

- aumento do consumo tissular de oxigênio;
- aumento do metabolismo basal;
- aumento do ritmo cardíaco.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Euthyrox[®] está contraindicado em casos de: hipersensibilidade aos componentes da fórmula, infarto do miocárdio recente, tireotoxicose não tratada, insuficiência suprarrenal descompensada e hipertireoidismo não tratado.

Não há contra-indicação relativa a faixas etárias.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

A levotiroxina deve ser usada com extremo cuidado em pacientes com distúrbios cardiovasculares, incluindo angina pectoris, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e hipertensão; se necessário, devem ser utilizadas doses iniciais menores, aumentos pequenos de dose e intervalos maiores entre os aumentos de dose.

A terapia de reposição da tireoide pode precipitar uma crise suprarrenal aguda em pacientes com insuficiência suprarrenal ou insuficiência pituitária sem o adequado amparo de corticosteroides.

Em neonatos prematuros com peso baixo, o início da terapia com levotiroxina deve ser realizado com extrema cautela, pois pode ocorrer colapso circulatório devido a imaturidade da função suprarrenal (vide item "Reações adversas").

Efeitos sobre a densidade mineral óssea: o uso de levotiroxina pode estar associado a risco de perda óssea, com consequente desenvolvimento de osteoporose e de fraturas. Este risco foi

observado em alguns estudos em mulheres na pós menopausa, usando doses supressivas de TSH após carcinoma diferenciado de tireoide.

PRECAUÇÕES

A levotiroxina deve ser introduzida muito gradualmente em pacientes idosos e naqueles com hipotireoidismo de longa data a fim de evitar qualquer aumento repentino das necessidades metabólicas.

Hormônios da tireoide não devem ser usados para a redução de peso. Em pacientes eutireoideos, as dosagens normais não são eficazes para a perda de peso; dosagens maiores podem produzir manifestações graves ou até mesmo ameaçadoras, especialmente se administradas com outros cuidados específicos para redução de peso.

São necessários cuidados adicionais quando a levotiroxina é administrada a pacientes com diabetes mellitus ou com diabetes insipidus.

A posologia deve ser adaptada de acordo com os testes da função tireoidiana (TSH +/- L-T4). A monitoração dos pacientes deve ser realizada de acordo com sintomas clínicos, assim como com os testes da função da tireoide.

É necessário monitorar os pacientes recebendo administração concomitante de levotiroxina e medicamentos que podem afetar a função da tireoide (tais como amiodarona, inibidores da tirosina quinase, salicilatos e furosemida em altas doses) (vide item "Interações medicamentosas").

Durante a terapia com levotiroxina em mulheres pós-menopáusicas com risco aumentado de osteoporose, a dosagem de levotiroxina sódica deve ser ajustada para o nível eficaz mais baixo possível (vide item "Reações adversas").

Gravidez e lactação

Gravidez
A levotiroxina não atravessa prontamente a barreira placentária e seu uso na prática médica não mostrou efeitos adversos ao feto. **A manutenção dos níveis dos hormônios tireoideanos dentro da faixa normal é vital para as gestantes assegurarem a saúde materna e do feto.** Assim, o tratamento com a levotiroxina não precisa ser modificado durante a gravidez. Tanto os níveis de TSH quanto os do hormônio tireoideano devem ser monitorados periodicamente e, se necessário, o tratamento deve ser ajustado.

Durante a gestação, a levotiroxina sódica é contraindicada como tratamento adjuvante do hipertireoidismo tratado com medicamentos antitireoide. A ingestão adicional de levotiroxina pode aumentar nas dosagens requeridas de medicamentos antitireoide. Os medicamentos antitireoide, diferentemente da levotiroxina, atravessam a barreira placentária nas dosagens eficazes, o que pode resultar em hipotireoidismo no feto. Assim, o hipertireoidismo durante a gravidez deve ser tratado com baixas dosagens de um único agente antitireoideano.

Lactação

Uma mínima quantidade de levotiroxina é excretada pelo leite materno e a lactação não necessita ser descontinuada durante o tratamento.

Categoria de risco na gravidez: A. Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica.

(Handwritten signatures and initials)

Alterações na capacidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas
Não há indicação de que a levotiroxina possa prejudicar a habilidade de dirigir ou conduzir máquinas.

Outras precauções

Euthyrox® contém lactose; portanto, seu uso não é recomendado em pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-medicamento

Efeitos de Euthyrox® sobre outros medicamentos:

Aplicável para todas as vias de administração:

- **Anticoagulantes orais (por exemplo, dicumarol e varfarina): os hormônios tireoideanos aumentam os efeitos dos anticoagulantes orais.** Pacientes em terapia com anticoagulantes ainda requerem monitoração cuidadosa quando o tratamento com agentes tireoideanos inicia-se ou é alterado conforme a necessidade de ajuste da dosagem do anticoagulante oral (redução da dose).
- Antidiabéticos orais e insulina: o uso de levotiroxina pode levar a um aumento da glicemia, e em pacientes diabéticos, pode ser necessário ajuste de dose dos antidiabéticos orais ou da insulina. Esse efeito ocorre porque os hormônios tireoideanos ajudam a regular a sensibilidade hepática à insulina, que é importante para a inibição da gliconeogênese hepática.

Efeitos de outros medicamentos sobre Euthyrox®:

Aplicável ao uso concomitante de medicamentos para qualquer via de administração:

- Medicamentos indutores enzimáticos tais como rifampicina, carbamazepina ou fenitoina, barbitúricos-aumentam o metabolismo tireoideano resultando em redução das concentrações séricas plasmáticas dos hormônios tireoideanos. Assim, os pacientes em terapia de reposição dos hormônios da tireoide devem necessitar de aumento nas dosagens se essas drogas forem administradas concomitantemente.
- **A amiodarona inibe a conversão periférica da levotiroxina T4 para T3 resultando em redução da concentração sérica de T3 e aumento do nível de TSH sérico.**
- **Glicocorticóides, propiltiouracil e beta-simpatolíticos (especialmente propranolol) inibem a conversão periférica de levotiroxina (T4) para T3 e pode levar à redução da concentração sérica de T3.**
- **Inibidores da protease: houve relatos de perda de efeito terapêutico da levotiroxina quando usada concomitantemente com lopinavir/ritonavir.** Portanto, os sintomas clínicos, bem como testes de função da tireoide deverão ser cuidadosamente monitorados em pacientes em tratamento com levotiroxina e lopinavir/ritonavir concomitantemente.
- **Inibidores da tirosina quinase tais como imatinibe, sunitinibe ou sorafenibe podem reduzir a eficácia da levotiroxina.** Portanto, os sintomas clínicos assim como a função da tireoide devem ser cuidadosamente monitorados em pacientes recebendo levotiroxina e inibidores da tirosina quinase concomitantemente. Pode ser necessário ajustar a dose da levotiroxina.
- **Estrógenos, por exemplo contraceptivos orais aumentam a ligação da tiroxina, levando a erros de diagnósticos e tratamentos.**
- Salicilatos: doses maiores que 2g/dia podem inibir a ligação de T4 e de T3 à Globulina Ligadora de Tiroxina (TBG). O efeito inicial é um aumento nos níveis dos hormônios tireoideanos, seguido de um decréscimo dos seus níveis totais. Estudos descrevem que quando em níveis terapêuticos, os salicilatos podem causar uma redução dos níveis de T4 total e de T4 livre na ordem de 20 – 30%.

- Furosemida: dose alta de furosemida (> 80 mg), por via intravenosa, associada a alterações na função renal e da concentração sérica de albumina pode alterar a ligação de T4 e T3 na TBG (globulina ligadora de tiroxina) e promover um aumento transitório de T4 livre e redução do T4 total. Esse efeito não é observado nas doses usuais utilizadas em pacientes hipertensos ou com insuficiência cardíaca.
- Clofibrato: estudos em modelos animais sugerem que o clofibrato pode atuar como um indutor enzimático microsomal alterando o metabolismo dos hormônios tireóideos pelo aumento da glicoronidação da tiroxina com consequente redução dos níveis de T4 e T3 livre, através da modificação na expressão do RNAm das proteínas ligadoras da tiroxina (TBG).
- Antidiabéticos: **a levotiroxina pode reduzir o efeito hipoglicêmico dos agentes antidiabéticos orais, tais como metformina, glicipirida e glibenclamida, bem como da insulina. É recomendada a monitorização dos níveis de glicose no sangue, especialmente quando a terapia hormonal da tireóide for iniciada ou interrompida, e se necessário, a dosagem do antidiabético deve ser ajustada.**
- Meios de contraste iodados: alguns meios de contraste iodados (ácido iopanoico, ipodato de sódio e algumas preparações intravenosas contendo iodo) podem interferir temporariamente (aproximadamente durante 10 a 14 dias, tempo de excreção dos contrastes) na atividade das deiodinases com consequente interferência na função tireóidea. Neste período pode haver liberação de iodo em quantidade (14 a 175 mg de iodo) capaz de reduzir a secreção dos hormônios tireóideos e causar hipotireoidismo.

Medicamentos administrados por via oral que podem reduzir a absorção da levotiroxina (T4):

- Resinas de troca iônica tais como colestiramina, sevelamer ou sulfato cálcico de poliestireno e sais de sódio: há redução da absorção da levotiroxina ingerida devido à ligação aos hormônios tireóideos no trato gastrointestinal. Assim, deve-se separar a administração de resinas de troca iônica da administração da levotiroxina tanto quanto possível.
- Sequestrante de ácido biliar: colesvelam liga-se à levotiroxina e reduz a sua absorção no trato gastrointestinal. Não foi observada interação quando a levotiroxina foi administrada por pelo menos 4 horas antes de colesvelam. Desta forma, a levotiroxina deve ser administrada por no mínimo 4 horas antes de colesvelam.
- Medicamentos para o trato gastrointestinal tais como sucralfato, antiácidos e carbonato de cálcio: ocorre redução da absorção de levotiroxina no trato gastrointestinal. Assim, deve-se separar a administração de medicamentos para o trato gastrointestinal da administração da levotiroxina tanto quanto possível.
- Sais de ferro: o sulfato ferroso reduz a absorção da levotiroxina do trato gastrointestinal. Assim, deve-se separar a administração de sais de ferro da administração da levotiroxina tanto quanto possível.

Medicamento-alimento

Soja: em recém-nascidos sob dieta com soja e tratados com levotiroxina para hipotireoidismo congênito, foi relatado um aumento no nível de TSH. Excepcionalmente, doses excessivas de levotiroxina podem ser necessárias para atingir níveis séricos normais de T4 e TSH. Durante e após a dieta com soja, é necessário uma monitorização dos níveis de T4 e TSH no sangue, com possível ajuste de dose.

Os alimentos podem interferir com a absorção da levotiroxina. Assim recomenda-se a administração de Euthyrox® com estômago vazio (1 hora antes ou 2 horas após o café da manhã ou ingestão de alimento), a fim de aumentar sua absorção.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Euthyrox® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do medicamento:
Os comprimidos de Euthyrox® são redondos, quase brancos, planos em ambos as faces, com um sulco em ambos as faces, e com a inscrição correspondente à cada concentração (EM25; EM50; EM75; EM88; EM100; EM112; EM125; EM150; EM175; EM200) em uma das faces.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
As doses administradas de Euthyrox® variam de acordo com o grau de hipotireoidismo, a idade do paciente e a tolerabilidade individual. A fim de se adaptar a posologia, é recomendável antes de iniciar o tratamento efetuar as dosagens radioimológicas do (T3), (T4) e do TSH. Os comprimidos devem ser administrados com líquido, por via oral.

Uso adulto

- **Hipotireoidismo:** Euthyrox® deve ser administrado em doses baixas (50 mcg/dia) que serão aumentadas de acordo com as condições cardiovasculares do paciente.

Dose inicial: 50 mcg/dia, aumentando-se 25 mcg a cada 2 ou 3 semanas até que o efeito desejado seja alcançado. Em pacientes com hipotireoidismo de longa data, particularmente com suspeita de alterações cardiovasculares, a dose inicial deverá ser ainda mais baixa (25 mcg/dia).

Manutenção: recomenda-se 75 a 125 mcg diários sendo que alguns pacientes, com má absorção, podem necessitar de até 200 mcg/dia. A maioria dos pacientes não exige doses superiores a 150mcg/dia. A falta de resposta às doses de 200 mcg/dia sugere má absorção, não obediência ao tratamento ou erro diagnóstico.

- **Supressão do TSH (câncer de tireóide) / nódulos / bóciós eutireoidianos em adultos:** dose supressiva média de levotiroxina (T4): 2,6 mcg/kg/dia, durante 7 a 10 dias. Essa dose geralmente é suficiente para obter normalização dos níveis séricos de T3 e T4 e falta de resposta à ação do TSH. A levotiroxina sódica deve ser empregada com cautela em pacientes com suspeita de glândula tireóide autônoma, considerando que a ação dos hormônios exógenos pode somar-se aos hormônios de fonte endógena.

Uso pediátrico

No recém-nascido, a posologia inicial deverá ser de 5 a 6 mcg/kg/dia em função da dosagem dos hormônios circulantes. Na criança a posologia deve ser estabelecida em função dos resultados das dosagens hormonais e em geral é de 3 mcg/kg/dia.

Os comprimidos de Euthyrox® devem ser ingeridos com estômago vazio (1 hora antes ou 2 horas após o café da manhã ou ingestão de alimento), a fim de aumentar sua absorção.

Para as crianças com dificuldades de ingerir os comprimidos, estes devem ser triturados e dissolvidos em pequena quantidade de água. Esta suspensão pode ser administrada em colher ou conta-gotas. Os comprimidos triturados podem também ser administrados com pequenas

quantidades de alimentos (cereais, sucos, etc.). Esta suspensão preparada não pode ser guardada para uso posterior.

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

Pacientes idosos

No idoso, a integridade do sistema cardiovascular pode estar comprometida. Por isso, neste paciente a terapia com Euthyrox[®] deve ser iniciada com doses baixas, como por exemplo: 25-50 mcg/dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10)

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10)

Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100)

Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000)

Reação muito rara (≤ 1/10.000)

Reação com frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Em geral, as reações adversas da levotiroxina estão associadas a uma dosagem excessiva e correspondem aos sintomas do hipertireoidismo.

Desordens cardíacas

Muito comum: palpitações;

Comum: taquicardia;

Frequência desconhecida: arritmias cardíacas.

Desordens da pele e subcutânea

Frequência desconhecida: rash, urticária e sudorese.

Desordens psiquiátricas

Muito comum: insônia.

Comum: nervosismo.

Frequência desconhecida: excitabilidade.

Desordens musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequência desconhecida: fraqueza muscular e câibras, osteoporose em doses supressivas de levotiroxina, especialmente em mulheres pós-menopáusicas, principalmente quando tratado por um longo período.

Desordens vasculares

Frequência desconhecida: fogaços, colapso circulatório em neonatos prematuros de baixo peso (vide item "Advertências e precauções").

Desordens do sistema reprodutivo e da mama

Frequência desconhecida: irregularidades menstruais.

Desordens gastrointestinais

Frequência desconhecida: diarreia e vômito.

Investigações

Frequência desconhecida: perda de peso.

Desordens do sistema nervoso

Muito comum: dor de cabeça.

Frequência desconhecida: tremores, hipertensão intracraniana benigna particularmente em crianças.

Desordens gerais e alterações no local de administração

Frequência desconhecida: intolerância ao calor, febre.

Desordens endócrinas

Comum: hipertireoidismo.

Tais efeitos geralmente desaparecem com a redução da dosagem ou suspensão temporária do tratamento.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas:

Foi relatada tempestade tireoidiana após a intoxicação maciça ou crônica, podem ocorrer também convulsões, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca, coma e morte.

Condução:

Em superdoses agudas, a absorção gastrointestinal pode ser reduzida por carvão ativo. O tratamento frequentemente é sintomático e suporte: betabloqueadores podem ser úteis no controle dos sintomas de hiperatividade simpatomimética. Em casos de superdosagem com altas quantidades, a plasmáfereza deve ser considerada.

A superdose com levotiroxina requer um acompanhamento por um período mais extenso, uma vez que os sintomas podem ser prorrogados por até 6 dias, devido a conversão periférica gradual da levotiroxina em tri-iodotironina.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

M.S. 1.0089.0202

Farmacêutico Responsável: Alexandre Canellas de Souza CRF-RJ nº 23277

Importado e embalado por: **MERCK S.A.**

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro - RJ - CEP 22210-571

Indústria Brasileira

010957

89

Fabricado por: Merck KGaA, Darmstadt – Alemanha
ou
Merck, S.A. de C.V.
Naucalpan de Juárez - México



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 06/09/2017.

EUTHYROX® - Histórico de Alteração da Bula

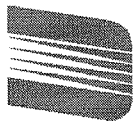
Dados da submissão eletrônica				Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Ítem de bula	Verificação (VP/VS)	Apresentações farmacêuticas	
22/08/2018		10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 601/12	22/08/2018		10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 601/12	Não se aplica	VP: Quando não deve usar esta medicação? Quais os males que este medicamento pode me causar? Quando devo usar este medicamento? Qual a quantidade maior do que a indicada deste medicamento? Quais as precauções / interações medicamentosas / Reações adversas? (Conforme bula padrão, publicada no boletim eletrônico da Anvisa em 09/09/2017).	VP/VS	Comprimidos 25 mg, 50 mg, 75 mg, 88 mg, 100 mg, 112 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg	
26/05/2017	1004581/17-9	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 601/12	26/05/2017	1004581/17-9	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 601/12	Não se aplica	VP & VS: Inclusão da nova denominação de origem.	VP/VS	Comprimidos 25 mg, 50 mg, 75 mg, 88 mg, 100 mg, 112 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg	
26/05/2017	1004259/17-6	10755 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para a intercmbabilidade	26/05/2017	1004259/17-6	10755 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para a intercmbabilidade	Não se aplica	VP & VS: Inclusão da frase MEDICAMENTO SIMILAR MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA	VP/VS	35 Comprimidos 25 mg, 50 mg, 75 mg, 88 mg, 100 mg, 112 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg	
12/07/2016	2085882/16-6	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 601/12	12/07/2016	2085882/16-6	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 601/12	Não se aplica	VP: O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais são os males que este medicamento pode me causar? Quando devo usar este medicamento? Qual a quantidade maior do que a indicada deste medicamento? Quais as precauções / interações medicamentosas / Reações adversas? (Conforme bula padrão, publicada no boletim eletrônico da Anvisa em 18/05/2016).	VP/VS	Comprimidos 25 mg, 50 mg, 75 mg, 88 mg, 100 mg, 112 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg	

010958
B9

(Handwritten signatures and initials)

EUTHYROX® - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica				Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Item de bula	Verões (VP/VPs)	Verões relacionados	
26/10/2015	083862/15-8	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	26/10/2015	083862/15-8	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	VP: O que é este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? Advertências e precauções / Interações medicamentosas / Condições de uso (Cuidados com a bula padida, publicada no bulário eletrônico da Anvisa em 05/02/2015).	VP/VPs	Comprimidos 25 mg; 50 mg; 75 mg; 88 mg; 100 mg; 112 mg; 125 mg; 150 mg; 175 mg; 200 mg	
10/07/2015	0899743/15-0	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	10/07/2015	0899743/15-0	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	VPs: Advertências e precauções / Interações medicamentosas / Condições de uso (Confirme bula padida, publicada no bulário eletrônico da Anvisa em 05/02/2015).	VP/VPs	Comprimidos 25 mg; 50 mg; 75 mg; 88 mg; 100 mg; 112 mg; 125 mg; 150 mg; 175 mg; 200 mg	
17/06/2014	0481412/14-6	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/06/2014	8481412/14-6	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	Decreto legal (Farm. Resp.) e Resoluções de Diretoria e Instruções Normativas (Confirme bula padida, publicada no bulário eletrônico da Anvisa em 27/02/2014).	VP/VPs	Comprimidos 25 mg; 50 mg; 75 mg; 88 mg; 100 mg; 112 mg; 125 mg; 150 mg; 175 mg; 200 mg	
17/12/2013	1080427/13-8	10457 - SIMILAR - Inclusão inicial de texto de Bula - RDC 60/12	17/12/2013	1060427/13-8	10457 - SIMILAR - Inclusão inicial de texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	Mãe se aplica (versão inicial) Atualização de base conforme bulário eletrônico da Anvisa em 20/08/2013	VP/VPs	Comprimidos 25 mg; 50 mg; 75 mg; 88 mg; 100 mg; 112 mg; 125 mg; 150 mg; 175 mg; 200 mg	



UNIÃO QUÍMICA

FARMACÉUTICA NACIONAL S/A

538

GLAUCOTRAT®

maleato de timolol

Solução oftálmica estéril

GENOM

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Solução oftálmica estéril 0,5%: embalagem contendo frasco de 5 mL.

USO OFTÁLMICO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO:

Cada mL (cerca de 30 gotas) contém:

maleato de timolol..... 6,8 mg*

*Equivale a 5 mg de timolol (0,17 mg/gota)

Veículo: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, cloreto de benzalcônio, edetato dissódico di-hidratado, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

GLAUCOTRAT foi prescrito para reduzir o aumento da pressão ocular no tratamento de glaucoma e/ou hipertensão ocular.

A pressão ocular elevada pode comprometer o nervo óptico, resultando em deterioração da visão e possível cegueira. Em geral, existem alguns sintomas que você pode sentir e que indicam se você apresenta pressão ocular elevada. O exame médico é necessário para a determinação desta doença. Se ocorrer aumento da pressão intraocular, será necessário fazer exames e medidas da pressão intraocular regularmente.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

GLAUCOTRAT é um medicamento oftálmico betabloqueador que diminui a pressão intraocular. O mecanismo de ação preciso do maleato de timolol na diminuição da pressão intraocular não está claramente estabelecido.

A ação do maleato de timolol geralmente tem início rápido, ocorrendo aproximadamente 20 minutos após a aplicação tópica no olho.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve usar GLAUCOTRAT se:

- tem ou teve certos problemas respiratórios graves, como asma;
- tem doença pulmonar obstrutiva crônica;
- tem alguns tipos de doenças cardíacas (como batimentos cardíacos lentos ou irregulares);
- for alérgico a qualquer um de seus ingredientes.

Se não tiver certeza se deve utilizar GLAUCOTRAT, entre em contato com seu médico ou farmacêutico.

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

Informe seu médico sobre quaisquer problemas de saúde que esteja apresentando ou tenha apresentado:

- problemas cardíacos (como doença coronariana, insuficiência cardíaca ou pressão sanguínea baixa);
- distúrbios de frequência cardíaca (como batimentos cardíacos irregulares ou lentos);
- problemas de má circulação sanguínea (como a síndrome de Raynaud);
- problemas pulmonares ou respiratórios (como asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica);
- diabetes ou outros problemas relacionados ao açúcar sanguíneo;
- doença da tireoide

GLAUCOTRAT®

(maleato de timolol)

União Química Farmacéutica Nacional S.A

Solução oftálmica estéril

0,5%

010960

89

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

Informe ao seu médico que você está usando GLAUCOTRAT antes de realizar uma cirurgia, já que ele pode alterar os efeitos de alguns medicamentos durante a anestesia.
Informe também o seu médico se você tem alergia a qualquer medicamento.
Se suspeitar que GLAUCOTRAT está causando reação alérgica (por exemplo, erupção cutânea ou vermelhidão e coceira nos olhos), interrompa o tratamento e entre em contato com seu médico imediatamente.
Informe seu médico se tiver uma infecção ou sofrer um traumatismo ocular, se precisar se submeter a uma cirurgia ocular ou se desenvolver reação ocular, incluindo sintomas novos ou piora dos sintomas.
GLAUCOTRAT contém clorido de benzalcônio como conservante. Esse conservante pode ser absorvido por lentes de contato gelatinosas. Se você for usuário(a) de lentes de contato gelatinosas, consulte seu médico antes de usar GLAUCOTRAT. Se permitido, remova as lentes antes da aplicação de GLAUCOTRAT e aguarde 15 minutos após a aplicação para recolocá-las.

Uso na gravidez e lactação
Informe seu médico se você está grávida ou pretende engravidar. Seu médico irá decidir se você deve usar GLAUCOTRAT.
Não use GLAUCOTRAT se estiver amamentando. Consulte seu médico, caso pretenda amamentar.

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

Uso em crianças
GLAUCOTRAT pode ser utilizado em crianças, desde que prescrito por seu médico, porém não é recomendado para crianças abaixo de 2 anos. A posologia usual para crianças é de uma gota de GLAUCOTRAT a cada 12 horas no(s) olho(s) afetado(s).

Dirigir ou operar máquinas
Existem efeitos adversos associados ao uso deste produto que podem afetar sua capacidade de conduzir veículos ou operar máquinas (ver item "8. Quais os males que este medicamento pode me causar?").

Este medicamento pode causar doping.

Interações medicamentosas
Informe ao seu médico sobre todos os medicamentos, incluindo outros colírios, que você está usando ou pretende usar, incluindo aqueles obtidos sem prescrição médica. É particularmente importante informar seu médico se estiver tomando medicamentos para reduzir a pressão arterial ou para tratamento de doenças cardíacas, diabetes ou depressão.

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?
Mantenha o produto em sua embalagem original e conserve em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da luz.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).
Após aberto, válido por 28 dias.

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, livre de partículas

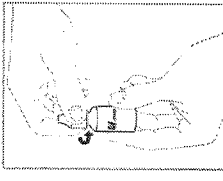
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Instruções de uso
Não deixe que a ponta do frasco toque o(s) olho(s) ou as áreas ao redor do(s) olho(s). Ela pode ficar contaminada com bactérias que podem causar infecções oculares levando a lesões graves dos olhos, até

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

mesmo perda da visão. A fim de evitar uma possível contaminação, mantenha a ponta do frasco longe do contato com qualquer superfície.

1 Para abrir o frasco, desentrosque a tampa girando-a. **NÃO AGITAR ANTES DE USAR.**



2. Incline sua cabeça para trás e puxe levemente sua pálpebra inferior para formar uma bolsa entre a sua pálpebra e o seu olho;

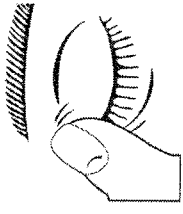


3. Inverta o frasco, e pressione-o levemente com o dedo polegar ou indicador até que uma única gota seja dispensada no olho, conforme orientado pelo seu médico.



NÃO TOQUE A PONTA DO FRASCO NOS OLHOS OU NAS PÁLPEBRAS.
Se manuseados inadequadamente, os medicamentos oftálmicos podem ser contaminados por bactérias comuns, conhecidas por causar infecções oculares. O uso de medicamentos oftálmicos contaminados pode causar lesões oculares graves e perda da visão. Se você suspeitar que seu medicamento possa estar contaminado ou se você desenvolver uma infecção ocular, contate seu médico imediatamente.

4 Após o uso de GLAUCOTRAT, pressione com o dedo o canto do seu olho próximo ao nariz (conforme demonstrado na figura abaixo) por 2 minutos. Isso ajuda a manter o GLAUCOTRAT no seu olho.



Registro MS - 1.0497.1279

UNIAO QUIMICA FARMACEUTICA 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 Krenetas
CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril:
Av. Prof. Olevo Gomes de Oliveira, 4.550
Bairro São Cristóvão
Pouso Alegre - MG - CEP: 37350-000
CNPJ 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



- 5. Repita os passos 2 e 3 para aplicar o medicamento no outro olho, se esta tiver sido a recomendação do seu médico.
- 6. Recolhe a tampa, rosqueando-a até que ela esteja tocando firmemente o frasco;
- 7. A ponta goteadora foi projetada para liberar uma única gota; portanto, NÃO alargue o furo da ponta goteadora.
- 8. Após o uso de todas as doses, ainda restará um pouco de GLAUCOTRAT no frasco. Não se preocupe, pois foi adicionada uma quantidade extra do medicamento para que não faltasse nenhuma dose prescrita; portanto, não tente remover esse excesso do frasco.

Posologia

Seu médico irá estabelecer a dose e a duração adequadas do tratamento.
A dose usual inicial é de uma gota de GLAUCOTRAT no(s) olho(s) afetado(s) pela manha e à noite.
Para alguns pacientes, se a pressão ocular for mantida em níveis satisfatórios, seu médico poderá prescrever GLAUCOTRAT para ser utilizado uma vez por dia.
Em alguns casos, seu médico poderá prescrever outro medicamento, incluindo outros colírios, juntamente com GLAUCOTRAT, para ajudar a diminuir a pressão de seu(s) olho(s).
Não alie a dose do medicamento sem consultar seu médico. Se tiver de interromper o tratamento, entre em contato com seu médico imediatamente.

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?

Use GLAUCOTRAT conforme prescrito pelo seu médico. Se você se esquecer de aplicar uma dose, aplique-a assim que possível; no entanto, se já estiver perto do horário da próxima dose, ignore a dose esquecida e volte ao esquema posológico regular.

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, chamados de reações adversas.
Apesar de não ocorrerem todas essas reações adversas, caso ocorram, você pode precisar de cuidados médicos.

Você pode apresentar irritação ocular, incluindo queimação e pontadas, ressecamento e vermelhidão dos olhos ou alterações da visão, tais como visão dupla. Além disso, os seguintes efeitos adversos podem ocorrer: zumbido, dor de cabeça, cansaço, tontura, depressão, insônia, pesadelos, perda da memória, formigamento, náusea, diarreia, distúrbios estomacais, ressecamento da boca, dor torácica, desmaio, palpitações, batimento cardíaco irregular, redução da frequência cardíaca, inchaço e esfriamento das mãos e dos pés, falta de ar, tosse, queda de cabelo, erupções na pele, coceira ou outros tipos de reações alérgicas mais graves, dor muscular, disfunção sexual e diminuição do desejo sexual.

Outras reações adversas podem ocorrer raramente (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento) e algumas delas podem ser graves. Pergunte ao seu médico ou farmacêutico mais informações sobre as reações adversas. Eles têm uma lista mais completa dessas reações.
Informe seu médico prontamente sobre qualquer um desses ou outros sintomas.

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 DESTES MEDICAMENTOS?

Se você aplicar muitas gotas em seu olho ou engolir parte do conteúdo do frasco, entre outros efeitos, você pode ter tontura, dificuldade para respirar ou sentir que sua frequência cardíaca diminuiu. Entre em contato com 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

Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados de 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	Item de Bula	Verões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
08/02/2015	Gerado no momento do parcelamento	10755 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercmbilidade	08/02/2015	Gerado no momento do parcelamento	10755 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercmbilidade	08/02/2015	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO	VP VPS	Solução etbálmica esatili 0,5%
25/09/2014	078891914-9	10450 - SIMILAR - Inclusão inicial de Bula - Texto de Bula - RDC 60/12	25/09/2014	078891914-9	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	25/09/2014	COMPOSIÇÃO 8. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP VPS	Solução etbálmica esatili 0,5%
18/07/2014	057497014-1	10457 - SIMILAR - Inclusão inicial de Bula - RDC 60/12	18/07/2014	057497014-1	10457 - SIMILAR - Inclusão inicial de Bula - RDC 60/12	18/07/2014	Versão inicial	VP VPS	Solução etbálmica esatili 0,5%



UNIÃO QUÍMICA
FARMACÉUTICA NACIONAL S/A

568

DORMIUM

midazolam

Solução injetável

LABORATÓRIO QUÍMICO

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÕES

Solução injetável 5 mg/5 mL: embalagem contendo 50 ampolas de 5 mL.
Solução injetável 15 mg/3 mL: embalagem contendo 30 ampolas de 3 mL.
Solução injetável 50 mg/10 mL: embalagem contendo 30 ampolas de 10 mL.

USO ENDOVENOSO / INTRAMUSCULAR / RETAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de 3 mL contém:

midazolam 15 mg
Veículo: álcool benzílico, cloreto de sódio, cetálio dissódico di-hidratado, ácido clorídrico e água para injetáveis.

Cada ampola de 5 mL contém:

midazolam 5 mg
Veículo: álcool benzílico, cloreto de sódio, cetálio dissódico di-hidratado, ácido clorídrico e água para injetáveis.

Cada ampola de 10 mL contém:

midazolam 50 mg
Veículo: álcool benzílico, cloreto de sódio, cetálio dissódico di-hidratado, ácido clorídrico e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

DORMIUM é uma droga indutora de sono de ação curta e indicada a pacientes adultos, pediátricos e neonatos para:
- sedação da consciência antes e durante procedimentos diagnósticos ou terapêuticos, com ou sem anestesia local (administração E.V.);
- pré-medicação antes de indução anestésica (incluindo administração IM, ou inal em crianças);
- indução anestésica, como um componente sedativo em combinação com anestesia em adultos (tão deve ser utilizado para indução anestésica em crianças);
- sedação em unidades de terapia intensiva

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Para o tratamento de insônia, a dose de midazolam eficaz é de 15 mg, ingerida por via oral, no momento de deitar (Monti, 1993; Fischbach, 1983; Feldmeier & Kopp, 1983; Lempeler & colaboradores, 1983). A manutenção do sono é obtida do modo eficaz nas doses de 7,5 a 15 mg (Monti, 1993). Para os pacientes idosos, a dose de 15 mg de midazolam é eficaz e segura para o tratamento de insônia (Beck e colaboradores, 1983).
O midazolam é eficaz como medicação pré-anestésica, quando administrado na dose de 2 a 3 mg por via intramuscular. Esses foram os achados de Wong e colaboradores, em 1991, em estudo que envolvia 100 pacientes entre 60 e 86 anos.
O midazolam pode também ser utilizado para a sedação antes da realização de endoscopia digestiva alta ou colonoscopia.
Em um estudo que envolvia 800 pacientes, Bell e colaboradores, em 1987, demonstraram que a dose necessária para induzir sedação foi maior nos pacientes entre 15 e 24 anos de idade (em média 10 mg), em comparação com os pacientes entre 60 e 86 anos de idade (3,6 mg).
Como indução anestésica em pacientes sem medicação prévia e abaixo dos 55 anos, midazolam é eficaz e pode ser administrado por via endovenosa na dose de 0,3 a 0,35 mg/kg de peso, administrados em 20 a 30 segundos, e o tempo esperado de início de ação é de dois minutos. Em pacientes pré-meditados com sedativos ou narcóticos, midazolam é seguro e eficaz na dose de 0,15 a 0,35 (média 0,25 mg/kg) (Versed(R), 1997; Prentchen e colaboradores, 1983; Jensen e colaboradores, 1982; Pakkenen & Kanto, 1982; Berggren & Eriksson, 1981).

Referências bibliográficas

- Montl JM, Bousard M, Oliveira S *et al.*: The effect of midazolam on transient insomni. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44:525-527.
- Fischbach R: Hypnotic efficacy and safety of midazolam and oxazepam in hospitalized female patients. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16(suppl 1):157S-160S.
- Feldmeier C & Kopp W: Comparative clinical studies with midazolam, oxazepam and placebo. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16(suppl 1):151S-155S.
- Lapolov R, Balmert U, Hecht J *et al.*: Efficacy and safety of midazolam and oxazepam in insomniacs. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16(suppl 1):139S-143S.
- Beck H, Salom M & Hölzer J: midazolam dosage studies in institutionalized geriatric patients. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16(suppl 1):133S-137S.
- Bell GD, Spickel GP, Reeve PA *et al.*: Intravenous midazolam for upper gastrointestinal endoscopy: a study of 800 consecutive cases requiring dose to age and sex of patient. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23:241-243.
- Wong HY, Fragon RJ & Dunn K: Dose-finding study of intramuscular midazolam preanesthetic medication in the elderly. *Anesthesiology* 1991; 74:675-679.

DORMIUM
(midazolam)

União Química Farmacéutica Nacional S.A

Solução Injetável

5 mg/5 mL; 15 mg/3 mL; 50 mg/10 mL

(Handwritten signatures and initials)

010964
89

- Frouchen I, Ostergaard J, & Mikkelsen BO: midazolam compared with thiopentone as an induction agent. *Curr Ther Res* 1983; 34:269.
 - Jensen A, Schou-Olesen A & Hincel MS: Use of midazolam as an induction agent: comparison with thiopentone. *Br J Anaesth* 1982; 54:605-608.
 - Ruggenani A & Vicino J: midazolam compared with thiopentone as an induction agent. *Acta Anaesth Scand* 1983; 26:143-146.
 - Baggenchi S & Edelson J: midazolam for induction of anaesthesia in outpatients: a comparison with thiopentone. *Acta Anaesth Scand* 1981; 25:392-396

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica
 O midazolam, hipnédico ativo de DORMIUM é um derivado do grupo das imidazobenzodiazepinas. A base livre é uma substância lipofílica com baixa solubilidade na água. O alérgico básico na posição 7 do sistema de anel imidazobenzodiazepínico germaie que o ingrediente ativo forme sais hidrossolúveis com ácidos. Esses produzem uma solução estável e bem tolerada para injeção. A ação farmacológica de midazolam é caracterizada pelo rápido início de ação, por causa da rápida transformação metabólica e da curta duração. Por causa da sua baixa toxicidade, midazolam possui amplo índice terapêutico. DORMIUM provoca efeito sedativo e indutor do sono rapidamente, de pronunciada intensidade. Também exerce efeito miotático, anticonvulsante e relaxante muscular. Após administração intramuscular ou endovenosa, ocorre amnésia anterógrada de curta duração (o paciente não se recorda de eventos que ocorreram durante o pico de atividade do composto).

Farmacocinética

Absorção após administração intramuscular
 A absorção de midazolam pelo tecido muscular é rápida e completa. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas dentro de 30 minutos. A biodisponibilidade após administração I.M. é superior a 90%.

Absorção após administração retal

Absorção de midazolam retal, midazolam é absorvido rapidamente. A concentração plasmática máxima é alcançada em cerca de 30 minutos. A biodisponibilidade é de cerca de 50%.

Distribuição

Quando o midazolam é injetado por via endovenosa, a curva plasmática de concentração-tempo mostra uma ou duas fases distintas de distribuição. O volume de distribuição em equilíbrio dinâmico é de 0,7 - 1,2 L/kg. De 95% a 98% de midazolam é ligado às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. Existe uma passagem lenta e insignificante de midazolam para o líquido cefalorraquidiano. Em humanos, foi demonstrado que midazolam atravessa a placenta lentamente e entra na circulação fetal. Pequenas quantidades de midazolam são encontradas no leite humano.

Metabolismo

O midazolam é quase inteiramente eliminado após biotransformação. Menos de 1% da dose é recuperada na urina como droga não modificada. O midazolam é hidrolizado pelo citocromo P-4502A4 (CYP2A4) isoenzima. O α -hidroximidazolam é o principal metabólito na urina e no plasma. De 60% a 80% da dose é excretada na urina como α -hidroximidazolam, glucuronógeno. Após administração injetável, a concentração plasmática de α -hidroximidazolam é 12% do composto de origem. A fração da dose excretada pelo fígado foi estimada em 30% - 60%. A meia-vida de eliminação do metabólito é menor que uma hora. O α -hidroximidazolam é farmacologicamente ativo, mas contribui apenas minimamente (cerca de 10%) para os efeitos do midazolam endovenoso. Não existe evidência de polimorfismo genético no metabolismo oxidativo do midazolam. Investigações posteriores não demonstraram relevância clínica e polimorfismo genético no metabolismo oxidativo do midazolam.

Eliminação

Em voluntários saudáveis, a meia-vida de eliminação de midazolam situa-se entre 1,5 e 2,5 horas. O clearance plasmático é de 300 a 500 ml/min em média. Quando midazolam é administrado pela infusão E.V., sua cinética de eliminação não difere da observada após injeção em bolus. O midazolam é excretado principalmente por via renal, 60% a 80% da dose é excretada na urina como o glucuronógeno α -hidroximidazolam. Menos de 1% é recuperado no fezes na urina. A administração repetida de midazolam não produz indução de enzimas de biotransformação.

Farmacocinética em populações especiais

Idosos e em adultos acima de 60 anos, a meia-vida de eliminação de midazolam administrado por via injetável pode ser prolongada em 2 a 3 vezes. Em idosos de 60 anos de idade, a meia-vida de eliminação do midazolam foi significativamente prolongada, sendo 2,5 vezes maior em comparação com a de indivíduos jovens do sexo masculino. A depuração total de midazolam foi significativamente reduzida em indivíduos do sexo masculino. Entretanto, não foram observadas diferenças significativas em idosas do sexo feminino em comparação aos indivíduos jovens do mesmo sexo.

Crianças: a taxa de absorção retal em crianças é similar à de adultos. Entretanto, a meia-vida de eliminação (t_{1/2}) após administração E.V. e retal é mais curta em crianças de 3 a 10 anos, quando comparada com a de adultos. A diferença é compatível com um clearance metabólico maior em crianças.

Em crianças pré-termo e neonatos: a meia-vida de eliminação é, em média 6 a 12 horas e o clearance é reduzido provavelmente por causa da imaturidade hepática. Os recém-nascidos com insuficiência hepática e renal relacionada à sepsis correm o risco de ter aumento súbito de concentrações séricas de midazolam devido a uma menor depuração hepática.

Pacientes obesos: a meia-vida média é maior nos pacientes obesos que nos não obesos (8,4 versus 2,7 horas). O aumento da meia-vida é secundário ao aumento de, aproximadamente, 50% no volume de distribuição corrigido pelo peso corporal total. Entretanto, o clearance não difere dos não obesos.

Pacientes com insuficiência hepática: o clearance em pacientes cirróticos pode ser reduzido e a meia-vida de eliminação pode ser maior quando comparado aos de voluntários saudáveis (ver item "5. Advertências e precauções").

Criose: hepática: pode diminuir a biodisponibilidade absoluta de midazolam administrado por via oral, por redução da biotransformação.

Pacientes com insuficiência renal: a farmacocinética do midazolam não ligada não se altera em pacientes com insuficiência renal grave. O principal metabólito de midazolam, ligeiramente farmacologicamente ativo, 1-hidroximidazolam glucuronida, que é excretado através dos rins, se acumula em pacientes com insuficiência renal grave. Este acúmulo ocasiona prolongamento da sedação. O midazolam deve, portanto, ser dosado cuidadosamente e limitado pelo a efeito desejado.

Pacientes críticos - em mal estado geral: a meia-vida de eliminação de midazolam é prolongada em pacientes críticos.

Pacientes com insuficiência cardíaca: a meia-vida de eliminação é maior em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, quando comparada à de indivíduos saudáveis.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DORMIUM é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a benzodiazepínicos ou a qualquer excipiente da sua formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

DORMIUM deve ser usado somente quando métodos de ressuscitação apropriados para o lactante e a idade estão disponíveis. Já que a administração E.V. de DORMIUM pode depressar a condutividade miocárdica e causar apnéia. Eventos adversos cardiovasculares graves têm ocorrido em mais crianças. Esses eventos tem incluído depressão respiratória, apnéia, parada respiratória e/ou parada cardíaca. A ocorrência de tais incidentes de risco à vida é mais provável em adultos acima de 60 anos, aqueles com insuficiência respiratória preexistente ou comprometimento da função cardíaca, e em pacientes pediátricos com instabilidade cardiovascular, particularmente quando a injeção é administrada muito rapidamente ou quando é administrada uma alta dose. Benzodiazepínicos não são recomendados como tratamento principal de transtornos psíquicos.

Benzodiazepínicos não devem ser utilizados isoladamente para tratar depressão ou ansiedade associada à depressão, pois podem facilitar impulso suicida em pacientes com condições específicas de saúde. Quando DORMIUM é administrado parenteralmente, cuidados especiais devem ser observados em pacientes representativos de grupos de alto risco:

- adultos acima de 60 anos;
 - pacientes cronicamente doentes ou debilitados;
 - pacientes com insuficiência respiratória;
 - pacientes com insuficiência renal;
 - pacientes com insuficiência hepática; (benzodiazepínicos podem precipitar ou exacerbar encefalopatia em pacientes com insuficiência hepática grave) ou com insuficiência cardíaca congestiva;
 - pacientes pediátricos com instabilidade cardíaca vascular.
- Esses pacientes de alto risco precisam de doses menores (ver item "8. Posologia e modo de usar") e devem ser monitorados continuamente com relação a sinais precoces de alteração das funções vitais. As informações devem ser dadas aos pacientes sobre as seguintes advertências e precauções.

Críticos de alta

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

Tolerância

Alguma perda de eficácia foi relatada quando o midazolam injetável foi usado em sedação prolongada em unidades de terapia intensiva. Pode ocorrer perda de eficácia do efeito hipnótico de benzodiazepínicos de curta duração de ação após uso repetido por algumas semanas com as formas orais.

Dependência

Quando DORMIUM é usado em sedação prolongada em unidades de terapia intensiva, deve-se ter em mente que pode se desenvolver dependência física a ele. O risco de dependência aumenta com a dose e a duração do tratamento e é maior para pacientes com um histórico médico de abuso de álcool e/ou drogas.

Sintomas de abstinência

Uma vez desenvolvida dependência, a interrupção abrupta do tratamento será acompanhada de sintomas de abstinência. Esses sintomas podem consistir em cefaleia, miálgia, extrema ansiedade, tensão, inquietação, confusão mental e irritabilidade. Em casos graves, os seguintes sintomas podem ocorrer: desorientação, despersonalização, hiperreflexia, amorecimento e presença de extremidades, hipersensibilidade à luz, ao ruído e ao contato físico, alucinações e convulsões. Durante tratamento prolongado com DORMIUM em unidade de terapia intensiva, pode-se desenvolver dependência física. Portanto, o término abrupto do tratamento pode ser acompanhado por sintomas de abstinência. Os seguintes sintomas podem ocorrer: cefaleia, diarreia, dor muscular, ansiedade extrema, tensão, agitação, confusão, irritabilidade, distúrbios do sono, mudança de humor, alterações e convulsões. Em casos graves, podem ocorrer os seguintes sintomas: despersonalização, dorência e fornigamento nas extremidades, hipersensibilidade à luz, ruído e contato físico. Já que o risco de sintomas de abstinência é maior após a descontinuação abrupta do tratamento, é recomendado que a dose seja diminuída gradualmente.

Duração do tratamento

A duração do tratamento com hipnóticos benzodiazepínicos deve ser a mais curta possível (ver item "8. Posologia e modo de usar") e não deve exceder duas semanas. Manutenção por tempo superior não deve ocorrer sem reavaliação da condição do paciente. O processo de redução gradual deve ser ajustado individualmente. Pode ser útil informar ao paciente, no início, que o tratamento tem duração limitada e explicar precisamente como a dose será progressivamente diminuída. Sobretudo, é importante que o paciente tenha conhecimento da possibilidade de sintomas rebote, o que poderia diminuir a ansiedade decorrente de tais sintomas, caso eles se manifestem no descontinuação do medicamento. Há evidências de que, no caso de benzodiazepínicos de curta duração de ação sintomas de abstinência podem ocorrer nos intervalos inter-dose, especificamente quando se utiliza dose elevada.

América

midazolol, já que a modulação do CYP3A não se limita no fígado, mas também ocorre na parede intestinal e, portanto, não afeta apenas a depreciação sistêmica, mas também a biodisponibilidade do midazolol oral. (ii) não existem estudos que estejam investigando o efeito da modulação do CYP3A na farmacocinética do midazolol após administração retal e intramuscular. Como na administração retal a droga não passa pelo fígado e a expressão do CYP3A no cólon é menor do que a do túbulo gastrintestinal superior, espera-se que alterações na concentração plasmática do midazolol devidas à modulação do CYP3A sejam menores para a administração retal do que para a administração oral. Após a administração intramuscular a droga entra diretamente na circulação sistêmica, espera-se que os efeitos da modulação do CYP3A sejam similares aos da administração oral de midazolol; (iii) em concordância com os principais farmacocinéticos, estudos clínicos demonstraram que após dose única endovenosa de midazolol, a modulação do efeito máximo decorrente de modulação do CYP3A será menor enquanto a duração do efeito pode ser prolongada. Entretanto, após administração prolongada, tanto a magnitude quanto a duração do efeito serão aumentadas na presença da inibição do CYP3A.

A lista a seguir contém alguns exemplos de interação farmacocinética droga-droga com midazolol após administração endovenosa. É importante notar que nenhuma droga com efeitos moduladores de CYP3A demonstrados *in vitro* e *in vivo*, respectivamente, tem potencial para alterar a concentração do midazolol e, portanto, seu efeito. A lista inclui informações de interação droga-droga obtida em estudos clínicos com o uso oral de midazolol e administração com a droga em questão, quando não existe informação para o uso de midazolol intravenoso.

Entretanto, conforme mencionado espera-se que a alteração na concentração plasmática seja menor no uso endovenoso do que comparado ao uso oral.

Antifúngicos azólicos

- **voriconazol** e **voiconazol**: o voriconazol aumentaram a concentração plasmática de midazolol endovenoso em cinco vezes e em 3-4 vezes, respectivamente, enquanto a meia vida aumentou em três vezes. Caso midazolol injetável seja coadministrado com fortes inibidores de CYP3A, esse procedimento deve ser feito em uma unidade de terapia intensiva (UTI) ou onde exista disponibilidade de instrumental equivalente, de forma a garantir monitoramento clínico cuidadoso e manejo médico apropriado em caso de depressão respiratória ou sedação prolongada. Devem-se considerar doses coadjuvadas e ajuste de dose, especialmente se for administrado mais que uma dose única de midazolol E.V.

- **itraconazol** e **fluconazol**: ambos aumentaram a concentração plasmática de midazolol endovenoso em, aproximadamente, duas a três vezes, associado com aumento na meia-vida de eliminação em, aproximadamente, 2,4 vezes para o itraconazol e 1,5 vez para o fluconazol.

- **posaconazol**: o posaconazol aumentou as concentrações plasmáticas de midazolol endovenoso em, aproximadamente, duas vezes.

Antibióticos macrolídeos

- **eritromicina**: a coadministração de midazolol com eritromicina resultou em aumento de 1,6 - 2 vezes a concentração plasmática de midazolol endovenoso, associado a um aumento de 1,5 - 1,8 vezes na meia-vida terminal de midazolol. Apesar de mudanças farmacocinéticas relativamente menores terem sido observadas, é aconselhado ajuste de dose. A administração endovenosa de eritromicina se dá duas vezes ao dia sendo administrada (ver item "5. Advertências e precauções").

- **claritromicina**: o uso concomitante de claritromicina e midazolol promove aumento de concentração plasmática de midazolol em 2,3 vezes e duplica sua meia-vida.

Antagonistas do receptor histamínico 2

- **cimetidina** e **ranitidina**: cimetidina aumentou a concentração plasmática em equilíbrio dinâmico de midazolol em 26%, enquanto ranitidina não teve efeito. Coadministração de midazolol com cimetidina ou ranitidina não teve efeito clínico significativo na farmacocinética ou farmacodinâmica de midazolol. Essa informação indica que midazolol endovenoso pode ser usado em doses usuais com cimetidina e ranitidina e não é necessário ajuste de dose.

- **cetuxiprina**: não existe interação farmacocinética e farmacodinâmica entre cetuxiprina e midazolol. Por isso, a dose de midazolol não precisa ser ajustada quando este é usado concomitantemente com cetuxiprina.

- **antidéprios**: a intravenosa não afeta a farmacocinética e a farmacodinâmica do midazolol. As duas drogas podem ser usadas concomitantemente e nenhum ajuste de dose do midazolol é necessário.

Anestésia endovenosa

A dosagem de midazolol endovenoso também foi alterada por propofol endovenoso (aumento de 1,6 vezes da área sob a curva e meia-vida).

Inibidores de protease

- **equinavir** e outros inibidores de protease HIV: a coadministração de ritonavir em combinação com lopinavir aumentou em 5,4 vezes as concentrações plasmáticas de midazolol endovenoso. Os efeitos foram similares ao efeito da meia-vida de eliminação. Caso midazolol endovenoso seja coadministrado com inibidores de protease HIV, as condições de tratamento devem seguir as condições descritas para o coadministrado no item "antifúngicos azólicos".

- **inibidores da protease do VHC**: **hepacavir** e **elbasvir** reduzem a depreciação do midazolol. Este efeito resultou num aumento de 3-4 vezes da área sob a curva de midazolol após administração endovenosa e prolongou a sua meia-vida de eliminação em 4 vezes.

Anticoncepcionais orais

A farmacocinética de midazolol endovenoso não foi afetada pelo uso de anticoncepcionais orais. As duas drogas podem ser usadas concomitantemente, e não é necessário nenhum ajuste de dose de midazolol.

Bioprodutores de erais de cálcio

- **bilzacam**: uma dose única de diluzam em pacientes submetidos à cirurgia de ressecção da micocida aumentou as concentrações plasmáticas de midazolol endovenoso em, aproximadamente, 25%, e a meia-vida foi prolongada em, aproximadamente, 43%. Esse valor foi inferior ao aumento de 4 vezes observado após administração oral de midazolol.

Outras interações

- **alvostantina**: resultou em aumento de 1,4 vezes na concentração de midazolol quando administrado por via endovenosa, em comparação com grupo de controle.

- **fenilalanina endovenosa**: é um inibidor fraco da eliminação de midazolol: a área sob a curva e a meia-vida do midazolol endovenoso aumentaram 1,5 vezes na presença de fenilalanina.

Antagonistas do receptor de neurotransmissores-1 (NK1)

- **aprepitant**: o aprepitant, um antagonista do receptor de neurotransmissores-1 (NK1) que inibe a liberação de endocanabinóides, aumentou em 2,5-3 vezes e aumentou a meia-vida de eliminação em aproximadamente 1,5-2 vezes.

- **droxizolam**: diminuiu a meia-vida de eliminação do midazolol endovenoso gerado pelo CYP3A (também chamado de *4-hidroxi-midazolol*) para midazolol em 2,5 vezes, enquanto a meia-vida de eliminação do midazolol endovenoso gerado pelo CYP3A (também chamado de *4-hidroxi-midazolol*) para midazolol em 2,5 vezes. A interação do midazolol endovenoso com a droga não afetou o efeito inibidor do CYP3A. Para uma série de fármacos em curvas medicinais, a interação de uma droga com o CYP3A pode ser utilizada para a eliminação do midazolol com alterações concomitantes na sua exposição (modificações menores de duas vezes da área sob a curva) (localizadas, excoriminas, ciclosporina, sinergizar, propofol, heparina, berberina, canidol também em *triazolam*). Espera-se que estas interações fracas sejam ainda mais atenuadas após administração endovenosa.

Inibidores do CYP3A4

- **ritonavir**: diminuiu as concentrações plasmáticas de midazolol endovenoso em, aproximadamente, 60%, após sete dias de ritonavir 600 mg, uma vez ao dia. A meia-vida de eliminação diminuiu em, aproximadamente, 50% a 60%.

- **felodipina**: é um inibidor fraco do CYP3A, mas também tem um pequeno efeito no midazolol administrado por via endovenosa (-12%) e nas exposições de 4-hidroxi-midazolol (-23%).

Ervas medicinais e alimentos

- **extrato de equinacea purpurea**: diminuiu as concentrações plasmáticas (área sob a curva) de midazolol E.V. em, aproximadamente, 20%, com diminuição da meia-vida de cerca de 42%.

- **erva-de-são-joão**: reduziu a concentração plasmática de midazolol em 20% a 40%, associada à redução da meia-vida em 15% a 17%.

Interação farmacodinâmica dos medicamentos

A coadministração de midazolol com outros sedativos/agentes hipnóticos, incluindo álcool, resulta em aumento do efeito sedativo e hipnótico. Tais exemplos incluem opiáceos/opioides quando utilizados com analgésicos e antiússégeses; antidepressivos; outros benzodiazepínicos usados como ansiolíticos ou hipnóticos e barbitúricos; assim como antidepressivos, anti-histamínicos e anti-hipertensivos de ação central.

Aumento de efeitos colaterais com a ação sedativa e depressão cardiorrespiratória podem também ocorrer quando o midazolol é utilizado concomitantemente com quaisquer depressores de ação central, incluindo o álcool. Por isso deve ser realizada monitoração adequada dos sinais vitais. O álcool deve ser evitado em pacientes que estejam recebendo midazolol (ver item "5. Advertências e precauções"). Ver também o item "10. Superdose", referente à advertência de outros depressores do sistema nervoso central, incluindo o álcool.

Foi demonstrado que a anestesia espinal pode aumentar os efeitos sedativos do midazolol E.V. A dose do midazolol deve ser reduzida. A dose endovenosa do midazolol também deve ser reduzida quando a lidocaína ou a bupivacaína são administradas por via intramuscular. Medicamentos que aumentam o estado de alerta e a memória, como a fisostigmina, reverterem os efeitos hipnóticos de midazolol. De modo similar, 250 mg de cafeína revertem parcialmente os efeitos sedativos de midazolol.

O halotano e anestésicos inalatórios: a administração E.V. de midazolol diminui a concentração alveolar mínima (CAM) de halotano requerido para anestesia geral.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C); proteger da luz.

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

As ampolas de DORMIUM não podem ser congeladas, porque podem explodir. Além disso, pode ocorrer precipitação, mas o precipitado se dissolve com a agitação em temperatura ambiente.

Após preparo, DORMIUM injetável deve ser mantido em temperatura entre 2 e 8 °C por 24 horas.

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

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

A solução de DORMIUM pode ser diluída com cloreto de sódio a 0,9%, dextrose a 5% e 10%, solução de Ringier e de fístula e quimicamente estável por 24 horas em temperatura ambiente, em 3 dias a 5°C.

Incompatibilidades

Não diluir com outros medicamentos. O midazolol injetável com Dexamet 7 a 6% em dextrose. Não misturar soluções de midazolol injetável com soluções de cloridrato de midazolol e precipitação em bicarbonato de sódio.

Para evitar potencial incompatibilidade com outras soluções, DORMIUM não deve ser misturado com outras soluções, exceto as mencionadas acima.

Do ponto de vista microbiológico o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação e as condições antes da utilização são de responsabilidade do usuário e não devem ser superiores a 24 horas entre 2° a 8°C, a menos que a diluição tenha ocorrido, sempre após inspeção cuidadosa e validada.

As ampolas de DORMIUM são para uso único. Desinfetar sempre antes de utilizar.

A solução deve ser inspecionada visualmente antes do uso. Algumas soluções injetáveis e seus parâmetros de uso são:

Aspecto físico: solução límpida, incolor a levemente amarelada, isenta de partículas estéril.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

010967

Dose padrão
O midazolam é um agente sedativo potente que requer administração lenta e individualização da dose. A dose deve ser individualizada e titulada até o estado de sedação desejado de acordo com a necessidade clínica, o estado físico, a idade e a medicação concomitante.
Em adultos acima de 60 anos, pacientes debilitados ou cronicamente doentes, a dose deve ser determinada com cautela, e os valores específicos relacionados a cada paciente deva em ser levados em consideração.
O início da ação de midazolam ocorre em, aproximadamente, dois minutos após a injeção cutânea. O efeito máximo é obtido em cinco a dez minutos.
A dose padrão está descrita conforme a tabela abaixo. Maiores detalhes estão descritos no texto após a tabela.

Críancas
Intravenoso (críancas de 1 a 15 anos de idade)
Em crianças, a dose é 0,05 a 0,15 mg/kg, administrada caso a caso, a cada 10 minutos antes do início do procedimento. Geralmente não é necessário dose adicional, mas que 10 mg. Essa via de administração somente deve ser utilizada em casos excepcionais. Administração oral é preferível em caso de injeção intramuscular pode ser dolorosa.
Em pacientes pediátricos com menos de 15 kg de peso corporal, soluções de midazolam com concentração superior a 1 mg/mL não são recomendadas. Soluções mais concentradas devem ser diluídas para 1 mg/mL.

Endovenosa
DORMIUM deve ser titulado lentamente até o efeito clínico desejado. A dose inicial de DORMIUM deva ser administrada em dois a três minutos. Deve-se esperar um tempo adicional de dois a cinco minutos para avaliar completamente o efeito sedativo antes de iniciar um procedimento ou repetir a dose. Se for necessária sedação complementar, continue a titulação. Pequenos incrementos até que o nível apropriado de sedação seja alcançado. Bebês e crianças pequenas menores que 5 anos de idade podem requerer doses substancialmente mais altas que crianças de mais idade e adolescentes.
1. **Pacientes pediátricos menores que 6 meses de idade:** informações limitadas estão disponíveis em pacientes pediátricos não entubados menores de 6 meses de idade. Pacientes pediátricos de menos de 6 meses de idade são particularmente vulneráveis à obstrução de vias aéreas e à hiperventilação. Desse modo, o uso de midazolam para sedação em crianças com menos de 6 meses de idade não é recomendado, a menos que os benefícios sejam superiores aos riscos. Nesses casos, a titulação com pequenos incrementos até o efeito clínico e monitoração cuidadosa são essenciais.
2. **Pacientes pediátricos de 6 meses a 5 anos de idade:** doses iniciais de 0,05 a 0,1 mg/kg. Uma dose total de até 0,6 mg/kg pode ser necessária para alcançar o objetivo final, mas não deve exceder 6 mg. Sedação prolongada e risco de hiperventilação podem estar associados ao uso de doses maiores.
3. **Pacientes pediátricos de 6 a 12 anos de idade:** dose inicial de 0,025 a 0,05 mg/kg. Uma dose total de até 0,4 mg/kg e até um máximo de 10 mg. Sedação prolongada e risco de hiperventilação podem estar associados ao uso de doses maiores.
4. **Pacientes pediátricos de 13 a 16 anos de idade:** devem ser considerados as mesmas doses utilizadas por adultos.

Retal (crianças maiores que 6 meses de idade)
A dose total de DORMIUM varia de 0,3 a 0,5 mg/kg. A dose total deve ser administrada em uma única aplicação e deve-se evitar a administração retal repetida. O uso em crianças menores que 6 meses de idade não é recomendado, uma vez que dados disponíveis nessa população são limitados. Administração retal da solução da ampola é realizada por meio de um aplicador plástico fixado no bico da seringa. Se o volume a ser administrado for muito pequeno, pode-se adicionar água a um volume total de 10 mL.

Anestesia - Pré-medicação
Pré-medicação: DORMIUM administrado lentamente antes de um procedimento produz sedação (indicado do sono ou sonolência e alívio da apreensão) e comprometimento da memória pré-operatória.
DORMIUM pode também ser administrado em combinação com analgésicos. Para essa indicação, DORMIUM deve ser administrado por via E.V. ou I.M., profundamente dentro de uma grande massa muscular, 20 a 60 minutos antes da indução anestésica.

Adultos
Para sedação pré-operatória (indução do sono ou sonolência e alívio da apreensão) e para comprometer a memória de eventos pré-operatórios, a dose de baixo risco recomendada para adultos (estado físico ASA I e II, pacientes abaixo de 60 anos) é de 1 a 2 mg E.V., repetida quando necessário, ou 0,07 a 0,1 mg/kg I.M.
A dose deve ser reduzida e individualizada quando DORMIUM é administrado a idosos acima de 60 anos, pacientes debilitados ou com doenças crônicas. A dose inicial recomendada E.V. é de 0,5 mg e deve ser lentamente aumentada caso necessário. Aguarde dois a três minutos para avaliar os efeitos entre as doses. A dose de 0,025 a 0,05 mg/kg I.M. é recomendada quando não há administração concomitante de narcóticos. A dose labinal é de 2 a 3 mg.
Em pacientes acima de 70 anos, DORMIUM I.M. deve ser administrado cautelosamente, sob observação contínua, porque pode ocorrer sonolência excessiva.

Críancas
Intravenoso (críancas de 1 a 15 anos de idade)
Em crianças entre 1 e 15 anos, são necessárias doses proporcionalmente mais altas que em adultos em relação ao peso corporal. A dose média de 0,08 a 0,2 mg/kg de midazolam administrada via I.M. tem mostrado ser efetiva e segura. É recomendado que DORMIUM seja administrado profundamente em uma grande massa muscular, 20 a 60 minutos antes da indução anestésica.

Retal (crianças acima de 6 meses)
A dose total de DORMIUM geralmente de 0,4 mg/kg, variando de 0,3 a 0,5 mg/kg, deve ser administrada 20 a 30 minutos antes da indução anestésica. A administração retal da solução da ampola é realizada, por meio de um aplicador plástico fixado no bico da seringa. Se o volume a ser administrado for muito pequeno, pode-se adicionar água ao volume total de 10 mL.

Indução anestésica
Adultos
DORMIUM foi usado para indução de anestesia antes de outros agentes anestésicos serem administrados, a resposta individual é variável. A dose deve ser titulada até o efeito desejado de acordo com a idade e o estado clínico do paciente. Quando DORMIUM é usado antes de outros agentes E.V. para indução anestésica, a dose inicial de cada agente pode ser significativamente reduzida para apenas 25% da dose usual inicial dos agentes usados isoladamente.
O nível desejável de anestesia é atingido por titulação escalonada e cautelosa. A dose de indução E.V. de DORMIUM deve ser administrada lentamente em pequenos incrementos. Cada incremento, de 5 mg ou menos, deve ser injetado em 20 a 30 segundos com intervalo de dois minutos entre os sucessivos incrementos.

Tabela 2 - Dose padrão

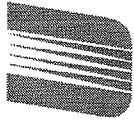
Indicação	Adultos ≤ 60 anos de idade	Adultos ≥ 60 anos e cronicamente doentes, pacientes de alto risco,	Críancas
Sedação consciente	e.v. Dose inicial: 2 - 2,5 mg Dose de titulação: 1 mg Dose total: 3,5 - 7,5 mg	e.v. Dose inicial: 0,5 - 1 mg Dose de titulação: 0,5 - 1 mg Dose total: < 3,5 mg	e.v. 6 meses - 5 anos de idade Dose inicial: 0,05 - 0,1 mg/kg Dose total: < 6 mg e.v. 6 - 12 anos de idade Dose inicial: 0,025 - 0,05 mg/kg Dose total: < 10 mg 12 - 16 anos de idade como adultos retal > 6 meses de idade I.m. 1 - 15 anos de idade 0,05 - 0,15 mg/kg
Pré-medicação anestésica	e.v. 1 - 2 mg repetida I.m. 0,07 - 0,1 mg/kg	e.v. Dose inicial: 0,5 mg Titulação lenta adicional conforme necessidade I.m. 0,025 - 0,05 mg/kg	retal > 6 meses de idade 0,3 - 0,5 mg/kg I.m. 1 - 15 anos de idade 0,08 - 0,2 mg/kg
Indução anestésica	e.v. 0,2 mg/kg (0,2 - 0,35 mg/kg sem pré-medicação)	e.v. 0,05 - 0,15 mg/kg (0,15 - 0,2 mg/kg sem pré-medicação)	Não é indicado a crianças
Componente sedativo em combinação com anestesia	e.v. Doses intermitentes de 0,05 - 0,1 mg/kg em infusão contínua de 0,05 - 0,1 mg/kg/h	e.v. Doses menores que as recomendadas para adultos < 60 anos de idade	Não é indicado a crianças
Sedação em unidades de terapia intensiva	e.v. Dose inicial: 0,03 - 0,3 em incrementos de 1 - 2,5 mg Dose de manutenção: 0,05 - 0,2 mg/kg/h	e.v. Doses menores que as recomendadas para adultos < 60 anos de idade	e.v. neonatos < 32 semanas gestacionais 0,03 mg/kg/h e.v. neonatos > 32 semanas gestacionais até críancas com 6 meses de idade 0,06 mg/kg/h e.v. 6 meses de idade Dose inicial: 0,05 - 0,2 mg/kg Dose de manutenção: 0,06 - 0,12 mg/kg/h

Sedação da consciência
Para sedação basal (consciência) pré- ou pós-operatória ou diagnóstica, DORMIUM é administrado E.V. A dose deve ser individualizada e titulada, não devendo ser administrada por injeção rapidamente em um bolus. O início da sedação pode variar para cada indivíduo, de acordo com o estado físico do paciente e das circunstâncias desfavoráveis da aplicação (por exemplo, a velocidade de administração, quantidade da dose). Se necessário, podem ser administradas doses subsequentes de acordo com a necessidade individual. Cuidados especiais devem ser adotados para pacientes com comprometimento da função respiratória.

Adultos
A injeção E.V. de DORMIUM deve ser administrada lentamente a uma velocidade de aproximadamente 1 mg em 30 segundos. Em adultos com menos de 60 anos a dose inicial é 2 mg a 2,5 mg, administrada cinco a dez minutos antes do início do procedimento. Podem ser administradas doses adicionais de 1 mg, se necessário. Doses médias totais não são superiores a 7,5 mg. Geralmente não é necessária dose total maior que 5 mg.

Fabricado na unidade fabril:
Av. Prof. Olavo Gomes de Oliveira, 4.550
Bairro São Cristóvão
Poços de Caldas - MG - CEP: 37550-400
CNPJ: 00.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



União Química

FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

DORMIUM
(midazolam)

União Química Farmacêutica Nacional S.A

Solução Injetável

5 mg/6 mL; 15 mg/3 mL; 50 mg/10 mL

010970
cg

Handwritten signatures and initials

DORMIUM

midazololam

Solução injetável



MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

INDICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Solução injetável 5 mg/5 mL: embalagem contendo 30 ampolas de 5 mL.
Solução injetável 15 mg/15 mL: embalagem contendo 20 ampolas de 7 mL.
Solução injetável 30 mg/30 mL: embalagem contendo 10 ampolas de 10 mL.

USO ENDOVENOSO / INTRAMUSCULAR / RETAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de 3 mL contém:	15 mg
midazololam	
Veículo: álcool benzílico, cloreto de sódio, edetato dissódico di-hidratado, ácido clorídrico e água para injetáveis.	
Cada ampola de 5 mL contém:	5 mg
midazololam	
Veículo: álcool benzílico, cloreto de sódio, edetato dissódico di-hidratado, ácido clorídrico e água para injetáveis.	
Cada ampola de 10 mL contém:	50 mg
midazololam	
Veículo: álcool benzílico, cloreto de sódio, edetato dissódico di-hidratado, ácido clorídrico e água para injetáveis.	

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

DORMIUM é uma droga indolora de sono de ação curta e indicada a pacientes adultos, pediátricos e neonatos para:
- sedação da consciência antes e durante procedimentos diagnósticos ou terapêuticos, com ou sem anestesia local (administração E.V.);
- pré-medicação antes de indução anestésica (incluindo administração I.M. ou retal em crianças);
- indução anestésica, como um componente sedativo em combinação com anestesia em adultos (não deve ser utilizado para indução anestésica em crianças);
- sedação em unidades de terapia intensiva.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Para o tratamento de insônia, a dose de midazololam eficaz é de 15 mg, ingerida por via oral no momento de deitar (Monti, 1983; Fischbach, 1983; Feldmeier & Kapp, 1983; Lupolover e colaboradores, 1983). A manutenção do sono é obtida de modo eficaz nas doses de 7,5 a 15 mg (Monti, 1993). Para os pacientes idosos, a dose de 15 mg de midazololam é eficaz e segura para o tratamento de insônia (Beck e colaboradores, 1983).
O midazololam é eficaz como medicamento pré-anestésico, quando administrado na dose de 2 a 3 mg por via intramuscular. Esses foram os achados de Wong e colaboradores, em 1991, em estudo que envolvia 100 pacientes entre 60 e 86 anos.
O midazololam pode também ser utilizado para a sedação antes da realização de endoscopia digestiva alta ou colonoscopia.
Em um estudo que envolvia 800 pacientes, Bell e colaboradores, em 1987, demonstraram que a dose necessária para induzir sedação foi maior nos pacientes entre 15 e 24 anos de idade (em média 10 mg), em comparação com os pacientes entre 60 e 86 anos de idade (3,6 mg).
Como indução anestésica em pacientes sem medicação prévia e abaixo dos 55 anos, midazololam é eficaz e pode ser administrado por via endovenosa na dose de 0,3 a 0,35 mg/kg de peso, administrados em 20 a 30 segundos, e o tempo esperado de início de ação é de dois minutos. Em pacientes pré-medicados com sedativos ou narcóticos, midazololam é seguro e eficaz na dose de 0,15 a 0,35 (média 0,25 mg/kg) (Verges(R), 1997; Frenchet e colaboradores, 1982; Pakkenen & Kanto, 1982; Berggren & Eriksson, 1981).

Referências bibliográficas

-Monti JM, Bousard M, Olvera S *et al.* The effect of midazololam on transient insomia. *Am J Clin Pharmacol* 1993; 44:525-527.
-Fischbach R. Hypnotic efficacy and safety of midazololam and oxazepam in hospitalized female patients. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16(suppl 1):1575-1605.
-Feldmeier C & Kapp W. Comparative clinical studies with midazololam, oxazepam and placebo. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16(suppl 1):1518-1555.
-Lupolover R, Böhler U, Heidl J *et al.* Efficacy and safety of midazololam and oxazepam in insomniacs. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16(suppl 1):1395-1435.
-Beck H, Sönöm M & Hölzer J. Midazololam dosage studies in institutionalized geriatric patients. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16(suppl 1):1315-1375.
-Bell GD, Spickett GP, Reeve PA *et al.* Intravenous midazololam for upper gastrointestinal endoscopy: a study of 800 consecutive cases relating dose to age and sex of patient. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 25:241-243.
-Wong HY, Fringon RJ & Dium K. Dose-finding study of intramuscular midazololam premedication in the elderly. *Anaesthologia* 1991; 74:675-679

-Frenchet I, Ostergaard J & Mikkelson BO. midazololam compared with thiopentone as an induction agent. *Curr Ther Res* 1983; 34:269
-Jensen A, Schön-Olesen A & Huitel MS. Use of midazololam as an induction agent: comparison with thiopentone. *Br J Anaesth* 1982; 54:605-607.
-Pakkenen A & Kanto J. midazololam compared with thiopentone as an induction agent. *Acta Anaesth Scand* 1982; 26:143-146.
-Berggren L & Eriksson J. midazololam for induction of anaesthesia in outpatients: a comparison with thiopentone. *Acta Anaesth Scand* 1981; 25:492-496

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O midazololam, ingrediente ativo de DORMIUM é um derivado do grupo das imidazobenzodiazepinas. A base livre é uma substância lipofílica com baixa solubilidade na água. O nitrogênio básico na posição 2 do sistema do anel imidazobenzodiazepinico permite que o ingrediente ativo forme sais hidrossolúveis com ácidos. Esses produzem uma solução estável e bem tolerada para injeção. A ação farmacológica de midazololam é caracterizada pelo rápido início de ação, por causa da rápida transformação metabólica e da curta duração. Por causa de sua baixa toxicidade, midazololam possui amplo índice terapêutico.
DORMIUM provoca efeito sedativo e inibidor do sono rapidamente, de pronunciada intensidade. Também exerce efeito ansiolítico, anticonvulsivo e relaxante muscular. Após administração intramuscular ou endovenosa, ocorre amnésia anterógrada de curta duração (o paciente não se recorda de eventos que ocorreram durante o pico de atividade do composto).

Farmacocinética

Absorção após administração intramuscular
A absorção de midazololam pelo tecido muscular é rápida e completa. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas dentro de 30 minutos. A biodisponibilidade após administração I.M. é superior a 90%.

Absorção após administração retal

Após administração equl, midazololam é absorvido rapidamente. A concentração plasmática máxima é alcançada em cerca de 30 minutos. A biodisponibilidade é de cerca de 50%.

Distribuição

Quando o midazololam é injetado por via endovenosa, a curva plasmática de concentração-tempo mostra uma ou duas fases distintas de distribuição. O volume de distribuição em equilíbrio final é de 0,7 - 1,2 L/kg. De 96% a 98% do midazololam é ligado às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. Existe uma passagem lenta e insignificante de midazololam para o líquido cefalorraquidiano. Em humanos, foi demonstrado que midazololam atravessa a placenta levemente e entra na circulação fetal. Pequenas quantidades de midazololam são encontradas no leite humano.

Metabolismo

O midazololam é quase inteiramente eliminado após biotransformação. Menos de 1% da dose é recuperada na urina como droga não modificada. O midazololam é hidrolizado pelo citocromo P450A4 (CYP2A4) isoenzima.
O α -hidroximidazololam é o principal metabólito na urina e no plasma. De 60% a 80% da dose é excretada na urina como α -hidroximidazololam glucocoujugado. Após administração injetável, a concentração plasmática de α -hidroximidazololam é 12% do composto de origem. A fração da dose excretada pelo fígado foi estimada em 30% - 60%. A meia-vida de eliminação do metabólito é menor que uma hora. O α -hidroximidazololam é farmacologicamente ativo, mas contribui apenas minimamente (cerca de 10%) para os efeitos do midazololam endovenoso. Não existe evidência de polimorfismo genético no metabolismo oxidativo do midazololam. Investigações posteriores não demonstraram relevância clínica e polimorfismo genético no metabolismo oxidativo do midazololam.

Eliminação

Em voluntários saudas, a meia-vida de eliminação de midazololam situa-se entre 1,5 e 2,5 horas. O clearance plasmático é de 300 a 500 mL/min em média. Quando midazololam é administrado pelo infuso E.V., sua cinética de eliminação não difere da observada após injeção em bolus. O midazololam é excretado principalmente por via renal: 60% a 80% da dose é excretada na urina como α -glucocoujugado α -hidroximidazololam. Menos de 1% é recuperado inalterado na urina.
A administração repetida de midazololam não produz indução de enzimas de biotransformação.

Farmacocinética em populações especiais

Idosos: em adultos acima de 60 anos, a meia-vida de eliminação de midazololam administrado por via injetável pode ser prolongada acima de quatro vezes.
Em idosos do sexo masculino acima de 60 anos de idade, a meia-vida de eliminação de midazololam foi significativamente prolongada, sendo 2,5 vezes maior em comparação com a de indivíduos jovens de sexo masculino. A depuração total de midazololam foi significativamente reduzida em indivíduos do sexo masculino. Entretanto, não foram observadas diferenças significativas em idosos do sexo feminino em comparação aos indivíduos jovens do mesmo sexo.

Crianças: a taxa de absorção retal em crianças é similar à de adultos. Entretanto, a meia-vida de eliminação (t_{1/2}) após administração E.V. é retai é mais curta em crianças de 3 a 10 anos, quando comparada com a de adultos. A diferença é compensada com um clearance metabólico maior em crianças.

Em crianças pré-termo e neonatos, a meia-vida de eliminação é, em média 6 a 12 horas, e o clearance é reduzido provavelmente por causa da imaturidade hepática. Os recém-nascidos com insuficiência hepática e renal relacionados à síndrome da asfisia corânea e por aumento súbito de concentrações séricas de midazololam devido a uma menor depuração hepática.

Pacientes obesos: a meia-vida média é maior nos pacientes obesos que nos não obesos (8,4 versus 2,7 horas). O aumento da meia-vida é secundário ao aumento do volume de distribuição. 30% do volume de distribuição corrigido pelo peso corporal foi eliminado, o clearance não difere dos não obesos.

Pacientes com insuficiência hepática: o clearance em pacientes cirróticos pode ser reduzido e a meia-vida de eliminação pode ser maior quando comparado aos de voluntários saudas (ver item "5. Adversas e precauções").
Cinco: hepática pode aumentar a biodisponibilidade absoluta de midazololam administrado por via oral, por redução da biotransformação.

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.

Pacientes com insuficiência renal: a farmacocinética do midazolam não ligada não se altera em pacientes com insuficiência renal grave. O principal metabólito de midazolam, ligamente farmacologicamente ativo, 1'-hidroximidazolam, glicoronado, que é excretado através dos rins, se acumula em pacientes com insuficiência renal grave. Este incluído ocasionalmente prolongamento da sedação. O midazolam deve, portanto, ser dosado cuidadosamente e titulado para o efeito desejado.

Pacientes críticos – em mal estado geral: a meia-vida de eliminação de midazolam é prolongada em pacientes críticos.

Pacientes com insuficiência cardíaca: a meia-vida de eliminação é maior em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, quando comparada à de indivíduos saudáveis.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DORMIUM é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a benzodiazepínicos ou a qualquer excipiente da sua formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

DORMIUM deve ser usado somente quando materiais de ressuscitação apropriados para o tamanho e a idade estão disponíveis, já que a administração E.V. de DORMIUM pode deprimir a contratilidade miocárdica e causar apnéia. Eventos adversos cardiorespiratórios graves tem ocorrido em raras ocasiões. Esses eventos tem incluído depressão respiratória, apnéia, parada respiratória e/ou parada cardíaca.

A ocorrência de tais incidentes de risco à vida é mais provável em adultos acima de 60 anos, naqueles com insuficiência respiratória preexistente ou comprometimento da função cardíaca, e em pacientes pediátricos com instabilidade cardiovascular, particularmente quando a injeção é administrada muito rapidamente ou quando é administrada uma alta dose.

Benzodiazepínicos não são recomendados como tratamento principal de transtornos psicóticos. Benzodiazepínicos não devem ser utilizados isoladamente para tratar depressão ou ansiedade associada à depressão, pois podem facilitar impulsos suicidas em pacientes em condições específicas de saúde.

Quando DORMIUM é administrado parenteralmente, cuidados especiais devem ser observados em pacientes representantes de grupos de alto risco:

- idosos acima de 60 anos;
- pacientes cronicamente doentes ou debilitados;
- pacientes com insuficiência respiratória;
- pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática (benzodiazepínicos podem precipitar ou exacerbar encefalopatia em pacientes com insuficiência hepática grave) ou com insuficiência cardíaca congestiva;
- pacientes pediátricos com instabilidade cardiovascular.

Esses pacientes de alto risco precisam de doses menores (ver item "8. Posologia e modo de usar") e devem ser monitorados continuamente com relação a sinais precoces de alteração das funções vitais.

As informações devem ser dadas aos pacientes sobre as seguintes advertências e precauções.

Crítérios de alta

Após a administração de DORMIUM os pacientes devem receber alta hospitalar ou do consultório do 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.

Tolerância

Alguma perda de eficácia foi relatada quando o midazolam injetável foi usado em sedação prolongada em unidades de terapia intensiva. Pode ocorrer perda de eficácia do efeito hipnótico de benzodiazepínicos de curta duração de ação após uso repetido por algumas semanas com as formas orais.

Dependência

Quando DORMIUM é usado em sedação prolongada em unidades de terapia intensiva, deve-se ter em mente que pode se desenvolver dependência física a ele. O risco de dependência aumenta com a dose e a duração do tratamento e é maior para pacientes com um histórico médico de abuso de álcool ou drogas.

Síntomas de abstinência

Uma vez desenvolvida dependência, a interrupção abrupta do tratamento será acompanhada de sintomas de abstinência. Esses sintomas podem consistir em ansiedade, irritabilidade, náusea, vômito, diarréia, sudorese, taquicardia, hipertensão, tremores, febre e outros sintomas. Esses sintomas podem ocorrer de forma aguda, geralmente dentro de 24 horas após a interrupção. Hipertensão, aumento de potássio e hiperreflexia podem ocorrer. Dependência física pode ocorrer com o uso repetido de DORMIUM em unidades de terapia intensiva, pode-se desenvolver dependência física. Portanto, o tratamento prolongado com DORMIUM deve ser acompanhado por sintomas de abstinência. Os seguintes sintomas podem ocorrer: cefaleia, diarreia, dor muscular, ansiedade extrema, tensão, irritabilidade, distúrbios do sono, mudanças de humor, alterações de apetite, náusea e vômito. Em casos graves, podem ocorrer os seguintes sintomas: despersonalização, dorência e fôrnicação nas extremidades. A dependência física pode ocorrer em pacientes com dependência física a ele. O risco de sintomas de abstinência é maior após a descontinuação abrupta do tratamento, e recomenda-se que a dose seja diminuída gradualmente.

Duração do tratamento

A duração do tratamento com hipnóticos benzodiazepínicos deve ser a mais curta possível (ver item "8. Posologia e modo de usar") e não deve exceder duas semanas. Manter o paciente por tempo superior não deve ocorrer sem renovação da condicão do paciente. O processo de redução gradual deve ser aplicado individualmente. Pode ser útil informar ao paciente, no início, que o tratamento terá duração limitada e explicar precisamente como a dose será progressivamente diminuída. Sobretudo, é importante que o paciente tenha conhecimento da possibilidade de sintomas rebote, o que poderá diminuir a ansiedade decorrente de tais sintomas, caso eles se manifestem na descontinuação do medicamento. Há evidências de que, no caso de benzodiazepínicos de curta duração de ação, sintomas de abstinência podem ocorrer nos intervalos interdosas, especialmente quando se utiliza dose elevada.

Annexin

Annexin antagonizada pode ocorrer com doses terapêuticas de DORMIUM (frequentemente esse efeito é muito desejável em situações tais como antes e durante procedimentos cirúrgicos e diagnósticos), com o risco aumentado em doses mais elevadas. Annexin prolongada pode proporcionar problemas para pacientes ambulatórios, que devem receber alta após a intervenção. Após receberem DORMIUM parenteralmente, os pacientes devem ser dispensados do hospital ou do consultório somente com acompanhante.

Reações paradoxais

Foram relatadas com midazolam injeável reações paradoxais, tais como agitação, irritabilidade, movimentos involuntários (incluindo convulsões tônico-clônicas e tremores musculares), hiperreflexia, hiperreflexia, delírio, irritabilidade, ansiedade, pesadelos, alucinações, passos comportamentais inadequados e outros efeitos comportamentais. Em alguns casos, a ocorrência de reações paradoxais. Essas reações podem acontecer com doses elevadas e/ou quando a injeção é administrada. A alta incidência de susceptibilidade a tais reações foi relatada em crianças e em doses mais elevadas em idosos. Nesse caso, a descontinuação desse medicamento deve ser considerada. Se tais sintomas sugestivos de uma reação paradoxal ocorrerem, a resposta a DORMIUM deve ser avaliada antes do procedimento.

A ocorrência desses efeitos é mais provável em pacientes idosos.

Alterações na eliminação de midazolam

A eliminação da droga pode estar alterada em pacientes que recebem substâncias que inibem ou induzem: P450A4 e pode ser necessário ajustar a dose de midazolam (ver item "6. Intenções medicamentosas").

A eliminação da droga também pode diminuir mais em pacientes com disfunção hepática, baixo débito cardíaco e em neonatos (ver "Farmacocinética em populações especiais" no item "3. Características farmacológicas").

Apnéia do sono

DORMIUM deve ser utilizado com extrema cautela em pacientes com síndrome de apnéia do sono e os mesmos devem ser monitorados regularmente.

Pacientes idosos

Embora rara, a ocorrência de eventos adversos cardiorespiratórios graves com risco de morte, incluindo depressão respiratória, apnéia, parada respiratória e/ou parada cardíaca, é mais provável em adultos acima de 60 anos e crianças. Além disso, em idosos e crianças, foi relatada com midazolam incidência mais elevada de sensibilidade a reações paradoxais, tais como agitação, movimentos involuntários (incluindo convulsões tônico-clônicas e tremores musculares), hiperreflexia, irritabilidade, reação de tiva, agressividade, excitação e agressão. Portanto, em adultos acima de 60 anos, a dose deve ser determinada com cautela e devem ser considerados os fatores especiais relacionados a cada paciente (ver item "8. Posologia e modo de usar").

Pacientes pediátricos

Eventos adversos hemodinâmicos ocorrem em pacientes pediátricos com instabilidade cardiovascular. Por isso a administração em doses elevadas deve ser evitada nessa população. Por causa do risco aumentado de apnéia, aconselha-se extrema cautela ao sedar pacientes pré-termo e antes de pré-termo sem intubação traqueal.

Injeção rápida deve ser evitada na população neonatal.

O neonato tem função orgânica reduzida e/ou imatura e é vulnerável aos efeitos respiratórios profundos e/ou prolongados de DORMIUM.

Embora rara, a ocorrência de eventos adversos cardiorespiratórios graves com risco de morte à vida, incluindo depressão respiratória, apnéia, parada respiratória e/ou parada cardíaca, é mais provável em crianças e adultos acima de 60 anos.

Além disso, em crianças e idosos, foi relatada incidência mais elevada de sensibilidade a reações paradoxais, tais como agitação, movimentos involuntários (incluindo convulsões tônico-clônicas e tremores musculares), hiperreflexia, irritabilidade, reação de tiva, agressividade, excitação e agressão com midazolam.

Portanto, em crianças e adultos acima de 60 anos, a dose deve ser determinada com cautela, levando-se em consideração os fatores especiais relacionados a cada paciente (ver item "8. Posologia e modo de usar").

Pacientes com insuficiência renal

Existe uma maior probabilidade de reações adversas em pacientes com doença renal grave (ver item "8. Posologia e modo de usar").

Tabela 1 – Tempo para despertar (b) após cessar a infusão de midazolam

	Número de pacientes	Tempo para despertar (minutos)	
		Média ± DP	Paixa
Todos pacientes	37	27,8 ± 37,2	0 - 140
Pacientes sem disfunção renal em hepatite	24	13,6 ± 16,4	0 - 58
Pacientes com disfunção renal sem disfunção hepática	9	44,6 ± 42,5	2 - 120
Pacientes com insuficiência renal e com doença hepática	2	-	124 - 140

Pacientes com insuficiência hepática

A insuficiência hepática reduz o clearance de midazolam E.V. com um aumento subsequente da meia-vida. Portanto, os efeitos clínicos podem ser mais lentos e prolongados. A dose necessária de midazolam pode ser reduzida e deve ser estabelecida monitoração adequada dos sinais vitais (ver item "8. Posologia e modo de usar").

Grupos específicos de pacientes

Em pacientes debilitados ou cronicamente doentes, a dose deve ser determinada com cautela, e os fatores especiais relacionados a cada paciente devem ser levados em consideração (ver item "8. Posologia e modo de usar").
Pacientes com insuficiência respiratória crônica: é recomendada a dose mais baixa por causa do risco de depressão respiratória (ver item "8. Posologia e modo de usar").

3

midazolam, já que a modulação do CYP3A não se limita ao fígado, mas também ocorre no parênquima intestinal e, portanto, não afeta apenas a depuração sistêmica, mas também a biodisponibilidade do midazolam oral. (ii) não existem estudos que estejam avaliando o efeito da modulação do CYP3A na farmacocinética do midazolam após administração retal e intramuscular. Como resultado, este item não possui peso líquido e a expressão do CYP3A no cólon é menor do que a do trato gastrointestinal superior, especialmente que a alteração na concentração plasmática do midazolam devido à modulação do CYP3A sejam menores para administração retal e intramuscular. (iii) a administração intramuscular de drogas com direcionamento na circulação sistêmica, especialmente quando se trata de drogas com efeitos locais, o CYP3A sejam similares aos da administração endovenosa do midazolam; (iii) em concordância com os princípios farmacocinéticos, a administração que após doses únicas endovenosas de midazolam, a magnitude do efeito máximo, farmacocinético de redução do CYP3A será menor quando a duração do efeito pode ser prolongada. Entretanto, após administração prolongada, tanto a magnitude quanto a duração do efeito serão aumentadas na prática da inibição do CYP3A.

A lista a seguir contém alguns exemplos de interação farmacocinética droga-droga com midazolam após administração endovenosa. É importante notar que nenhuma droga com efeitos moduladores de CYP3A demonstradas *in vitro* ou *in vivo*, respectivamente, tem potencial para alterar a concentração do midazolam e, portanto, seu efeito. A lista inclui informações de interação droga-droga obtidas em estudos clínicos com o uso oral de midazolam coadministrado com a droga em questão, quando não existe informação para o uso de midazolam intravenoso.

Entretanto, conforme mencionado espera-se que a alteração na concentração plasmática seja menor no uso endovenoso do que comparado no uso oral.

Antifúngicos azólicos

- **ecotrimazol** e **voriconazol**, o cotrimazol e o voriconazol aumentam a concentração plasmática de midazolam endovenoso em cinco vezes e em 3,4 vezes, respectivamente, enquanto a meia-vida aumentou em três vezes. Caso midazolam injetável seja coadministrado com fortes inibidores de CYP3A, esse procedimento deve ser feito em uma unidade de terapia intensiva (UTI) em onde exista disponibilidade de instrumental equivalente, de forma a garantir monitoramento clínico cuidadoso e manejo médico apropriado em caso de depressão respiratória ou sedação prolongada. Devem-se considerar doses contínuas e ajuste de dose, especialmente se for administrada mais que uma dose única de midazolam E.V.

- **itraconazol** e **fluconazol**, ambos aumentaram a concentração plasmática de midazolam endovenoso em aproximadamente duas a três vezes, associado com aumento na meia-vida de eliminação em, aproximadamente, 2,4 vezes para o itraconazol e 1,5 vez para o fluconazol.

- **posaconazol** e **isavuconazol** aumentam as concentrações plasmáticas de midazolam endovenoso em, aproximadamente, duas vezes.

Antibióticos macrolídeos

- **eritromicina**, a coadministração de midazolam com eritromicina resultou em aumento de 1,6 – 2 vezes a concentração plasmática de midazolam endovenoso, associado a um aumento de 1,5 – 1,8 vezes na meia-vida terminal de midazolam. Apesar de mudanças farmacocinéticas relativamente menores terem sido observadas, é aconselhado ajuste de dose do midazolam endovenoso, especialmente se altas doses estão sendo administradas (ver item "5. Advertências e precauções").

- **claritromicina**: o uso concomitante de claritromicina e midazolam promove aumento da concentração plasmática de midazolam em 2,5 vezes e duplica sua meia-vida.

Antagonistas do receptor histamínico 2

- **cimetidina** e **ranitidina**: cimetidina aumentou a concentração plasmática em equilíbrio dinâmico de midazolam em 26%, enquanto ranitidina não teve efeito. Coadministração de midazolam com cimetidina ou ranitidina não teve efeito clínico significativo na farmacocinética ou farmacodinâmica de midazolam. Essa informação indica que midazolam endovenoso pode ser usado com doses usuais com cimetidina e ranitidina e não é necessário ajuste de dose.

- **ciclosporina**: não existe interação farmacocinética e farmacodinâmica entre ciclosporina e midazolam. Por isso, a dose de midazolam não precisa ser ajustada quando está é usado concomitantemente com ciclosporina.

- **nifedipina**: a nifedipina não afeta a farmacocinética e a farmacodinâmica do midazolam. As duas drogas podem ser usadas concomitantemente e nenhuma ajuste de dose do midazolam é necessário.

Anestesia endovenosa

A disposição de midazolam endovenoso também foi alterada por propofol endovenoso (aumento de 1,6 vezes da área sob a curva e meia-vida).

Inibidores de protease

- **saquinavir** e **outros inibidores de proteases HIV**: a coadministração de ritonavir em combinação com lopinavir aumentou em 3,4 vezes as concentrações plasmáticas do midazolam endovenoso, com aumento similar na meia-vida de eliminação. Caso midazolam endovenoso seja coadministrado com inibidores de protease HIV, as condições de tratamento devem seguir as condições descritas para cotrimazol, no item "antifúngicos azólicos".

- **inibidores da protease do VHC**: boceprevir e telaprevir reduzem a depuração do midazolam. Este efeito resultou num aumento de 3-4 vezes da área sob a curva de midazolam após administração endovenosa e prolongou a sua meia-vida de eliminação em 4 vezes.

Anticoncepcionais orais

A farmacocinética de midazolam endovenoso não foi afetada pelo uso de anticoncepcionais orais. As duas drogas podem ser usadas concomitantemente, e não é necessário nenhum ajuste de dose de midazolam.

Bloqueadores de canais de cálcio

- **diltiazem** e **verapamil** não afetam os parâmetros farmacocinéticos de midazolam endovenoso em aproximadamente 25%, e a meia-vida foi prolongada em aproximadamente 43%. Esse valor foi inferior ao aumento de 4 vezes observado após administração oral de midazolam.

Outros anestésicos

- **arturacônio**, resultou em aumento de 1,4 vezes na concentração de midazolam quando administrado por via endovenosa em comparação com grupo de controle.

Crianças pré-termo, por causa do risco aumentado de apneia, aconselha-se extrema cautela ao sedar pacientes pré-termo menores que 36 semanas de idade gestacional sem intubação traqueal. Deve-se evitar injeção rápida. É necessária monitoração cuidadosa da taxa respiratória e da saturação de oxigênio.

Pacientes pediátricos menores que 6 meses de idade, são particularmente vulneráveis à obstrução de vias aéreas e hipoxemia. Nesses casos, a hidratação com pequenos incrementos até o efeito clínico e monitoração cuidadosa da taxa respiratória e da saturação de oxigênio são essenciais.

Uso concomitante de álcool/depressores do SNC: o uso concomitante de DORMIUM com álcool e/ou depressores do SNC deve ser evitado. O uso concomitante tem o potencial de aumentar os efeitos clínicos de midazolam, podendo incluir sedação grave que pode resultar em coma ou morte, depressão respiratória e/ou cardiovasculares clinicamente relevantes (ver item "6. Interações medicamentosas").

Histórico médico de abuso de álcool e de drogas: DORMIUM deve ser evitado por pacientes com um histórico médico de abuso de álcool e de drogas.

Outros: assim como com qualquer substância depressora do sistema nervoso central e/ou com propriedades musculorrelaxantes, deve-se ter cuidado especial ao administrar DORMIUM a pacientes com *miastenia gravis*, por causa da fraqueza muscular preexistente.

Efeitos na habilidade de dirigir veículo ou operar máquinas

Sedação, amnésia, redução da capacidade de concentração e da força muscular prejudicam a capacidade de dirigir veículo ou operar máquinas. Antes de usar DORMIUM, o paciente deve ser alertado para não dirigir veículo ou operar máquina até sua recuperação completa. O médico deve decidir quando essas atividades podem ser retomadas. Se a duração do sono for insuficiente ou se bebidas alcoólicas foram consumidas, é maior a probabilidade de redução da atenção (ver item "6. Interações medicamentosas").

Gravidez e lactação

Não há dados suficientes sobre midazolam para avaliar sua segurança durante a gravidez. Os benzodiazepínicos devem ser evitados durante a gravidez, a não ser que não exista alternativa mais segura. Foi sugerido um aumento de malformação congênita associado ao uso de benzodiazepínicos durante o primeiro trimestre da gravidez. Se o produto for prescrito à mulher em idade fértil, ela deve posicionar seu método para desconectar o medicamento, em caso de pretender engravidar ou se suspender de gravidez. A administração de midazolam (injeto e comprimidos) no terceiro trimestre de gestação ou em altas doses durante o trabalho de parto pode produzir irregularidades no batimento cardíaco fetal, hipotensão, sução fraca, hipotermia e moderada depressão respiratória em neonatos. Além disso, bebês nascidos de mães que receberam concomitantemente benzodiazepínicos durante o último estágio da gravidez, podem ter desenvolvido dependência física e podem estar sob algum risco de desenvolver sintomas de abstinência que estejam atenuados ou interrompidos ou alívio durante 24 horas após a administração do DORMIUM.

Categoria de risco na gravidez C

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

Até o momento, não há informações de que DORMIUM (midazolam) possa causar *dopage*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Aproximadamente 25% do total de exames hepáticos do sistema citocromo P450 em adultos correspondem à subfamília 3A1. Inibidores e indutores dessa isoenzima podem produzir interações farmacocinéticas com midazolam (ver item "5. Advertências e precauções").

Interações farmacocinéticas droga-droga (ver item "4. Contra-indicações" e "5. Advertências e precauções")

O midazolam é quase exclusivamente metabolizado pelo citocromo P450 3A (CYP3A4 e CYP3A5). Inibidores e indutores da CYP3A têm o potencial de aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas e, subsequentemente, os efeitos farmacocinéticos de midazolam. Nenhum outro mecanismo, além da modulação da atividade do CYP3A, foi evidenciado como uma fonte para uma interação farmacocinética farmaco-farmacocinética relevante com midazolam. O midazolam não é conectado por mudar a farmacocinética de outros fármacos.

Quando coadministrado com um inibidor de CYP3A, os efeitos clínicos de midazolam podem ser mais intensos e mais duradouros e uma dose mais baixa pode ser necessária. Inversamente, o efeito do midazolam pode ser mais fraco e mais curto quando coadministrado com um indutor do CYP3A e uma dose mais elevada pode ser necessária.

Em casos de inibição do CYP3A e inibição reversível (a chamada "inibição baseada em mecanismo"), os efeitos na farmacocinética de midazolam podem persistir por vários dias até várias semanas após a administração de um modulador do CYP3A. Exemplos de inibidores de CYP3A com base no mecanismo incluem: antifúngicos (por exemplo, claritromicina, eritromicina, itraconazol), agentes antiretrovirais (tais como inibidores de protease do HIV, como ritonavir, incluindo inibidores da protease reforçados pelo ritonavir, delamanvir), bloqueadores dos canais de cálcio (como verapamil, diltiazem), inibidores de lípase humana (como orlistat), inibidores de hidrolase, inibidores de hidrolase (como aprotinina, captopril, hidralazina), inibidores de receptor de estrogênio mifepristona, e diversos constituintes de espécies vegetais (por exemplo, a bergamotina).

Em contraste com os outros inibidores baseados em mecanismos, o etimolodol combinado com norgestrel ou gestodene, quando utilizado para contracepção oral e suco de toranja (*grapefruit*) (200 mL), não modificou a exposição ao midazolam a um grau clinicamente significativo.

Estudos de interação realizados com midazolam injetável

Inibidores de CYP3A4
O nível não de potência de inibição/indução das drogas é visto. O antifúngico ecotrimazol, um inibidor muito potente do CYP3A4, aumentou a concentração plasmática do midazolam endovenoso em cerca de 3 vezes. A droga tuberciclosina, rifampicina pertence ao grupo dos mais potentes indutores da CYP3A e sua coadministração resultou na diminuição da concentração plasmática do midazolam endovenoso em cerca de 60%.

A via de administração do midazolam também determina a magnitude da mudança em sua farmacocinética devido à modulação do CYP3A. O espera-se que a alteração na concentração plasmática seja menor para a administração endovenosa do que para a oral de

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.

Dose padrão
O midazolam é um agente sedativo potente que requer administração lenta e individualização da dose. A dose deve ser individualizada e titulada até o estado de sedação desejado de acordo com a necessidade clínica, o estado físico, a idade e a medicação concomitante.
Em adultos acima de 60 anos, pacientes debilitados ou com comprometimento de estado físico, e os fatores específicos relacionados a cada paciente devem ser levados em consideração.
O início da ação de midazolam ocorre em, aproximadamente, dois minutos após a injeção endovenosa. O efeito máximo é obtido em cinco a dez minutos.
A dose padrão está descrita conforme o título abaixo. Menores detalhes estão descritos no texto após o título.

Tabela 2 – Dose padrão

Indicação	Adultos ≤ 60 anos de idade	Adultos ≥ 60 anos e cronicamente doentes, pacientes de alto risco	Crianças
Sedação consciente	e.v. Dose inicial: 2 – 2,5 mg Dose de titulação: 1 mg Dose total: 3,5 – 7,5 mg	e.v. Dose inicial: 0,5 – 1 mg Dose de titulação: 0,3 – 1 mg Dose total: < 3,5 mg	e.v. 6 meses – 5 anos de idade Dose inicial: 0,05 – 0,1 mg/kg Dose total: < 6 mg e.v. 6 – 12 anos de idade Dose inicial: 0,025 – 0,05 mg/kg Dose total: < 10 mg 13 – 16 anos de idade como adultos e.v. > 16 anos de idade 0,3 – 0,2 mg/kg e.v. 17 – 18 anos de idade 0,05 – 0,15 mg/kg
Pré-medicação anestésica	e.v. 1 – 2 mg repetida i.m. 0,07 – 0,1 mg/kg	e.v. Dose inicial: 0,5 mg Titulação lenta adicional conforme necessidade i.m. 0,025 – 0,05 mg/kg	total > 6 meses de idade 0,3 – 0,5 mg/kg i.m. 1 – 15 anos de idade 0,08 – 0,2 mg/kg
Indução anestésica	e.v. 0,2 mg/kg (0,2 – 0,35 mg/kg sem pre-medicação)	e.v. 0,05 – 0,15 mg/kg (0,15 – 0,2 mg/kg sem pre-medicação)	Não é indicado a crianças
Componente sedativo em combinação com anestesia	e.v. Doses intermitentes de 0,03 – 0,1 mg/kg ou infusão contínua de 0,03 – 0,1 mg/kg/h	e.v. Doses menores que as recomendadas para adultos < 60 anos de idade	Não é indicado a crianças
Sedação em unidades de terapia intensiva	e.v. Dose inicial: 0,03 – 0,3 em incrementos de 1 – 2,5 mg Dose de manutenção: 0,03 – 0,2 mg/kg/h	e.v. Doses menores que as recomendadas para adultos < 60 anos de idade	e.v. neonatos < 32 semanas gestacionais 0,03 mg/kg/h e.v. neonatos > 32 semanas gestacionais até crianças com 6 meses de idade 0,06 mg/kg/h e.v. > 6 meses de idade Dose inicial: 0,05 – 0,2 mg/kg Dose de manutenção: 0,06 – 0,12 mg/kg/h

Sedação da consciência
Para sedação basal (consciência) prévia à intervenção cirúrgica ou diagnóstica, DORMIUM é administrado E.V. A dose deve ser individualizada e titulada, não devendo ser administrada por injeção rapidamente ou em bolus. O início da sedação pode variar para cada indivíduo, de acordo com o estado físico do paciente e das circunstâncias detalhadas da aplicação (por exemplo, velocidade de administração, quantidade da dose). Se necessário, podem ser administradas doses subsequentes de acordo com a necessidade individual. Cuidados especiais devem ser adotados para pacientes com comprometimento da função respiratória.

Adultos
A injeção E.V. de DORMIUM deve ser administrada lentamente a uma velocidade de, aproximadamente, 1 mg em 30 segundos. Em adultos com menos de 60 anos, a dose inicial é 2 mg a 2,5 mg, administrada críco a dez minutos antes do início do procedimento. Podem ser administradas doses adicionais de 1 mg, se necessário. Doses médias totais têm sido em torno de 3,5 a 7,5 mg. Confinamento não é necessária dose total maior que 5 mg.

- **Antaniil endovenoso**: é um inibidor fraco da eliminação de midazolam: a área sob a curva e a meia-vida do midazolam endovenoso aumentaram 1,5 vezes na presença de fentanyl.
Antagonistas do receptor de neuroquina-1 (NK1)
- **aprepitantio, nortriptantio, cetroreptantio**: ocorrem um aumento de dose dependente da concentração plasmática de midazolam oral até, aproximadamente, 2,5-3,5 vezes e aumento na meia-vida de eliminação em aproximadamente 1,5-2 vezes.
- **chlorazaxona**: diminuiu a proporcão do metabólito 1'-hidroximidazolam gerado pelo CYP3A (também chamado de α -hidroximidazolam) para midazolam, indicando um efeito inibitório do CYP3A.
Para uma série de fármacos ou ervas medicinais, observou-se uma fraca interação com a eliminação do midazolam com alterações concomitantes na sua exposição (mudanças menores de duas vezes da área sob a curva) (bicalutamida, everolimus, ciclosporina, simvastatina, propafenona, berberina, cimetidina e *Ginkgo biloba*). Estima-se que estas interações fracas sejam ainda mais atenuadas após administração endovenosa.

Indutores do CYP3A4
- **ritonavir**: diminuiu as concentrações plasmáticas de midazolam endovenoso em, aproximadamente, 60%, após sete dias de administração (600 mg, uma vez ao dia). A meia-vida de eliminação diminuiu em, aproximadamente, 50% a 60%.
- **felagolifer**: é um inibidor fraco do CYP3A, mas também tem um pequeno efeito no midazolam administrado por via endovenosa (< 17% e nas exposições de 4-hidroxi-midazolam (23%).

Ervas medicinais e alimentos
- **extrato de equineo papavera**: diminuiu as concentrações plasmáticas (área sob a curva) de midazolam E.V. em, aproximadamente, 20%, com diminuição da meia-vida de cerca de 25%.
- **erva-de-são-joaão**: reduziu a concentração plasmática de midazolam em 20% a 40%, associada à redução da meia-vida em 15% a 17%.

Interação farmacodinâmica dos medicamentos
A administração de midazolam com outros sedativos/agentes hipnóticos, incluindo álcool, resulta em aumento do efeito sedativo e hipnótico. Tais exemplos incluem opioceporóides quando utilizados com analgésicos e antidepressivos, antidepressivos, outros benzodiazepínicos usados como ansiolíticos e hipnóticos e barbitúricos e barbitúricos, assim como antidepressivos, anti-histamínicos e anti-hipertensivos de ação central.
Aumento de efeitos colaterais com a ação sedativa e depressiva cardiovascular podem também ocorrer quando o midazolam é utilizado concomitantemente em doses elevadas de ação central, incluindo o álcool. Por isso deve ser realizada monitorização adequada dos sinais vitais. O álcool tende ser utilizado em pacientes que estão recebendo midazolam (ver item "5. Advertências e precauções"). Ver também o item "10. Suprimentos": referir à advertência de outros depressores do sistema nervoso central.
Podem ocorrer efeitos colaterais que a anestesia espinal pode aumentar os efeitos sedativos do midazolam E.V. A dose do midazolam deve ser reduzida quando a anestesia espinal também é utilizada quando a lidocaína ou a bupivacaína são administradas por via intramuscular.
Medicamentos que aumentam o estado de alerta e a memória, como a fisostigmina, reverterem os efeitos hipnóticos de midazolam. De modo similar, 250 mg de cafeína reverterem parcialmente os efeitos sedativos de midazolam.
O halotano e anestésicos inalatórios: a administração E.V. de midazolam diminui a concentração alveolar mínima (CAM) de halotano requerido para anestesia geral.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Manter o produto em sua embalagem original e conservar com 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 catálogo).
As ampolas de DORMIUM não podem ser congeladas, porque podem explodir. Além disso, pode ocorrer precipitação, mas o precipitado se dissolve com a agitação em temperatura ambiente.
Após preparo, DORMIUM injetável deve ser mantido em temperatura entre 2 e 8 °C por 24 horas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
A solução de DORMIUM pode ser diluída com cloreto de sódio a 0,9%, dextrose a 5% e 10%, solução de Ringier e de Hartmann em uma razão de mistura de 15 mg de midazolam para 100 a 1.000 mL de solução de infusão. Esta solução permanece física e quimicamente estável por 24 horas em temperatura ambiente, ou 3 dias a 5°C.

Incompatibilidades
Não diluir soluções de midazolam injetável com Dexamet 7 a 6% em dextrose. Não misturar soluções de midazolam injetável com soluções alcalinas. O midazolam sofre precipitação com bicarbonato de sódio.
Para evitar potencial incompatibilidade com outras soluções, DORMIUM não deve ser misturado com outras soluções, exceto as mencionadas acima.

Do ponto de vista microbiológico o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação e as condições antes da utilização são de responsabilidade do usuário e não deverão ser superiores a 24 horas entre 2° a 8°C, a menos que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.
As ampolas de DORMIUM são para uso único. Deserte qualquer solução não utilizada.
A solução deve ser inspecionada visualmente antes do uso. Apenas soluções limpidas e sem partículas devem ser usadas.

Aspecto físico: solução límpida, incolor a levemente amarelada, isenta de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Tudo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. FARMACOLOGIA E FARMACOCINÉTICA

Em adultos acima de 60 anos, pacientes debilitados ou com doenças crônicas, a dose inicial deve ser reduzida para cerca de 0,5 mg a 1,0 mg e ser administrada cinco a dez minutos antes do início do procedimento. Doses adicionais de 0,5 mg a 1 mg podem ser administradas, se necessário. Uma vez que esses pacientes o plano do efeito pode ser atingido menos rapidamente, doses adicionais de DORMIUM devem ser tituladas muito lentamente e cuidadosamente. Geralmente não é necessária dose total maior que 3,5 mg.

Crianças

Intramuscular (crianças de 1 até 15 anos de idade)
Em crianças, a dose é 0,05 a 0,15 mg/kg, administrada cinco a dez minutos antes do início do procedimento. Geralmente não é necessária dose total maior que 10 mg. Essa via de administração somente deve ser utilizada em casos excepcionais. A administração oral e parenteral por injeção intramuscular pode ser dolorosa. Em pacientes pediátricos com menos de 15 kg de peso corpóreo, soluções de hidróxido com concentração superior a 1 mg/mL não são recomendadas. Soluções mais concentradas devem ser diluídas para 1 mg/mL.

Endovenosa

DORMIUM deve ser injetado lentamente até o efeito clínico desejado. A dose inicial de DORMIUM deve ser administrada em dois a três minutos. Deve-se esperar um tempo adicional de dois a cinco minutos para avaliar completamente o efeito sedativo antes de iniciar um procedimento ou repetir a dose. Se for necessária sedação complementar, continue a titular com pequenas incrementos até que o nível apropriado de sedação seja alcançado. Bebês e crianças pequenas muitas vezes que 5 anos de idade podem requerer doses substancialmente mais altas que crianças de mais idade e adolescentes.

1. Pacientes pediátricos menores que 6 meses de idade: informações limitadas estão disponíveis em pacientes pediátricos não combinados menores de 6 meses de idade. Pacientes pediátricos de menos de 6 meses de idade são particularmente vulneráveis à obstrução das vias aéreas e à hiperventilação. Desse modo, o uso de mizololam para sedação em crianças com menos de 6 meses de idade não é recomendado, a menos que os benefícios sejam superiores aos riscos. Nesses casos, a titulação com pequenas incrementos até o efeito clínico e monitorio cuidadosos são essenciais.

2. Pacientes pediátricos de 6 meses a 5 anos de idade: doses iniciais de 0,05 a 0,1 mg/kg. Uma dose total de até 0,6 mg/kg pode ser necessária para alcançar o objetivo final, mas não deve exceder 0 mg. Sedação prolongada e risco de hiperventilação podem estar associados ao uso de doses maiores.

3. Pacientes pediátricos de 6 a 12 anos de idade: dose inicial de 0,025 a 0,05 mg/kg. Uma dose total até de 0,4 mg/kg e até um máximo de 10 mg. Sedação prolongada e risco de hiperventilação podem estar associados ao uso de doses maiores.

4. Pacientes pediátricos de 13 a 16 anos de idade: devem ser considerados as mesmas doses utilizadas por adultos.

Retal (crianças maiores que 6 meses de idade)
A dose total de DORMIUM varia de 0,3 a 0,5 mg/kg. A dose total deve ser administrada em uma única aplicação e deve-se evitar a administração retal repetida. O uso em crianças menores que 6 meses de idade não é recomendado, uma vez que dados disponíveis nessa população são limitados. Administração retal da solução da ampola é realizada por meio de um aplicador plástico fixado no bico da seringa. Se o volume a ser administrado for muito pequeno, pode-se adicionar água a um volume total de 10 mL.

Anestesia - Pré-operatório
Pré-operatório: DORMIUM administrado lentamente antes de um procedimento produz sedação (indução do sono ou sonolência e alívio da apreensão) e comprometimento da memória pré-operatória.

DORMIUM pode também ser administrado em combinação com analgésicos, para essa indicação, DORMIUM deve ser administrado por via E.V. ou I.M., profundamente dentro de uma grande massa muscular, 20 a 60 minutos antes da indução anestésica.

Adultos

Para sedação pré-operatória (indução do sono ou sonolência e alívio da apreensão) e para comprometer a memória de eventos pré-operatórios, a dose de baixo risco recomendada para adultos (estado físico ASA I e II, pacientes abaixo de 60 anos) é de 1 a 2 mg E.V., repetida quando necessário, ou 0,07 a 0,1 mg/kg I.M.
A dose deve ser reduzida e individualizada quando DORMIUM é administrado a idosos acima de 60 anos, pacientes debilitados ou com doenças crônicas. A dose inicial recomendada E.V. é de 0,5 mg e deve ser lentamente aumentada caso necessário. Aguardar dois ou três minutos para avaliar os efeitos entre as doses. A dose de 0,025 a 0,05 mg/kg I.M. é recomendada quando não há administração concomitante de narcóticos. A dose habitual é de 2 a 3 mg.

Em pacientes acima de 70 anos, DORMIUM I.M. deve ser administrado cautelosamente, sob observação contínua, porque pode ocorrer sonolência excessiva.

Crianças

Intramuscular (crianças de 1 a 15 anos de idade)
Em crianças entre 1 e 15 anos, são necessárias doses proporcionalmente mais altas que em adultos em relação ao peso corpóreo. A dose inicial de 0,05 a 0,2 mg/kg de hidróxido, administrada via I.M. tem mostrado ser efetiva e segura. É recomendado que DORMIUM seja administrado profundamente em uma grande massa muscular, 20 a 60 minutos antes da indução anestésica.

Retal (crianças acima de 6 meses)

A dose total de DORMIUM, geralmente de 0,4 mg/kg, variando de 0,3 a 0,5 mg/kg, deve ser administrada 20 a 30 minutos antes da indução anestésica. A administração está da solução da ampola é realizada por meio de um aplicador plástico fixado no bico da seringa. Se o volume a ser administrado for muito pequeno, pode-se adicionar água no volume total de 10 mL.

Indicação anestésica

Adultos

Se DORMIUM for usado para indução de anestesia antes de outros agentes anestésicos serem administrados, a resposta mais usual é variável. A dose deve ser limitada até o efeito desejado de acordo com a idade e o estado clínico do paciente. Quando DORMIUM é usado antes de outros agentes E.V. para indução anestésica, a dose inicial de cada agente pode ser significativamente reduzida, para apenas 25% da dose usual inicial dos agentes usados isoladamente.

O nível desejável de anestesia é atingido por titulação escalonada e cautelosa. A dose de indução E.V. de DORMIUM deve ser administrada lentamente em pequenos incrementos. Cada incremento, de 5 mg ou menos, deve ser injetado em 20 a 30 segundos, com intervalo de dois minutos entre os sucessivos incrementos.

Adultos abaixo de 60 anos
Em adultos abaixo de 60 anos, geralmente é suficiente uma dose de 0,2 mg/kg, administrada E.V. em 20 a 30 segundos, com intervalo de dois minutos para o efeito. Uma dose inicial de 0,2 mg/kg é recomendada para pacientes idosos crônicos de baixo risco (ASA I e II). Em alguns pacientes com doença sistêmica grave ou debilitada, pode ser suficiente uma dose ainda menor. Em adultos não pré-medicados, com idade abaixo de 60 anos, a dose pode ser mais alta (0,3 a 0,35 mg/kg), administrada E.V. em 20 a 30 segundos, com intervalo de aproximadamente dois minutos para o efeito. Se necessário, para completar a indução, pode ser usado incremento de, aproximadamente, 25% da dose inicial do paciente. Em vez disso, a indução pode ser completada com anestésicos líquidos voláteis inalatórios. Em casos resistentes, uma dose total de 0,6 mg/kg pode ser usada para indução, mas essas doses elevadas podem prolongar a recuperação.

Adultos acima de 60 anos (ou criticamente doentes) ou em alto risco
Em pacientes idosos ou pré-criticamente doentes a dose inicial recomendada de DORMIUM para indução é de 0,15 - 0,2 mg/kg. Em pacientes pré-medicados, a dose de DORMIUM por administração endovenosa é de 0,05 a 0,15 mg/kg administrada em 20 a 30 segundos. Deve-se aguardar dois minutos para avaliação do efeito.

Crianças

DORMIUM não é recomendado para a indução de anestesia em crianças, já que a experiência é limitada.

Componente relativo em combinação com anestesia

DORMIUM pode ser administrado como um componente sedativo em combinação com anestesia, com o uso de pequenas doses E.V. intermitentes (média de 0,03 a 0,1 mg/kg) ou infusão E.V. contínua (média entre 0,03 e 0,1 mg/kg/h), tipicamente em combinação com analgésicos.

As doses e os intervalos entre elas variam de acordo com as reações individuais de cada paciente. Em adultos acima de 60 anos de idade, doses crônicas ou debilitadas, são necessárias doses de manutenção menores.

Crianças

A utilização de DORMIUM como componente sedativo em combinação com anestesia é restrita aos adultos, pois a experiência com crianças é limitada.

Sedação endovenosa na unidade de terapia intensiva

O nível desejável de sedação é alcançado por titulação escalonada de DORMIUM E.V. por infusão contínua ou bolus intermitente de acordo com a necessidade clínica, o estado físico, a idade e a medicação concomitante (ver item "6. Interações medicamentosas").

Adultos

A dose inicial deve ser administrada lentamente em incrementos. Cada incremento de 1 a 2,5 mg deve ser injetado em 20 a 30 segundos, permitindo dois minutos entre incrementos sucessivos.
A dose inicial E.V. pode variar de 0,03 a 0,3 mg/kg, mas, geralmente, não é necessária uma dose total maior que 1,5 mg. Em pacientes hipovolêmicos, com vasoconstrição e hipotermia, a dose inicial deve ser reduzida ou omitida.

Quando DORMIUM é usado com analgésicos potentes, esses analgésicos devem ser administrados inicialmente, de modo que o efeito sedativo de DORMIUM possa ser titulado com segurança, somente à sedação causada pelo analgésico.

A dose de manutenção pode variar de 0,03 a 0,2 mg/kg/h. Em pacientes hipovolêmicos, com vasoconstrição ou hipotermia, a dose de manutenção deve ser reduzida. O nível de sedação deve ser mensurado regularmente se as condições do paciente permitirem.

Crianças

Em recém-nascidos pré-termo, recém-nascidos de termo e pacientes pediátricos com menos de 15 kg de peso corpóreo, soluções de mizololam com concentração superior a 1 mg/mL não são recomendadas. Soluções mais concentradas devem ser diluídas para 1 mg/mL.

Crianças acima de 6 meses de idade

Em pacientes crioulos e ventilados, uma dose de ataque de 0,05 a 0,2 mg/kg E.V. deve ser administrada em, no mínimo, dois ou três minutos, para estabelecer o efeito clínico desejado. DORMIUM não deve ser administrado rapidamente por meio de injeção endovenosa. A dose de ataque é seguida por infusão contínua E.V. de 0,06 a 0,12 mg/kg/h (1 a 2 microgramas/kg/min). A velocidade do infusão pode ser aumentada ou diminuída (geralmente em 25% do inicial ou da taxa de infusão subsequentemente) de acordo com a necessidade ou doses E.V. suplementares de DORMIUM podem ser administradas para aumentar ou manter o efeito desejado.

Quando se iniciar a infusão endovenosa com DORMIUM em pacientes hemodinamicamente comprometidos, a dose inicial habitual deve ser titulada em pequenos incrementos, e o paciente monitorado quanto à instabilidade hemodinâmica, como hipotensão. Esses pacientes são também vulneráveis aos efeitos depressores respiratórios de DORMIUM e necessitam de monitorização cuidadosa da frequência respiratória e saturação de oxigênio.

Crianças até 6 meses de idade

DORMIUM pode ser administrado como uma infusão E.V. contínua, iniciada com 0,03 mg/kg/h (0,5 microgramas/kg/min) em neonatos com 32 semanas ou 0,06 mg/kg/h (1 microgramas/kg/min) em neonatos com idade menor ou igual a 32 semanas. Doses adicionais iniciais não devem ser usadas em neonatos. Até certo ponto a infusão pode conter mais rapidamente em primeiros bolus, para estabelecer níveis plasmáticos terapêuticos. A taxa de infusão deve ser cuidadosa e frequentemente reavaliada, particularmente após as primeiras 24 horas, no sentido de administrar a menor dose efetiva possível e reduzir o potencial para acúmulo de droga.

Instruções posológicas especiais

Pacientes com insuficiência renal
Em pacientes com insuficiência renal grave, DORMIUM pode ser acompanhado de sedação mais pronunciada e prolongada, possivelmente incluindo depressão respiratória e cãibras musculares clinicamente relevantes. DORMIUM deve, portanto, ser dosado cuidadosamente nesses pacientes e titulado para o efeito desejado.

CRF-SF-49136
Fabricado na unidade fibril:
A. Prof. Olavo Gomes de Oliveira, 4.350
Bairro São Cristóvão
Pouso Alegre - MG - CEP: 37530-000
CNPJ: 00.065.981/0005-11
Indústria Brasileira

Enviado por:
Anovis Industrial Farmacêutica Ltda
A. Bragança, 318
Parque Jurema
Tamboré, São Paulo - SP - CEP: 06785-300
CNPJ: 00.120.692/0001-04
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



Pacientes com insuficiência hepática
Os efeitos clínicos em pacientes com insuficiência hepática podem ser mais intensos e prolongados. A dose de midazolam pode precisar ser reduzida e os sinais vitais devem ser monitorados (ver item "5. Advertências e precauções").

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos adversos mais comuns são: sedação, depressão, hipersensibilidade generalizada (erupções de pele, reações cutâneas vasculares, broncoespasmo), bloqueio auditivo e midriase.
Distúrbios cardíacos: estado de confusão, desorientação, distúrbios emocionais e do humor. Mudanças no ritmo cardíaco ocasionais. Reações paradoxais, tais como inquietude, agitação, irritabilidade, movimentos involuntários (incluindo movimentos fronto-oculares e tremor muscular), hiperatividade, nervosismo, hostilidade, raiva, agressividade, ansiedade, pesadelos, sonhos anormais, alucinações, psícoses, comportamento inadequado e outros efeitos comportamentais adversos. Excitação e agressividade paradoxal foram relatadas, particularmente em crianças e idosos.
Dependência: o uso de DORMIUM, mesmo em doses terapêuticas, pode levar ao desenvolvimento de dependência física. Após administração E.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 polivitodendérmica.
Distúrbios do sistema nervoso: sedação prolongada, redução da atenção, cefaleia, tontura, náusea, sedação pós-operatória e amnésia anterógrada, cuja duração é diretamente relacionada com a dose. A amnésia anterógrada pode ainda estar presente no final do procedimento e, em casos isolados, amnésia prolongada tem sido relatada.
Foram relatadas convulsões em lactentes prematuros e neonatos.

Distúrbios cardíacos: eventos adversos cardiorrespiratórios graves têm ocorrido em raras ocasiões. Esses eventos têm incluído parada cardíaca, hipotensão, bradicardia, efeitos vasodilatadores. A ocorrência de incidentes com risco à vida é mais provável em adultos com mais de 60 anos de idade e naqueles com insuficiência respiratória preexistente ou comprometimento da função cardíaca, particularmente quando a injeção é administrada muito rapidamente ou quando se administra uma dose elevada (ver item "5. Advertências e precauções").

Distúrbios respiratórios: eventos adversos cardiorrespiratórios graves têm ocorrido em raras ocasiões. Esses eventos incluem depressão respiratória, apnéia, parada respiratória, dispnéia, laringoespasmo. A ocorrência de incidentes com risco à vida é mais provável em adultos com mais de 60 anos de idade e naqueles com insuficiência respiratória preexistente ou comprometimento da função cardíaca, particularmente quando a injeção é administrada muito rapidamente ou quando uma alta dose é administrada (ver item "5. Advertências e precauções").

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

Distúrbios da pele e anexos: reações cutâneas, urticária, prurido.

Reações locais e gerais: irritação e dor no local de aplicação da injeção, tromboflebite e trombose.

Lesões, envolvimento e complicações de procedimento: existem relatos de quedas e fraturas em pacientes sob uso de benzodiazepínicos. O risco é maior em pacientes recebendo, concomitantemente, sedativos (incluindo bebidas alcoólicas) e em pacientes idosos.

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

10. SUPERDOSE

Síntomas
Os benzodiazepínicos normalmente causam sonolência, ataxia, disartria e vômito. Uma superdose de midazolam raramente é um risco à vida, se o medicamento é administrado em monoterapia, mas pode resultar em areflexia, apnéia, hipotensão, depressão cardiorrespiratória e, em raras ocasiões, 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.

Tratamento
Monitorar os sinais vitais do paciente e instituir medidas de suporte de acordo com seu estado clínico. Os pacientes podem necessitar especialmente de tratamento sintomático para os efeitos cardiorrespiratórios ou efeitos relacionados ao sistema nervoso central.

Se a depressão do SNC for grave, considere o uso de flumazenil, um antagonista benzodiazepínico, que deve ser administrado sob supervisão médica especializada. O flumazenil tem meia-vida curta (cerca de uma hora). Portanto, os pacientes que estiverem sob efeito de flumazenil precisam de observação cuidadosa após a administração dos seus efeitos.

O flumazenil deve ser usado com extremo cuidado em pacientes de longa ação que recebem o flumazenil (por exemplo, antidepressivos tricíclicos). Consultar a bula de flumazenil para informações adicionais sobre o uso correto desse medicamento.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

O ABUSO DESTES MEDICAMENTOS PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Registro MS - 1.0497.0204

Registrado por:
UNIÃO QUÍMICA FARMACÉUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embrat-Clamim - SP - CEP: 06900-400
CNPJ: 00.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

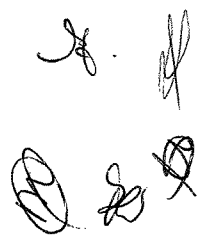
Farm. Resp. Florentino de Jesus Krieger

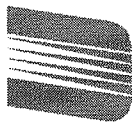
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica		Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Nº do expediente	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Usos (VP, VPS)	Apresentações relacionadas
12/09/2017	194630117-4	14/08/2017	169357317-0	11012 - RDC 79/16 - SIMILAR - Alteração de texto de bula para adequação a segurança medicamentosa	14/08/2017	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 5 mg/5 mL 50 mg/10 mL 15 mg/3 mL
12/09/2017	194630117-4	12/09/2017	194630117-4	10795 - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	12/09/2017	1. IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO	VP VPS	Solução injetável 5 mg/5 mL 50 mg/10 mL 15 mg/3 mL
04/04/2017	0534557117-0	04/04/2017	0534557117-0	10450 - SIMILAR - Alteração de texto de bula - RDC 60/12	04/04/2017	4.0 - QUE DEVE USAR ANTES DE ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 3. CARACTERÍSTICA FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CONTRA-INDICAÇÕES E MODOS DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Solução injetável 5 mg/5 mL 50 mg/10 mL 15 mg/3 mL

10/10/2016	237470916-9	10/10/2016	237470916-9	10450 - SIMILAR - Alteração de texto de bula - RDC 60/12	10/10/2016	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Solução injetável 5 mg/5 mL 50 mg/10 mL 15 mg/3 mL
27/07/2016	212433016-1	27/07/2016	212433016-1	10450 - SIMILAR - Alteração de texto de bula - RDC 60/12	27/07/2016	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO - COMPOSIÇÃO: 5. ONDE, COMO E TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? - DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 5 mg/5 mL 50 mg/10 mL 15 mg/3 mL
12/01/2015	Gerado no momento do peticionamento	12/01/2015	Gerado no momento do peticionamento	10450 - SIMILAR - Alteração de texto de bula - RDC 60/12	12/01/2015	3. CARACTERÍSTICA FARMACOLÓGICAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 3. DIZERES LEGAIS 3. QUAIS OS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 3. CARACTERÍSTICA FARMACOLÓGICAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimido 15 mg

21/11/2013	0977443/13-2	10457 - SIMILAR - inclusão inicial de texto de Bula - RDC 607/12	21/11/2013	0977443/13-2	10457 - SIMILAR - inclusão inicial de texto de Bula - RDC 607/12	21/11/2013	Versão inicial	VP VPS	Solução injetável 5 mg/5mL, 50 mg/100mL, 15 mg/30mL Comprimido 15 mg
------------	--------------	---	------------	--------------	---	------------	----------------	-----------	--





União Química
FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

NAXOTEC®

naproxeno

Comprimido

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimido 250 mg - embalagem contendo 24 comprimidos.
Comprimido 500 mg - embalagem contendo 24 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido 250 mg contém:
naproxeno 250 mg

Excipientes: amido, dióxido de silício, estearato de magnésio e povidona.

Cada comprimido 500 mg contém:

naproxeno 500 mg

Excipientes: amido, dióxido de silício, estearato de magnésio e povidona.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

NAXOTEC é indicado:

- para o alívio de estados dolorosos agudos, nos quais existe um componente inflamatório como, por exemplo, dor de garganta;
- uso analgésico e antiéptico em adultos, inclusive para náuseas que não estejam amenuando no pós-parto; por exemplo, dor de dente, dor abdominal e pélvica, sintomas da gripe e resfriado, febre;
- condições reumáticas e musculoesqueléticas, como por exemplo, torcicolo, mialgia (dor muscular), bursite, tendinite, sinovite, tenosinovite, lombalgia (dor nas costas), artrose, dor na perna, cotovelo do tenista;
- reumatismos: artrite reumatóide, osteoartrite, espondilite anquilosante, gota, artrite reumatóide juvenil;
- dismenoréia;
- tratamento e profilaxia de enxaqueca, esclaíra (dor de cabeça);
- após cirurgias, inclusive ortopédicas e extrações dentárias;
- condições pós-inflamatórias, como: distensão, contusões, dor decorrente da prática esportiva.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os aspectos farmacológicos, a eficácia e a segurança do naproxeno estão compilados na versão da literatura cuja referência é abaixo descrita.

Referência bibliográfica

Peter A. Todd and Stephen P. Clissold. Naproxen - A reappraisal of its pharmacology and therapeutic use in rheumatic diseases and pain states. Drugs 40(1): 91-137, 1990

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O naproxeno é um anti-inflamatório não esteroideal (AINE) com propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antiépticas. O naproxeno tem demonstrado ter marcante propriedade anti-inflamatória em estudos clínicos em humanos e nos clássicos experimentos em animais. Além disso, possui também ação analgésica e antiéptica.

Mecanismo de ação

O efeito anti-inflamatório do naproxeno foi demonstrado até mesmo em animais adrenalectomizados, o que indica que sua ação não é mediada pelo eixo hipofise suprarrenal. O naproxeno inibe a síntese de prostaglandinas, no entanto, não se conhece exatamente o mecanismo de sua ação anti-inflamatória.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O naproxeno é rápida e completamente absorvido no trato gastrointestinal após administração oral. A administração concomitante de alimentos pode retardar a absorção do naproxeno, no entanto, não afeta sua extensão. Após a administração de naproxeno são alcançados picos de níveis plasmáticos em 2 a 4 horas, dependendo da ingestão de alimentos. O alívio da dor inicia-se após 1 hora da ingestão de NAXOTEC.

Distribuição

O volume de distribuição do naproxeno é de 0,16 L/kg. Em níveis terapêuticos, mais do que 99% do naproxeno se encontra ligado à albumina sérica. Em doses de naproxeno superiores a 500 mg/dia, ocorre um aumento menor que o proporcional nos níveis plasmáticos devido a um aumento na depuração causada pela saturação da ligação às proteínas plasmáticas. Entretanto a concentração de naproxeno livre aumenta proporcionalmente à dose utilizada. Os níveis plasmáticos de naproxeno no estado de equilíbrio são alcançados após 3-4 dias. O naproxeno adquire o líquido sinovial, atravessa a barreira placentária e foi detectado no leite materno em concentrações de aproximadamente 1% das encontradas no plasma.

Metabolismo

O naproxeno é extensivamente metabolizado a (S)-enantiômero naproxeno no fígado

581

010979
B9

(Handwritten signatures and initials)

Como com outros agentes esmerálicos, o naproxeno provoca atrito no trabalho de parto em animais e também afeta o sistema cardiovascular fetal (fechamento do ducto arterioso). Portanto, NAXOTEC não deve ser utilizado durante a gravidez, a não ser quando NAXOTEC não é recomendado durante o trabalho de parto, pois seu efeito inibitório sobre a síntese de prostaglandinas, pode afetar adversamente a circulação fetal e inibir as contrações, aumentando, portanto, o risco de hemorragia uterina.

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

Lactação
O leite de naproxeno foi detectado no leite materno em uma concentração aproximada de 1% a encontrada no plasma. Devido aos possíveis efeitos adversos dos medicamentos inibidores das prostaglandinas em recém-nascidos, o uso em lactantes não é recomendado.

Capacidade para dirigir veículos e operar máquinas
Alguns pacientes podem sentir sonolência, vertigens, inibição ou depressão com o uso de naproxeno. Se forem observados estes ou outros efeitos adversos semelhantes, recomenda-se cuidado no exercer atividades que exijam atenção.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco
Pacientes idosos podem estar sob risco aumentado de apresentar efeitos indesejados aos AINES, especialmente sangramento e perfuração gastrointestinal, que podem ser fatais. A depuração do naproxeno é reduzida em idosos, portanto, é recomendada a utilização da menor dose eficaz.
A segurança e a eficácia do uso em crianças abaixo de dois anos de idade não foi estabelecida.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
A administração concomitante com alimentos, antácidos ou colestiramina pode retardar a absorção de naproxeno, no entanto, não afeta sua extensão.
O naproxeno possui alta afinidade de ligação à albumina plasmática, possuindo portanto teoricamente potencial para interação com outros drogas que se ligam à albumina plasmática, como os anticoagulantes cumarínicos, sulfoniluréias, hidantoinas, outros AINES e ácido acetilsalicílico. Pacientes em uso concomitante de lidanoína, sulfonamida ou sulfonilureia com NAXOTEC, devem ser observados para ajuste da dose se necessário.
Apesar de não terem sido observadas interações relevantes nos estudos clínicos com naproxeno e anticoagulantes cumarínicos, os AINES podem aumentar o efeito de anticoagulantes, como a varfarina.

É necessário cautela ao se utilizar probenecida em associação ao naproxeno pois há relatos de que provoca elevação dos níveis plasmáticos e aumento a meia-vida do naproxeno.
Há relatos de que o naproxeno e outras drogas inibidoras da síntese de prostaglandinas reduzem a depuração do metotrexato, e, assim, possivelmente aumentam sua toxicidade. Portanto a administração concomitante de NAXOTEC e metotrexato deve ser feita com cautela.
O naproxeno pode também inibir o efeito matricético da fenossulfonamida, e reduzir o efeito anti-hipertensivo de betabloqueadores.

Por relação aumento das concentrações plasmáticas de lítio por efeito inibitório sobre a depuração de esteroídes durante o tratamento com naproxeno, a dose de esteroídes deve ser reduzida inicialmente e os níveis de lítio devem ser observados cuidadosamente com relação à qualquer evidência de efeitos adversos, incluindo insuportáveis, durante o tratamento.
Existe um risco maior de sangramento gastrointestinal quando o uso de agentes antiplaquetários ou inibidores seletivos da recaptação da serotonina é associado ao uso de AINES.

Interferências com testes laboratoriais
O naproxeno diminui a atividade plasmática, prolongando o tempo de sangramento. Siga-se que o uso de NAXOTEC não tem efeito sobre o tempo de coagulação. 48 horas antes da realização de provas de função suprarrenal, porque o naproxeno pode interferir em algumas provas para esteroídes 17-cetogéneos. Do mesmo modo, o naproxeno pode interferir na análise urinária do ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). Pode também provocar alterações nas provas de função hepática e aumento da creatinina sérica.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da luz e da umidade. O prazo de validade é de 36 meses após a data de fabricação (vide cartucho).

Número de lote e data de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Aspecto físico (comprimido 250 mg): comprimido circular, biconvexo, liso, branco.
Aspecto físico (comprimido 500 mg): comprimido circular, biconvexo, liso, branco.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
NAXOTEC deve ser administrado por via oral em jejum ou com as refeições. O comprimido deve ser ingerido com um pouco de líquido sem mastigar.
NAXOTEC deve ser utilizado na dose eficaz para a patologia apresentada e então reajustar de acordo com os benefícios e/ou efeitos adversos. Uma dose mais baixa deve ser considerada em pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática ou em pacientes idosos.

Estados dolorosos agudos com componente inflamatório
Por exemplo osteoartrite articular reumatóide e espondilite anquilosante. A dose recomendada é de NAXOTEC 250 mg ou 500 mg, duas vezes ao dia (manhã e noite) em uma dose diária máx. de 500 - 1000 mg de manhã ou à noite.

Durante a administração prolongada, a dose de naproxeno pode ser reajustada. Uma dose diária menor pode ser suficiente para a administração prolongada ou pode ser aumentada para 1.500 mg por dia quando for necessário um nível maior de atividade anti-inflamatória analgésica. As doses da manhã e da noite não precisam, necessariamente, ser idênticas. A administração da dose diurna dividida em três ou mais tomadas não interfere na resposta do medicamento.

Estados dolorosos agudos com componente inflamatório
Por exemplo para analgesia, dismenorreia, condições musculoesqueléticas agudas. A dose inicial é de NAXOTEC 500 mg, seguido por NAXOTEC 250 mg a cada 6 - 8 horas, conforme a necessidade.

Crise de gota aguda
NAXOTEC pode ser usado numa dose inicial de 750 mg, seguida por 250 mg a cada 8 horas até que a crise tenha cessado.

Enxaqueca
Para o tratamento da enxaqueca aguda, a dose é de NAXOTEC 750 mg, no primeiro sintoma de um ataque iminente. Após meia hora da dose inicial pode ser utilizada uma dose adicional de NAXOTEC 250 mg a 500 mg no decorrer do dia, se necessário.
Para a profilaxia da enxaqueca, a dose de NAXOTEC é de 500 mg duas vezes ao dia. Se não ocorrer melhora dentro de 4 a 6 semanas, o medicamento deve ser descontinuado.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

- Os seguintes efeitos adversos foram relatados com AINES e naproxeno:
- gastrointestinais e hepáticos: esôfagite, náuseas, vômitos, sangramento e/ou perfuração gastrointestinal, gastrite, enterocolite, constipação, diarreia, náuseas, vômitos, diarréia, flatulência, constipação, dispênia, dor abdominal, exacerbação de colite ulcerativa e da doença de Crohn, pancreatite, gastrite, Hepatite e icterícia;
 - nefricas e imunológicas: nefrite intersticial, síndrome nefrótica, doenças renais, insuficiência renal;
 - renais, urinárias e metabólicas: hipercalcemia, hematúria, nefrite intersticial, síndrome nefrótica, doenças renais, insuficiência renal, nefrose; papiloma;
 - hematológicas e autoimunes: anemia aplásica, anemia hemolítica, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia;
 - psiquiátricas e do sistema nervoso central: depressão, distúrbios do sono, insônia, vertigens, sonolência, cefaleia, neurite óptica;
 - psiquiátricas: distúrbios cognitivos, convulsões, incapacidade de concentração;
 - oculares: distúrbios visuais, opacidade da córnea, papilite, papilodema;
 - ouvido e labirinto: distúrbios da audição, tinnitus, vertigem, hipacusia;
 - cardiovascular: palpitações, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, vasculite, falência cardíaca (associado com AINES);
 - dermatológicas: alergia, necrose epidérmica, epimioses, prurido, pápula, erupções cutâneas e rubrose. Mais raramente necrose epidérmica tóxica, eritema multiforme, reações bolhosas incluindo a Síndrome de Stevens-Johnson, eritema nodoso, *ligamen plumbis*, erupção fixa da droga, reação psoriatil, *rosai* cutânea, lúpus eritematoso sistêmico, urticária, reações de fotosensibilidade, incluindo erupção nas raras de "pseudoporfiria" ou epidermólise bolhosa, edema angioneurótico. Se ocorrer fragilidade cutânea, formação de bolhas ou outro sintoma sugestivo de pseudoporfiria, o tratamento deve ser descontinuado e o paciente monitorado;
 - respiratórias: dispneia, edema pulmonar, asma, pneumomate cistoide/flicter;
 - musculoesquelético e tecido conjuntivo: fraqueza muscular, mialgia;
 - sistema reprodutor e ginecológico: distúrbios da fertilidade feminina;
 - distúrbios gerais: edema, sede, prexa (cutâneos e febre), mal-estar;
 - testes laboratoriais: alteração dos testes de função hepática, aumento da creatinina sérica.

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.

10. SUPERDOSE

Supercases, do medicamento pode ser caracterizada por sonolência, vertigem, dor epigástrica, desconforto abdominal, indigestão, náuseas, vômitos, alterações transitórias da função hepática, hipoprotrrombitemia, disfunção renal, acidose metabólica, apneia e desorientação.

O naproxeno é rapidamente absorvido, portanto os níveis plasmáticos devem ser avaliados antecipadamente. Existem alguns relatos de convulsões, no entanto, não foi estabelecida uma relação causal com o naproxeno.

Se houver a ingestão de grande quantidade de naproxeno, acidental ou propositalmente, deve-se efetuar o esvaziamento gástrico e empregar as medidas usuais de suporte.

Pode ocorrer sangramento gastrointestinal. Raramente podem ocorrer hipertensão, falência renal aguda, depressão respiratória e coma após a ingestão de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Reações anafiláticas foram reportadas com a ingestão de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), e pode ocorrer seguida de uma superdose.
Os pacientes sintomáticos devem ser tratados conforme o suporte utilizado na superdose de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Não há antídotos específicos. A prevenção de uma maior absorção (por exemplo, uso de carvão vegetal ativado) pode ser indicado em pacientes atendidos no período de 4 horas da ingestão com sintomas ou após uma superdose acidental. A diurese forçada, alcalinização da urina, hemodiálise ou hemoperfusão podem não ser adequados devido ao elevado grau de ligação às proteínas.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0497.1164

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Antônio de Barros, 500
Estrada Góes de Azevedo, 500
CNPJ nº 06.954.981/00017-15
CEP 06700-400
Indústria Brasileira

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

Fabricado na unidade fabril:
Trcho I, Conjunto II, Lotes 6/12
Polo de Desenvolvimento JK
Brasília - DF - CEP: 72549-555
CNPJ 00.665.981/0007-40
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



Histórico de Alteração para a Bula

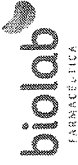
Dados da submissão eletrônica		Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas				
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
17/09/2014	Gerado no momento do parcelamento	10457 - SIMILAR - Incluir Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	17/09/2014	Gerado no momento do parcelamento	10457 - SIMILAR - Incluir Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	17/09/2014	Versão Inicial	VP VPS	Comprimido 250 mg e 500 mg

010982

CG

600

010983
09



SUPRELLE®
estradiol
acetato de noretisterona

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

• **APRESENTAÇÕES**

Comprimido revestido. Caixa com 28 e 84 comprimidos revestidos.

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

• **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém:

estradiol 1,0 mg
 acetato de noretisterona 0,5 mg

Excipientes: lactose, celulose microcristalina, povidona, estearato de magnésio, amido pré-gelatinizado, hipromelose, macrogol e dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Suprelle® é usado na Terapia de Reposição Hormonal (TRH) para os sintomas da deficiência de estrogênio em mulheres na pós-menopausa, com mais de um ano desde a última menstruação. Também é usado na prevenção da osteoporose em mulheres na pós-menopausa, sob alto risco de fraturas futuras, que apresentam intolerância ou para as quais são contraindicados outros medicamentos aprovados para a prevenção da osteoporose.

A experiência de tratamento em mulheres, com mais de 65 (sessenta e cinco) anos é limitada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Evidências provenientes do estudo Women's Health Initiative (WHI) e estudos de meta-análise mostram que o uso corrente da TRH isoladamente ou em combinação com um progestagênio, em mulheres predominantemente saudáveis, reduz o risco de fratura do quadril, vértebras e outras fraturas osteoporóticas. A TRH também pode evitar fraturas em mulheres, com baixa densidade óssea (ou com osteoporose estabelecida, mas a evidência disto é limitada).

Os efeitos de estradiol + acetato de noretisterona sobre a densidade mineral óssea foram avaliados em dois estudos clínicos de 2 (dois) anos de duração, randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados, em mulheres na pós-menopausa (n= 327, em um estudo, incluindo 47 (quarenta e sete) para estradiol +

Biolab Sanus

Suprelle® (Estradiol + Noretisterona) - 01/2017

Biolab Sanus

Suprelle® (Estradiol + Noretisterona) - 01/2017

SUPRELLE®

Biolab Sanus Farmacéutica Ltda.

Comprimido revestido

estradiol + acetato de noretisterona

1 mg + 0,5 mg

acetato de noretisterona e 48 (quarenta e oito) para produto com dose combinada, contendo 2 mg de estradiol e 1 mg de acetato de noretisterona; e n = 135 no outro estudo, incluindo 46 (quarenta e seis) para estradiol + acetato de noretisterona. Todas as mulheres receberam suplementação de cálcio variando de 500 a 1000 mg por dia. Estradiol + acetato de noretisterona impediu significativamente a perda óssea na coluna lombar, quadril total, rádio distal e corpo como um todo, em comparação às mulheres suplementadas com cálcio do grupo placebo. Em mulheres, na pós-menopausa precoce (1 (um) a 5 (cinco) anos desde a última menstruação), as variações percentuais do valor basal da densidade mineral óssea na coluna lombar, colo do fêmur e trocânter femoral, em pacientes que completaram 2 (dois) anos de tratamento com estradiol e acetato de noretisterona, foram de $4.8 \pm 0.6\%$, $1.6 \pm 0.7\%$ e $4.3 \pm 0.7\%$ (média \pm erro padrão da média), respectivamente, enquanto que, com a dose combinada mais elevada, contendo 2 mg de estradiol e 1 mg de acetato de noretisterona, foram de $5.4 \pm 0.7\%$, $2.9 \pm 0.8\%$ e de $5.0 \pm 0.9\%$, respectivamente.

A porcentagem de mulheres que mantiveram ou ganharam densidade mineral óssea durante o tratamento com estradiol + acetato de noretisterona e produto com dose combinada, contendo 2 mg de estradiol e 1 mg de acetato de noretisterona, foi de 87% e 91%, respectivamente, após 2 (dois) anos de tratamento. Em um estudo realizado em mulheres na pós-menopausa com uma idade média de 58 (cinquenta e oito) anos, o tratamento com estradiol + acetato de noretisterona por 2 (dois) anos aumentou a densidade mineral óssea da coluna lombar em $5.9 \pm 0.9\%$, do quadril total em $4.2 \pm 1.0\%$, do rádio distal em $2.1 \pm 0.6\%$, e do corpo como um todo em $3.7 \pm 0.6\%$.

Referências:

Beral V; Million Women Study Collaborators: Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study; Lancet. 2003 Aug 9;362(9382):419-27.

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial; JAMA. 2002 Jul 17;288(3):321-33

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: combinação fixa progestogênio e estrogênio, código ATC G03F A01.

- estradiol: a substância ativa, 17 β -estradiol sintético, é química e biologicamente idêntica ao estradiol endógeno humano. O estradiol repõe a perda da produção de estrogênio, que ocorre nas mulheres na menopausa, e alivia os seus sintomas.

Os estrogênios previnem a perda óssea que ocorre após a menopausa ou ovariectomia.

- acetato de noretisterona: progestogênio sintético com ações semelhantes às da progesterona, um hormônio sexual feminino natural. Como os estrogênios promovem o crescimento do endométrio, a

Supprelle® (Profilax) - 017/9417

utilização destes sem oposição aumenta o risco de hiperplasia e neoplasia maligna do endométrio. A adição de um progestogênio reduz consideravelmente o risco de hiperplasia endometrial induzido por estrogênio, em mulheres não histerectomizadas.

Em estudos clínicos com estradiol + acetato de noretisterona, a adição do componente de acetato de noretisterona aumentou o efeito vasomotor, aliviando os sintomas de 17 β -estradiol.

O alívio dos sintomas da menopausa é alcançado durante as primeiras semanas de tratamento.

Supprelle® é uma terapia de reposição hormonal (TRH) combinada contínua, administrada com o objetivo de evitar a hemorragia regular associada com a TRH cíclica ou sequencial. A amenorreia (ausência de sangramento e escape) foi observada em 90% das mulheres durante 9 (nove) -12 (doze) meses de tratamento, sangramento e/ou escape ocorreram em 27% das mulheres, durante os primeiros 3 (três) meses de tratamento e em 10% das mulheres durante 10 (dez) -12 (doze) meses de tratamento.

A deficiência de estrogênio na menopausa está associada a um aumento da mineralização óssea e declínio da massa óssea. O efeito dos estrogênios sobre a densidade mineral óssea é dose-dependente.

A proteção parece ser eficaz desde que o tratamento seja contínuo. Após a interrupção da TRH, a massa óssea é perdida a uma taxa similar àquela das mulheres não tratadas.

O alívio dos sintomas da menopausa é atingido após 3 (três) ou 4 (quatro) semanas de tratamento com Supprelle®. Entretanto, um tempo maior, como alguns meses, pode ser necessário para o corpo se beneficiar completamente com o tratamento.

Propriedades farmacocinéticas

Após a administração oral do 17 β -estradiol na forma micronizada, ocorre rápida absorção no trato gastrointestinal. O 17 β -estradiol sofre extenso metabolismo de primeira passagem no fígado e outros órgãos entéricos, e atinge um pico de concentração plasmática de aproximadamente 35 ng/mL (intervalo de 21-52 pg/mL) dentro de 5 (cinco) - 8 (oito) horas. A meia-vida do 17 β -estradiol é de aproximadamente 12 (doze) - 14 (quatorze) horas. O 17 β -estradiol circula ligado à SHBG (37%) e à albumina (61%), enquanto aproximadamente 1-2% permanece livre. O metabolismo do 17 β -estradiol ocorre principalmente no fígado e no intestino, mas também em órgãos-alvo, e envolve a formação de metabólitos menos ativos ou inativos, incluindo estrona, catecol-estrogênios e vários sulfatos de estrogênio e glicuronídeos. Os estrogênios são excretados na bile, na qual são hidrolisados e reabsorvidos (circulação entero-hepática), e principalmente eliminados na urina, na forma biologicamente inativa.

Após a administração oral, o acetato de noretisterona é rapidamente absorvido e transformado em noretisterona (NET). A noretisterona sofre metabolismo de primeira passagem no fígado e outros órgãos entéricos, e atinge um pico de concentração plasmática de aproximadamente 3,9 ng/mL (intervalo de 1,4-6,8 ng/mL) dentro de 0,5 - 1,5 hora. A meia-vida final da NET é de cerca de 8 (oito) -11 (onze) horas. A noretisterona liga-se a SHBG (36%) e à albumina (61%). Os metabólitos mais importantes são isômeros

Supprelle® (Profilax) - 017/9417

da 5 α -diidro-TESTOSTERONA, os quais são excretados principalmente na urina como sulfato ou glicuronídeos conjugados.

A propriedade farmacocinética em idosos não foi estudada.

Resultados pré-clínicos

A toxicidade aguda dos estrogênios é baixa. Por causa de diferenças marcantes entre espécies animais e entre animais e seres humanos, resultados pré-clínicos possuem um valor preditivo limitado na aplicação de estrogênios em humanos.

Em experiências com animais, estradiol ou valerato de estradiol apresentam um efeito embriofetal em doses relativamente baixas; má formação do trato urogenital e feminização de fetos masculinos foram observadas.

Norelgestromina, como outros progestogênios, causou virilização de fetos femininos de ratos e macacos.

Depois de doses altas de norelgestromina, efeito embriofetal foi observado.

Dados pré-clínicos baseados em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogênico não revelaram nenhum risco particular para humanos além daqueles discutidos em outras seções.

Incompatibilidades

Não se aplica.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para o uso se a paciente tiver:

- conhecimento, histórico ou suspeita de neoplasia maligna de mama;
- conhecimento, histórico ou suspeita de tumores malignos estrogênio-dependentes (por exemplo, neoplasia maligna do endométrio);
- sangramento genital não diagnosticado;
- hiperplasia endometrial não tratada;
- tromboembolismo venoso atual/presente ou prévio (trombose venosa profunda, embolia pulmonar);
- distúrbios trombofílicos conhecidos (por exemplo, proteína C, proteína S ou deficiência de antitrombina (ver também "Advertências e Precauções")
- doença tromboembólica arterial prévia ou atual/presente (por exemplo, angina, infarto do miocárdio);
- doença hepática aguda ou histórico de doença hepática, desde que os testes da função hepática não tenham retornado ao normal;
- hipersensibilidade conhecida às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes;
- porfiria

Categoria de risco na gravidez: X

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Biotech S.p.A.

Supremo (Profissional) - 017017

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres que estejam amamentando.
Este medicamento é contraindicado para uso por homens.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Para o tratamento dos sintomas da pós-menopausa, a TRH somente deve ser iniciada para sintomas que afetam negativamente a qualidade de vida. Em todos os casos, uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios deve ser realizada pelo menos uma vez por ano e a TRH deve ser continuada somente se os benefícios superarem aos riscos.

São limitadas as evidências sobre os riscos associados com TRH no tratamento da menopausa prematura. Entretanto, devido ao baixo nível de risco absoluto em mulheres mais jovens, o balanço entre os benefícios e os riscos para essas mulheres podem ser mais favoráveis do que em mulheres com idade mais avançada.

Exames médicos/companhamento:

Antes de iniciar ou reinstituir a TRH, um levantamento completo da história clínica pessoal e familiar deve ser realizado.

Exames físicos (incluindo pélvico e de mama) devem ser orientados por este levantamento e pelas contraindicações e advertências de uso. Durante o tratamento, controles periódicos são recomendados com frequência e natureza adaptadas a cada mulher.

As mulheres devem ser alertadas sobre as mudanças em seus seios que devem ser relatadas ao médico ou enfermeiro (veja o item "Neoplasia maligna de mama" a seguir). Rastreamentos, incluindo exames de imagem apropriados, como: mamografia, devem ser realizados em conformidade com as práticas diagnósticas atualmente aceitas e ajustadas às necessidades clínicas individuais.

Condições que precisam de supervisão:

Se qualquer uma das seguintes condições estiver presente, ocorreu anteriormente, e/ou foi agravada durante a gravidez ou tratamentos hormonais anteriores, a paciente deve ser atentamente monitorada. Deve-se levar em conta que estas condições podem recorrer ou agravar-se durante o tratamento com

- Suprelle[®], especialmente:
- leiomioma do útero (fibróides uterinos) ou endometriose;
 - fatores de risco para distúrbios tromboembólicos;
 - fatores de risco para tumores estrogênio-dependentes, por exemplo, 1^o grau de hereditariedade para a neoplasia maligna de mama;
 - hipertensão;
 - distúrbios hepáticos (por exemplo, adenoma de fígado);
 - diabetes mellitus, com ou sem envolvimento vascular;
 - calcifilax;
 - caxaqueca ou caxaqueca grave;

Biotech S.p.A.

Supremo (Profissional) - 017017

010985
cg

- hipus eritematoso sistêmico;
- histórico de hiperplasia endometrial;
- epilepsia;

- asma;
- otosclerose.

Razões para interromper o tratamento imediatamente:

O tratamento deve ser interrompido no caso de ser descoberta alguma contra-indicação e nas seguintes situações:

- icterícia ou agravamento da função hepática;
- aumento significativo da pressão arterial;
- aparecimento de cetúcia do tipo enxaqueca;
- gravidez.

Hiperplasia endometrial e carcinoma:

Em mulheres com útero intacto, o risco de hiperplasia endometrial e carcinoma é aumentado quando estrogênios são administrados isoladamente por períodos prolongados. O aumento relatado do risco de câncer do endométrio entre pacientes administrando estrogênio isolado varia de 2 (duas) a 12 (doze) vezes maior em comparação com as pacientes que não utilizam estrogênio isolado, dependendo da duração do tratamento e da dose de estrogênio (ver também "Reações Adversas"). Após o término do tratamento o risco pode permanecer elevado durante mais de 10 anos.

A adição de um progestogênio cíclico por, pelo menos, 12 (doze) dias em um ciclo de 28 dias/mês, ou terapia contínua combinada de estrogênio-progestogênio em mulheres não histerectomizadas evita o risco adicional associado ao uso com apenas estrogênio na TRH.

Hemorragia súbita e de escape podem ocorrer durante os primeiros meses de tratamento. Se isto continuar ocorrendo após os primeiros meses de tratamento, ocorrer depois de algum tempo de terapia, ou continuar após a interrupção do tratamento, o motivo deve ser investigado, o que pode incluir biópsia endometrial para excluir a presença de malignidade endometrial.

Neoplasia maligna de mama:

As evidências gerais sugerem um aumento do risco de neoplasia maligna de mama em mulheres que tomaram combinações de estrogênio/progestogênio e, passivamente, também em estrogênio isolado na TRH, que é dependente da duração da Terapia de Reposição Hormonal.

O estudo randomizado e placebo-controlado Women's Health Initiative (WHI), e os estudos epidemiológicos, são consistentes ao encontrar um aumento de risco de câncer de mama em mulheres que tomam combinações de estrogênio-progestogênio na TRH (ver também "Reações Adversas").

O aumento do risco torna-se aparente aproximadamente depois de 3 anos de uso, mas retorna ao normal dentro de alguns anos (no máximo 5) após a interrupção do tratamento.

TRH, especialmente o tratamento combinado de estrogênio/progestogênio, aumenta a densidade de imagens mamográficas, o que pode atenuar desfavoravelmente a detecção radiológica da neoplasia maligna de mama.

Câncer ovariano:

O câncer de ovário é muito mais raro do que o câncer de mama. Evidências epidemiológicas de uma extensa meta-análise sugerem um risco ligeiramente aumentado de câncer de ovário em mulheres tomando estrogênio isolado ou TRH combinada, o qual se torna evidente dentro de 5 anos de uso e diminui ao longo do tempo com a interrupção do tratamento.

Alguns outros estudos, incluindo o estudo WHI, sugerem que o uso de TRH combinada pode estar associada a um risco semelhante ou ligeiramente menor de câncer de ovário (ver "Reações Adversas").

Tromboembolismo venoso:

A TRH está associada a um aumento de 1,3 a 3 vezes no risco de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), isto é, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência de tal evento é mais provável no primeiro ano da TRH do que posteriormente (Ver "Reações Adversas").

Pacientes com estados trombofilíticos conhecidos, têm um risco aumentado de TEV e a TRH pode aumentar este risco. A TRH é, portanto, contraindicada nestes pacientes (ver "Contraindicações").

Geralmente os fatores de risco reconhecidos para TEV incluem o uso de estrogênios, idade avançada, cirurgia de grande porte, imobilização prolongada, obesidade (IMC > 30 kg/m²), o período de gravidez / pós-parto, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e câncer. Não há consenso sobre o possível papel das veias varicosas no TEV.

Como em todos os pacientes no pós-operatório, medidas profiláticas devem ser consideradas para impedir o TEV após a cirurgia. Se a imobilização prolongada for necessária após cirurgia eletiva, a interrupção temporária da TRH, 4 a 6 semanas antes, é recomendada. O tratamento não deve ser reiniciado até que a paciente esteja com completa mobilidade.

Em mulheres sem histórico pessoal de TEV, mas com um parente de primeiro grau com histórico de trombose em uma idade jovem, rastreamento pode ser oferecido após aconselhamento cuidadoso considerando suas limitações (apenas uma porcentagem de deficiências trombofilíticas são identificadas por exames).

Se alguma deficiência trombolítica for identificada associada à ocorrência de trombose em familiares ou se a deficiência for "grave" (por exemplo, deficiência de antitrombina, de proteína S ou de proteína C ou de uma combinação de deficiências), a TRH é contraindicada.

As mulheres que estejam em tratamento crônico com anticoagulante requerem uma avaliação cuidadosa considerando o risco-benefício da TRH.

Se o TEV se desenvolver após o início da terapia, o medicamento deve ser descontinuado. As pacientes devem ser orientadas a procurar seu médico imediatamente, quando ficarem cientes de um possível sintoma tromboembólico (por exemplo, inchaço doloroso nas pernas, dor súbita no peito, dispnéia).

Doença arterial coronariana (DAC):

Não há evidência, proveniente de estudos randomizados controlados, de proteção contra o infarto do miocárdio em mulheres com ou sem DAC que receberam a combinação de estrogênio-progestogênio ou somente estrogênio isolado na TRH.

O risco relativo de DAC durante o uso combinado de estrogênio-progestogênio na TRH é ligeiramente aumentado. Como o risco basal absoluto do DAC é fortemente dependente da idade, o número de casos adicionais de DAC devido ao uso de estrogênio-progestogênio é muito baixo em mulheres saudáveis perto da menopausa, mas aumenta com a idade mais avançada.

Acidente Vascular Cerebral Isquêmico:

A terapia combinada de estrogênio-progestogênio e estrogênio isolado estão associadas a um aumento de até 1,5 vezes do risco de acidente vascular cerebral isquêmico. O risco relativo não muda com a idade ou com o tempo desde a menopausa. No entanto, como o risco basal de AVC é fortemente dependente da idade, o risco em geral de AVC em mulheres que utilizam TRH irá aumentar com a idade (ver também "Reações Adversas").

Outras condições:

Os estrogênios podem causar retenção de líquidos e, por isso, pacientes com distúrbio cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente observadas.

Mulheres com hipertriglicéidemia preexistente devem ser acompanhadas com atenção, durante a reposição de estrogênio ou terapia de reposição hormonal, uma vez que casos raros de grande aumento de triglicéridos plasmáticos, levando a pancreatite, foram relatados com a terapia de estrogênio, nesta condição.

Os estrogênios aumentam a globulina ligadora de tiroxina (TBG), levando a um aumento do hormônio tireoidiano total circulante, medido através do nodo ligado à proteína (PBI), níveis de T4 (por coluna ou por radioimunoensaio) ou níveis de T3 (por radioimunoensaio).

Biolab Saúde

Suprelle (Progestativo) - 01/2017

Biolab Saúde

Suprelle (Progestativo) - 01/2017

010987
cg

A captação de T3 por resina é reduzida, o que reflete o elevado nível de TBG. As concentrações de T4 e T3 livres ficam inalteradas. Outras proteínas ligadoras podem ficar elevadas no soro, ou seja, globulina ligadora de corticosteróide (CBG), globulina ligadora de hormônio sexual (SHBG), levando a um aumento de corticosteróides e esteróides sexuais circulantes, respectivamente. As concentrações de hormônio livre ou biologicamente ativo mantêm-se inalteradas.

Outras proteínas plasmáticas podem ficar aumentadas (substrato renina/angiotensinogênio, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina). O uso da TRH não melhora a função cognitiva. Há alguma evidência do aumento do risco de demência em mulheres que começaram a usar a terapia combinada contínua ou de estrogênio isolado na TRH após a idade de 65 (sessenta e cinco) anos.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Idosos: A experiência do tratamento em mulheres com mais de 65 (sessenta e cinco) anos é limitada.

Crianças: Não há indicações para crianças.

Fertilidade, gravidez e lactação:

Gravidez

Suprelle não é indicado durante a gravidez. Se ocorrer gravidez durante o uso de Suprelle, o tratamento deve ser interrompido imediatamente.

Os dados clínicos de um número limitado de grávidas expostas indicam efeitos adversos da noretisterona sobre o feto. Em doses maiores do que as normalmente utilizadas em contraceptivos orais e na TRH, foi observada a masculinização de fetos femininos.

Os resultados da maioria dos estudos epidemiológicos até o momento, relacionados à exposição fetal inadvertida às combinações de estrogênios e progestogênios não indicam efeito teratogênico ou fetotóxico.

Lactação

Suprelle não é indicado durante a lactação.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas:

Suprelle não possui efeitos conhecidos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Categoria de risco na gravidez: X

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Este medicamento contém LACTOSE.

Suprelle[®] contém lactose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de Lapp lactase, ou má absorção de glicose-galactose, não devem tomar este medicamento.

Este medicamento pode interromper a menstruação por período prolongado e/ou causar sangramentos intermenstruais severos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O metabolismo de estrogénios e progestogénios pode estar aumentado pelo uso concomitante de substâncias conhecidas por induzir enzimas metabolizadoras de drogas, especialmente as enzimas do citocromo P450, tais como anticonvulsivantes (por exemplo, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) e anti-infecciosos (por exemplo, rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Ritonavir e nelfinavir, embora conhecidos como fortes inibidores, apresentam, em contrapartida, propriedades indutoras quando usados concomitantemente com hormónios esteróides.

Preparações vegetais, contendo Erva de São João (*Hypericum perforatum*) podem induzir o metabolismo de estrogénios e progestogénios.

Clinicamente, um aumento no metabolismo de estrogénios e progestogénios pode levar a uma diminuição do efeito e a mudanças no perfil hemorrágico do útero.

Medicamentos que inibem a atividade das enzimas microsossomais hepáticas metabolizantes de drogas, por exemplo, cefetozozol, podem aumentar os níveis circulantes das substâncias ativas do Suprelle[®].

A administração concomitante de ciclosporina e Suprelle[®] pode causar elevação dos níveis sanguíneos de creatinina, ciclosporina e transaminases, devido à redução do metabolismo da ciclosporina no fígado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Para proteger o medicamento da luz, manter o estufo dentro do cartucho.

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses. Não use Suprelle[®] após o prazo de validade indicado 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 revestidos de Suprelle[®] são brancos, circulares, biconvexos, lisos e com núcleo branco.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Suprelle[®] é um produto de reposição hormonal combinada contínua, destinado a mulheres com útero intacto. Um comprimido deve ser tomado por via oral, uma vez ao dia sem interrupção, de preferência no mesmo horário todos os dias.

Para o início e continuação do tratamento dos sintomas da pós-menopausa, a dose mínima efetiva deve ser utilizada pela menor duração de tratamento (veja também "Advertências e Precauções").

A alteração para uma dose maior de produtos combinados pode ser indicada se a resposta após 3 meses for insuficiente para o alívio satisfatório dos sintomas.

Nas mulheres com amenorria e que não estão sob TRH, ou mulheres transferindo de terapia, a partir de um outro produto da TRH combinada contínua, o tratamento com Suprelle[®] pode ser iniciado em qualquer dia conveniente. Nas mulheres, transferindo-se de outro regime de TRH sequencial, o tratamento deve começar logo após o término da sua hemorragia. Caso a paciente se esqueça de tomar o comprimido, o mesmo deve ser administrado o quanto antes dentro de um período de 12 horas. Após o período de 12 horas o comprimido deve ser descartado.

O esquecimento de uma dose pode aumentar a chance de hemorragia súbita e de escape.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência clínica:

Os eventos adversos mais frequentemente relatados nos ensaios clínicos com Suprelle[®] foram sangramento vaginal e dor/sensibilidade mamária, relatados em aproximadamente 10% a 20% das pacientes. O sangramento vaginal ocorreu geralmente nos primeiros meses de tratamento.

A dor na mama desaparece geralmente após alguns meses de terapia. Todos os eventos adversos observados nos estudos clínicos randomizados, com um aumento na frequência em pacientes tratadas com Suprelle[®] em comparação com o placebo, e que em um consenso geral estão possivelmente relacionados ao tratamento, são apresentados a seguir:

Reação muito comum: $\geq 1/10$

- Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas:
 - mama dolorida ou sensível;
 - hemorragia vaginal.

Reação comum: $\geq 1/100$; $< 1/10$

- Infecções e infestações:
 - candidíase da vulva e da vagina ou vaginite (veja também "Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas").
- Distúrbios do metabolismo e nutrição:
 - retenção de líquidos (veja também "Perturbações gerais e condições do local de administração").

- Perturbações psiquiátricas:
- depressão ou agravamento da depressão.
- Doenças do sistema nervoso:
- cefaleia, enxaqueca ou agravamento da enxaqueca.
- Distúrbios gastrointestinais:
- náusea.
- Distúrbios musculoesqueléticos do tecido conjuntivo e ossos:
- dor nas costas.
- Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas:
- edema mamário ou mama aumentada.
- fibroides uterinos, ou agravamento ou recorrência de fibroides uterinos.
- Perturbações gerais e condições do local de administração:
- edema periférico.
- Exames:
- aumento de peso.

Reação incomum: $\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$

- Doenças do sistema imune:
- hipersensibilidade (veja também "Afeções da pele e tecido subcutâneo").
- Perturbações psiquiátricas:
- nervosismo.
- Vasculopatias:
- tromboflebite superficial.
- Distúrbios gastrointestinais:
- dor abdominal;
- distensão abdominal;
- desconforto abdominal;
- flatulência ou distensão abdominal por gases.
- Afeções da pele e tecido subcutâneo:
- alopecia;
- hirsutismo ou acne;
- prurido ou urticária.

- Distúrbios músculo-esquelético, do tecido conjuntivo e ossos:
- calbra nas pernas.
- Perturbações gerais e condições do local de administração:
- ineficácia do medicamento.

Reação rara: $\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$

- Vasculopatias:

Sanofi S.A.

Suprelle (Progestogênio) 0,175g/17

F. Lab. S.A.

Suprelle (Progestogênio) 0,175g/17

- embolia pulmonar;
- tromboflebite profunda.

Experiência pós-comercialização:

Além das reações adversas mencionadas anteriormente, aquelas apresentadas a seguir foram relatadas espontaneamente e são consideradas, por consenso geral, possivelmente relacionadas ao tratamento com Suprelle®. A taxa de notificação espontânea destas reações adversas a medicamentos é muito rara ($< 1/10.000$ e desconhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis));

A experiência pós-comercialização está sujeita à subnotificação, especialmente no que se refere a reações adversas triviais e bem conhecidas. As frequências apresentadas devem ser interpretadas dentro deste cenário:

- neoplasias benignas e malignas (incluindo cistos e pólipos): neoplasia maligna do endométrio;
- distúrbios do sistema imunológico: reações de hipersensibilidade generalizada (por exemplo, reação anafilática/choque);
- distúrbios psiquiátricos: insônia, ansiedade, diminuição ou aumento da libido;
- distúrbios do sistema nervoso: tontura, acidente vascular cerebral;
- afeções oculares: distúrbios visuais;
- cardiopatias: infarto do miocárdio;
- doenças vasculares: hipertensão agravada;
- distúrbios gastrointestinais: dispênsia, vômito;
- distúrbios hepatobiliares: doença da vesícula biliar, colecistite, agravamento ou recorrência de colelitíase;
- afeções da pele e tecido subcutâneo: seborreia, erupções cutâneas, edema angioneurótico;
- distúrbios do sistema reprodutor e das mamas: hiperplasia endometrial, prurido vulvovaginal;
- exames: perda de peso, hipertensão.

Outras reações adversas foram relacionadas associadas a tratamentos com estrogênio/progestogênio:

- afeções da pele e tecido subcutâneo: Alopecia.
- cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular;
- provável demência acima de 65 anos (veja também "Adversências e Precauções").

Risco de câncer de mama

Um aumento de até 2 vezes no risco de diagnóstico de câncer de mama é relatado em mulheres que fazem terapia combinada estrogênio-progestogênio por mais de 5 anos. Qualquer aumento do risco em pacientes que fazem terapia com o estrogênio isolado, é substancialmente mais baixa do que a observada em pacientes que fazem terapia combinada com estrogênio-progestogênio. O nível de risco depende do tempo de uso (ver também "Adversências e Precauções"). Resultados do maior estudo randomizado placebo-controlado (WHI-estudo) e do maior estudo epidemiológico (MWS) são apresentados abaixo

Million Women Study - Risco adicional estimado de câncer de mama após 5 anos de utilização

TRH apenas com estrogênio

Faixa etária (anos): 50-65

Casos adicionais por 1.000 pacientes que nunca utilizaram a TRH, durante um período de 5 anos*: 9,12

Taxa de risco **: 1,2

Casos adicionais por 1.000 pacientes que utilizaram a TRH por mais de 5 anos de uso (95% CI): 1,2 (0-3)

Combinação estrogênio-progestogênio

Faixa etária (anos): 50-65

Casos adicionais por 1.000 pacientes que nunca utilizaram a TRH, durante um período de 5 anos *: 9,12

12

Taxa de risco **: 1,7

Casos adicionais por 1.000 pacientes que utilizaram a TRH por mais de 5 anos de uso (95% CI): 6 (5-7)

* Extratado da base de taxas de incidência em países desenvolvidos.

** Taxa de risco total. A razão do risco não é constante, mas aumenta conforme se prolonga a duração do uso. Nota: Uma vez que a incidência de câncer de mama se difere entre os países da UE, o número de casos adicionais de câncer de mama também irá alterar proporcionalmente.

EU4 Estudos WHI - Risco adicional de câncer de mama após 5 anos de uso

CEE estrogênio isolado

Faixa etária (anos): 50-79

Incidência por 1.000 mulheres no braço do placebo mais de 5 anos: 21

Taxa de risco e 95% CI: 0,8 (0,7-1,0)

Casos adicionais A cada 1.000 pacientes usuárias da TRH por mais de 5 anos (95% CI): -4 (-6-0) *

CEE + MPA estrogênio-progestogênio **

Faixa etária (anos): 50-79

Incidência por 1.000 mulheres no braço do placebo mais de 5 anos: 14

Razão de risco e 95% CI: 1,2 (1,0-1,5)

Casos adicionais por 1.000 pacientes da TRH mais de 5 anos (95% CI): 4 (0-9)

* Estudos WHI em mulheres sem útero, que não mostraram um aumento no risco de câncer de mama.

** Quando a análise foi restrita a mulheres que não usaram a TRH antes do estudo, não houve aumento do risco aparente durante os primeiros 5 anos de tratamento. Após 5 anos, o risco foi maior do que em não-usuárias.

Risco de câncer endometrial

O risco de câncer de endométrio está em torno de 5 em cada 1.000 mulheres com útero que não utilizam a TRH.

Em mulheres com útero, o uso de estrogênio isolado na TRH não é recomendado, pois aumenta o risco de câncer de endométrio (ver também "Advertências e precauções"). Dependendo da duração do uso de estrogênio isolado e da dose de estrogênio, pode ocorrer o aumento do risco de câncer do endométrio em estudos epidemiológicos variou entre 5 e 55 casos adicionais, diagnosticadas em cada 1.000 mulheres entre as idades de 50 e 65 anos.

A adição de progestogênio ao tratamento com estrogênio isolado durante pelo menos 12 dias no ciclo poderá prevenir esse aumento de risco. No Million Women Study, o uso durante 5 anos do tratamento combinado (sequencial ou contínuo), a TRH não aumenta o risco de câncer endometrial (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

Risco de câncer de ovário

O uso de estrogênio isolado ou estrogênio-progestogênio combinado na TRH tem sido associado a um ligeiro aumento do risco de câncer de ovário.

Uma meta-análise de 52 estudos epidemiológicos relatou um risco aumentado de câncer de ovário em mulheres que atualmente estão em TRH em comparação com mulheres que nunca usaram TRH (RR 1,43; 95% CI 1,31 – 1,56). Em mulheres na faixa etária de 50 a 54 anos em uso de TRH durante 5 anos o resultado é aproximadamente um caso extra a cada 2.000 usuárias. Já em mulheres entre 50 e 54 anos que não estão em TRH, aproximadamente duas em 2.000 serão diagnosticadas com câncer de ovário ao longo de 5 anos.

Risco de tromboembolismo venoso

A TRH está associada a um aumento do risco relativo de 1,3 a 3 no desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), ou seja, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência de um evento como esse é mais provável no primeiro ano de uso da TRH (ver também "Advertências e Precauções"). Resultados dos estudos WHI são apresentados a seguir:

Estudos WHI - Risco adicional de TEV durante 5 anos de utilização

Estrogênio isolado oral*

Faixa etária (anos): 50-59

Incidência por 1.000 mulheres no braço do placebo mais de 5 anos: 7

Taxa de risco e 95% CI: 1,2 (0,6-2,4)

Casos adicionais por 1.000 pacientes que utilizaram a TRH mais de 5 anos (95% CI): 1 (-3-10)

Combinação estrogênio-progestogênio oral

Faixa etária (anos): 50-59

Incidência por 1.000 mulheres no braço do placebo mais de 5 anos: 4

010990

Suplemento (P) 010990-01-01/2017

Suplemento (P) 010990-01-01/2017

Suplemento (P) 010990-01-01/2017

Taxa de risco e 95% CI: 2,3 (1,2-4,3)

Casos adicionais por 1.000 pacientes que utilizaram a TRH mais de 5 anos (95% CI): 5 (1-13)

*Estudo em mulheres sem útero.

Risco de doença arterial coronariana

O risco de doença arterial coronariana é ligeiramente aumentado em pacientes utilizando a combinação de estrogênio-progestogênio na TRH com idade superior a 60 anos (ver também "Advertências e precauções").

Risco de acidente vascular cerebral isquêmico

A terapia com estrogênio isolado e estrogênio-progestogênio está associado a um aumento do risco relativo de até 1,5 vezes de AVC isquêmico. O risco de acidente vascular cerebral hemorrágico não é aumentado durante a utilização da TRH.

Esse risco relativo não é dependente da idade ou da duração do tratamento, mas o risco basal é fortemente dependente da idade. O risco em geral de AVC em mulheres que utilizam TRH irá aumentar com a idade (ver "Advertências e Precauções").

WHI estudos combinados - Risco adicional de AVC isquêmico* com mais de 5 anos de uso.

Faixa etária (anos): 50-59

Incidência por 1.000 mulheres no braço do placebo mais de 5 anos: 8

Taxa de risco e 95% CI: 1,3 (1,1-1,6)

Casos adicionais por 1.000 pacientes que utilizaram a TRH mais de 5 anos (95% CI): 3 (1-5)

* Nenhuma diferenciação foi feita entre acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotspot/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE


A superdose pode manifestar-se por náusea e vômito. O tratamento deve ser sintomático.

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

DIZERES LEGAIS

Registro MS 1.0974.0176

Farm. Resp.: Dr. Dante Alarino Jr. - CRP-SP nº 5143



Gen. B. S. S. P.

Supr. (P. B. S. S. P.) - 04/2017

Blácio Nunes

Supr. (M. Regional) - 01/2017



Esta bula foi aprovada em 31/01/2017

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

BIOLAB SANUS Farmacêutica Ltda

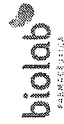
Av. Paulo Ayres, 280

Taboão da Serra SP 06767-220

CNPJ 49.475.833/0001-06

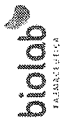
Indústria Brasileira

010992
eg



Histórico de Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Revisão de bula	Verões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
31/01/2017	----	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Diretas Legais	VP/VPS	1MG - 0,5 MG COM REV X28 e X84
28/06/2016	1993987/69	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUCOES 9 REACCOES ADVERSAS	VPS	1MG - 0,5 MG COM REV X28 e X84
11/03/2016	1349576/63	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	1MG - 0,5 MG COM REV X28 e X84



Histórico de Alteração de Bula

Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Revisão de bula	Verões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/12/2015	1054097/151	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	1MG - 0,5 MG COM REV X28 e X84
30/10/2015	0954676/150	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	1MG - 0,5 MG COM REV X28 e X84
08/12/2014	1098107/141	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	1MG - 0,5 MG COM REV X28 e X84
02/09/2014	0780637/147	10457 - SIMILAR - Inclusão final de Texto de Bula - RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	1MG - 0,5 MG COM REV X28 e X84

Biolab S/A

Suprênis (Hidrocortisona) - 012/2017

Biolab S/A

Suprênis (Hidrocortisona) - 012/2017

Handwritten signatures and initials.

601

010993
cg

FLOXIMED®
norfloxacino
"MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA"
comprimido revestido

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome Genérico:
norfloxacino

Forma Farmacêutica e Apresentações:

Comprimido revestido de 400 mg em embalagem com 14 comprimidos.
Comprimido revestido de 400 mg em embalagem hospitalar com 420 comprimidos

**VIA ORAL
USO ADULTO**

Composição:

Cada comprimido revestido contém 400mg de norfloxacino.
Excipiente: celulose microcristalina, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, lactose mono-hidratada, Opadry White II 83F18422 e água purificada.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

I- INDICAÇÕES

Floximed® é um agente bactericida de amplo espectro indicado para tratamento e profilaxia das seguintes afecções:

Tratamento

- Infecções altas e baixas, complicadas e não complicadas, agudas e crônicas do trato urinário. Estas infecções incluem: cistite, pielite, cistopielite, pielonefrite, prostatite crônica, epididimite e aqueias associadas com cirurgia urológica, bexiga neurogênica ou nefrolitíase, causadas por bactérias suscetíveis a Floximed®.
- Gastroenterites bacterianas agudas causadas por germes sensíveis.
- Uretrite, faringite, proctite ou cervicite gonocócicas causadas por cepas de *Neisseria gonorrhoeae* produtoras e não produtoras de penicilinase.
- Febre tifóide.

Infecções causadas por organismos multirresistentes foram tratadas com sucesso com doses usuais de Floximed®.

Profilaxia

- Sepsis em pacientes com neutropenia intensa*. Floximed® suprime a flora intestinal endógena aeróbia, o que pode causar sepsis em pacientes neutropênicos (por exemplo, pacientes com leucemia que estão sendo submetidos a quimioterapia).
- Gastroenterite bacteriana.

*Em estudos clínicos, neutropenia intensa foi definida como número de neutrófilos $\leq 100/mm^3$ durante uma semana ou mais.

2- RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de um curso de 7 a 10 dias de norfloxacino 800 mg (400 mg 2x/dia) para tratamento de infecções complicadas e não complicadas do trato urinário (ITU), devido a uma grande variedade de bactérias aeróbias sensíveis, foi demonstrada em vários estudos clínicos. A eficácia de um curso de 3 dias com norfloxacino 800 mg (400 mg 2x/dia) para o tratamento de ITU não complicada foi demonstrada em cinco estudos clínicos. Três dos cinco estudos clínicos foram abertos, randomizados, com comparador ativo e avaliaram norfloxacino 400 mg 2x/dia por 3 dias versus sulfametoxazol-trimetoprima (TMP/SMX) 160 mg/800 mg 2x/dia por 10 dias. Nesses 3 estudos, um total de 309 pacientes foram considerados avaliáveis para eficácia (165 no grupo norfloxacino, 144 no grupo TMP/SMX). Os resultados mostraram que ambos os grupos apresentaram resultados de eficácia semelhantes para erradicação bacteriana e os resultados demonstraram que 99% dos pacientes tratados com norfloxacino e 100% dos pacientes tratados com TMP/SMX apresentaram cura ou melhora clínica.

FLOXIMED®

norfloxacino

MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Comprimidos Revestidos
400mg

Distribuição:
Seguem as concentrações médias de norfloxacino em vários fluidos e tecidos, medidas de 1 a 4 horas após duas doses de 400 mg, exceto naquele indicado:

Paenquima renal	7,3 µg/g
Próstata	2,5 µg/g
Fluido seminal	2,7 µg/mL
Testículo	1,6 µg/g
Útero/colo do útero	3,0 µg/g
Vagina	4,3 µg/g
Tubas uterinas	1,9 µg/g
Tecido da vesícula biliar	1,8 µg/g*
Bile	6,9 µg/mL depois de duas doses de 200 mg

* Medido após 4 a 6 horas após uma dose de 400 mg.
A ligação a proteínas é menor que 15%.

Eliminação:

O norfloxacino é eliminado por meio de excreção biliar e renal. Após dose única de 400 mg de Floximed® a atividade antimicrobiana média equivalente para 278, 773 e 82 µg de norfloxacino/mg de fezes foi obtida em 12, 24 e 48 horas, respectivamente.
A excreção renal ocorre por filtração glomerular e secreção tubular, evidenciada pelo clearance renal alto (aproximadamente 275 mL/min). Após dose única de 400 mg, as concentrações urinárias alcançaram um valor de 200 µg/mL ou mais em voluntários saudáveis, permanecendo acima de 30 µg/mL por pelo menos 12 horas. Nas primeiras 24 horas, 33 % a 48% da medicação é recuperada na urina.
Em voluntários idosos (65-75 anos com função renal normal para a idade), o norfloxacino é eliminado mais lentamente em razão da leve diminuição da função renal. A absorção, entretanto, mostra-se inalterada, a meia-vida do norfloxacino em idosos é de 4 horas.
Após administração de dose única de 400 mg de norfloxacino para pacientes com clearance de creatinina maior que 30 mL/min/1,73m², a distribuição da medicação é similar à dos voluntários saudáveis. Em pacientes com clearance de creatinina menor que 30 mL/min/1,73m², a eliminação renal de norfloxacino diminui significativamente e a meia-vida é de aproximadamente 8 horas.

O norfloxacino aparece na urina como norfloxacino e mais seis metabólitos ativos de menor potencial antimicrobiano. O composto precursor responde por mais de 70% da eliminação total. A potência bactericida de Floximed® não é afetada pelo pH da urina.
A ligação a proteínas é menor que 15%.

MICROBIOLOGIA

Floximed® tem amplo espectro de atividade antibacteriana contra patógenos aeróbios Gram-positivos e Gram-negativos. O átomo de flúor na posição 6 proporciona maior potência contra organismos Gram-negativos e o núcleo piperazinico na posição 7 é responsável pela atividade antipseudomonas.
Floximed® inibe a síntese do ácido desoxirribonucleico bacteriano e é bactericida. Três eventos específicos foram atribuídos a Floximed® em células de *Escherichia coli* em nível molecular:

- 1) inibição da girase do DNA, que catalisa a reação de superespiralamento do DNA dependente de ATP;
- 2) inibição do relaxamento do DNA superespiralado;
- 3) promoção da ruptura do DNA duplo-filamentar.

A resistência ao norfloxacino em razão de mutação espontânea é uma ocorrência rara (varia de 10⁻⁹ a 10⁻¹²). Resistência ao norfloxacino durante a terapia ocorreu em menos de 1% dos pacientes tratados e foi maior para os seguintes micro-organismos: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., enterococos e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. Por causa de sua estrutura específica, Floximed® geralmente é ativo contra organismos resistentes a outros ácidos orgânicos, tais como ácido nalidixico, oxolinico e pipemídico, cinoxacino e flumequina. Micro-organismos resistentes ao norfloxacino são também resistentes a esses ácidos orgânicos.

Estudos preliminares indicam que micro-organismos resistentes ao norfloxacino também o são, em geral, ao pefloxacino, ofloxacino, ciprofloxacino e enoxacino. Não ocorre resistência cruzada entre norfloxacino e outros agentes antibacterianos de estrutura diferente, tais como penicilinas, cefalosporinas, tetraciclina, macrolídeos, aminociclitolis, sulfonamidas, 2,4-diaminopterimidinas e combinações (por exemplo: cotrimoxazol).

Os outros dois dos cinco estudos clínicos foram estudos duplo-cegos, randomizados, controlados e compararam um curso de 3 dias com norfloxacino 800 mg (400 mg 2x/dia) versus um ciclo de 7 dias de 9 com norfloxacino 800 mg (400 mg 2x/dia) no tratamento sintomático de infecção não complicada do trato urinário. No total, 373 pacientes foram considerados avaliáveis para eficácia (193 pacientes no grupo de tratamento de 3 dias e 180 pacientes no grupo de tratamento de 10 dias). Os resultados dos estudos demonstraram que a erradicação bacteriológica ocorreu em 93,8% e 96,6% dos pacientes nos grupos de tratamento de 3 e 7 dias, respectivamente. A porcentagem de pacientes considerados curados ou com melhora clínica foi semelhante (96%) nos dois grupos de tratamento.

A eficácia de um curso de 10 dias com norfloxacino 800 mg (400 mg 2x/dia) para o tratamento de ITU superior e inferior foi demonstrada em um estudo clínico aberto, randomizado, com comparador ativo que avaliou norfloxacino 400 mg por 10 dias versus TMPs 160 mg/800 mg 2x/dia por 10 dias. No total, 323 pacientes foram avaliados quanto à eficácia (164 pacientes no grupo norfloxacino e 159 pacientes no grupo TMPs). Significativamente os 360 patógenos isolados nesse estudo foram mais sensíveis ao norfloxacino do que à TMPs (96,2% versus 83,4%, p < 0,001). Uma porcentagem significativamente maior de pacientes tratados com norfloxacino apresentou um desfecho bacteriológico de erradicação do que de pacientes tratados com TMPs (95% versus 89%, p < 0,05). A porcentagem de pacientes com desfechos clínicos de cura ou melhora foi semelhante nos grupos de tratamento de norfloxacino (93%) e TMPs (94%).

A eficácia de um curso de 5 dias com norfloxacino 800 mg para o tratamento de gastroenterite bacteriana aguda foi demonstrada em um estudo clínico aberto, randomizado, de comparador ativo, que avaliou norfloxacino 800 mg (400 mg 2x/dia) e 1.200 mg (400 mg 3x/dia) versus TMPs 320/1.600 mg (2 comprimidos de 80/400 mg 2x/dia) por 5 dias. No total, 159 pacientes foram avaliados quanto à eficácia (56 pacientes no grupo norfloxacino 800 mg, 48 pacientes no grupo norfloxacino 1.200 mg e 55 pacientes no grupo TMPs). Significativamente os 177 patógenos isolados nesse estudo foram mais sensíveis ao norfloxacino do que à TMPs (99% versus 91%, p < 0,01). Noventa e oito por cento (98%) dos pacientes tratados com norfloxacino 800 mg e 100% dos pacientes tratados com o norfloxacino 1.200 mg, em comparação com 95% dos pacientes tratados com TMPs, apresentaram erradicação bacteriológica (não estatisticamente significativo). Noventa e oito por cento (98%) dos pacientes tratados com norfloxacino 800 mg ou 1.200 mg apresentaram cura clínica em comparação com 87% dos pacientes tratados com TMPs (não estatisticamente significativo).

A eficácia de um curso de 14 dias de norfloxacino 1.200 mg para o tratamento da febre tifóide aguda foi demonstrada em um estudo clínico aberto, randomizado, de comparador ativo, que avaliou norfloxacino 1.200 mg (400 mg 3x/dia) versus cloranfenicol 50 mg/kg/dia (máximo de 2 g/dia) por 14 dias. No total, 173 pacientes foram avaliados quanto à eficácia (90 pacientes do grupo norfloxacino e 83 pacientes do grupo cloranfenicol). O *Staphylococcus typhi* foi erradicado em 83 (92%) do grupo norfloxacino e 79 (95%) do grupo cloranfenicol (não estatisticamente significativo). Oitenta e oito por cento (88%) dos pacientes avaliáveis no grupo norfloxacino e 95% dos pacientes avaliáveis no grupo cloranfenicol apresentaram um desfecho clínico de cura (não estatisticamente significativo). O tempo mediano para alívio da febre e sintomas foi de 7 dias e 6 dias para os grupos norfloxacino e cloranfenicol, respectivamente.

A eficácia de uma dose única de norfloxacino 800 mg para tratamento de gonorreia, incluindo as formas extragenitourinárias e cepas de *Neisseria gonorrhoeae* produtoras de penicilinase, em 140 pacientes foi demonstrada por dados não comparativos. A erradicação bacteriológica foi obtida em 95% dos pacientes e a melhora clínica foi observada em 98% dos pacientes.

3- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Farmacocinética

Absorção:
Norfloxacino é rapidamente absorvido após administração oral. Em voluntários saudáveis, pelo menos 30-40% de uma dose oral de norfloxacino é absorvida. Isso resulta em uma concentração sérica de 1,5 µg/mL alcançada aproximadamente uma hora após a administração de uma dose de 400 mg. A média da meia-vida sérica é de 3 a 4 horas e independe da dose.
Em voluntários idosos (65-75 anos com função renal normal para a idade), o norfloxacino é eliminado mais lentamente em razão da leve diminuição da função renal. A absorção, entretanto, mostra-se inalterada; a meia-vida do norfloxacino em idosos é de 4 horas. A função renal diminuída não afeta a absorção da medicação.

(Handwritten signatures and initials)

A análise da experiência clínica global com Floximed® demonstrou forte correlação entre os resultados dos testes de sensibilidade conduzidos in vitro e a eficácia clínica e bacteriológica do agente em seres humanos.

Floximed® é ativo "in vitro" contra as seguintes bactérias:

Bactérias encontradas em infecções do trato urinário:

- Enterobacteriaceae:** *Citrobacter* spp., *Citrobacter koseri* (antes conhecido como *Citrobacter diversus*), *Citrobacter freundii*, *Edwardsiella iberica*, *Enterobacter* spp., *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella* spp., *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus* spp. (incluindo *Proteus mirabilis*), *Proteus vulgaris*, *Providencia* spp., *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Serratia* spp., *Serratia marcescens*.
- Pseudomonadaceae:** *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas fluorescens* e *Pseudomonas stutzeri*.

Outras: *Flavobacterium* spp.

Cocos Gram-positivos: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus* spp., *Staphylococcus coagulase-negativo*, *Staphylococcus aureus* (incluindo os produtores de penicilinase e a maioria das cepas resistentes à meticilina), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, estreptococos do grupo C,

Streptococcus agalactiae e estreptococos do grupo *Vitridans*.

Bactérias associadas à gastroenterite aguda: *Aeromonas hydrophila*, *Campylobacter jejuni* subsp. *jejuni*, *Escherichia coli* enterotoxigênica, *Plesiomonas shigelloides*, *Salmonella* spp., *Salmonella typhi*, *Shigella boydii*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Shigella* spp., *Shigella dysenteriae*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus* e *Yersinia enterocolitica*.

Além dessas, Floximed® é ativo contra *Bacillus cereus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Haemophilus influenzae* e *Haemophilus ducreyi*. Floximed® não é ativo contra anaeróbios, incluindo *Actinomyces* spp., *Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp. e *Clostridium* spp., exceto *C. perfringens*.

4- CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a qualquer componente do produto ou antibacterianos quinolônicos quimicamente relacionados.

5- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A exemplo do que ocorre com outros ácidos orgânicos, Floximed® deve ser usado com cautela em indivíduos com histórico de convulsões ou de fatores que sabidamente predisponem a convulsões.

Convulsões em pacientes que receberam Floximed® foram relatadas raramente.

Foram observadas reações de fotossensibilidade em pacientes excessivamente expostos à luz do sol enquanto recebiam alguns agentes dessa classe de medicamentos. Deve-se evitar luz solar excessiva e descontinuar a terapia se ocorrer fotossensibilidade.

A exemplo do que ocorre com outros quinolonas, tendinite e/ou ruptura de tendão foram observadas raramente em pacientes que tomaram Floximed®, principalmente em associação com corticosteróides. Se o paciente apresentar sintomas de tendinite e/ou ruptura de tendão, Floximed® deve ser descontinuado imediatamente e o paciente deve ser aconselhado a procurar tratamento médico apropriado.

Raramente, foram relatadas reações hemolíticas em pacientes com deficiências latentes ou manifestas da atividade da glicose-6-fosfato desidrogenase que tomaram antibacteriano quinolônico, incluindo Floximed® (veja REAÇÕES ADVERSAS).

Quinolonas, incluindo Floximed®, podem exacerbar os sinais de miastenia grave e causar fraqueza dos músculos respiratórios, o que pode ser fatal. Deve-se ter cautela ao utilizar quinolonas, incluindo Floximed®, em pacientes com miastenia grave (veja REAÇÕES ADVERSAS).

Alguns quinolonas foram associadas com o prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma e em casos não muito frequentes de arritmia. Durante os estudos de pós-comercialização, foram relatados casos extremamente raros de *torsades de pointes* em pacientes para os quais foi administrado norfloxacino.

Esses relatos geralmente envolveram pacientes que apresentaram outra condição médica e a relação com norfloxacino não foi estabelecida. Entre os medicamentos que causam prolongamento do intervalo QT, o risco de arritmias pode ser reduzido ao se evitar o uso na presença de hipocalcemia, bradicardia significante ou tratamento concomitante com agentes antiarrítmicos classe Ia e III. As quinolonas também devem ser utilizadas com cautela em pacientes que estejam utilizando cisaprida, eritromicina, antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos ou que possuam algum histórico pessoal ou familiar de prolongamento QTc.

Colite pseudomembranosa foi relatada com quase todos os antibacterianos, incluindo Floximed®, e pode apresentar gravidade variando de leve a potencialmente fatal, portanto é importante considerar esse diagnóstico em pacientes com diarreia subsequente à administração de agentes

antibacterianos. Os estudos indicam que uma toxina produzida por *Clostridium difficile* é uma causa primária de "colite associada a antibiótico".

Se houver suspeita ou confirmação de diarreia associada ao *Clostridium difficile* (CDAD), pode ser que o uso de antibiótico não direcionado contra *C. difficile* tenha de ser descontinuado. Se clinicamente indicado, deve-se instituir controle hidroeletrólítico apropriado, suplementação proteica, antibioterapia contra *C. difficile*, bem como avaliação cirúrgica.

Gravidez e lactação

A segurança do uso de Floximed® em grávidas não foi estabelecida e, consequentemente, os benefícios do tratamento com Floximed® devem ser pesados contra os possíveis riscos. Floximed® foi detectado no sangue do cordão umbilical e no líquido amniótico.

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

Após a administração de uma dose de 200 mg, a nutrízes, não se detectou norfloxacino no leite humano; entretanto, como a dose estudada foi baixa e muitas medicações são secretadas no leite humano, deve-se ter cautela quando Floximed® for administrado a nutrízes.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia em crianças não foram estabelecidas, portanto Floximed® é contraindicado para menores de 18 anos.

Insuficiência renal

Floximed® pode ser usado em pacientes com insuficiência renal; entretanto, como Floximed® é excretado principalmente pelos rins, seus níveis urinários podem ser significativamente comprometidos em casos de disfunção renal grave (veja POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Alteração na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Floximed® pode causar tontura e vertigem, portanto os pacientes devem estar atentos a como reagem ao norfloxacino antes de dirigir, operar máquinas ou realizar atividades que requerem alerta mental e coordenação.

6- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração concomitante de probenecida não afeta as concentrações séricas de Floximed®, entretanto a excreção urinária da medicação diminui.

A exemplo do que ocorre com outros ácidos orgânicos antibacterianos, foi demonstrado antagonismo "in vitro" entre Floximed® e nitrofurantoína.

As quinolonas, incluindo o norfloxacino, inibem a CYP1A2 "in vitro". O uso concomitante com medicamentos metabolizados pela CYP1A2 (por exemplo: cafeína, clozapina, ropinirol, tacrina, teofilina, tizanidina) pode resultar em aumento das concentrações do fármaco substrato quando administrado em doses usuais. Os pacientes que tomarem algum desses medicamentos concomitantemente com norfloxacino devem ser monitorados com atenção.

Foram relatados níveis plasmáticos aumentados de teofilina durante o uso concomitante de quinolonas. São raros os relatos de efeitos adversos relacionados a teofilina em pacientes tratados concomitantemente com teofilina e norfloxacino, portanto a monitoração dos níveis plasmáticos de teofilina deve ser considerada e, se necessário, sua posologia deve ser ajustada.

Níveis plasmáticos elevados de ciclosporina, quando utilizada concomitantemente com norfloxacino, também foram relatados, portanto os níveis séricos de ciclosporina devem ser monitorados e os ajustes posológicos apropriados devem ser realizados se essas medicações forem usadas simultaneamente. Quinolonas, incluindo o norfloxacino, podem potencializar os efeitos de anticoagulantes orais, incluindo varfarina ou seus derivados e fludiona ou agentes similares. Quando esses produtos são administrados concomitantemente, o tempo de protrombina ou outros testes de coagulação apropriados devem ser rigorosamente monitorados.

A administração concomitante de quinolonas, incluindo norfloxacino, com gliburida (agente sulfonúrea), tem, em raros casos, resultado em hipoglicemia grave. Dessa forma, é recomendado o monitoramento de glicose quando esses agentes são coadministrados. Polivitâminicos, produtos contendo ferro ou zinco, antiácidos, sucralfatos e didanosina (em comprimidos mastigáveis, fampomidos ou em pó para solução oral pediátrica) não devem ser administrados ao mesmo tempo ou em um intervalo inferior a duas horas da administração de norfloxacino, pois esses medicamentos podem interferir na absorção e resultar em níveis mais baixos de norfloxacino no plasma e na urina.

Alguns quinolonas, incluindo o norfloxacino, também demonstraram interferir no metabolismo da cafeína. Isto pode levar à redução da depuração da cafeína e ao prolongamento de sua meia-vida

plasmática, podendo resultar em acúmulo de cafeína no plasma quando produtos contendo cafeína são consumidos ao tomar norfloxacino.

A administração concomitante de medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) com quinolona, incluindo norfloxacino, pode aumentar o risco de estimulação do SNC e convulsões. Assim sendo, Floximed® deve ser usado com cautela em indivíduos que recebem AINE concomitantemente. Dados em animais mostram que as quinolonas, em combinação com fenbutefeno, podem levar a convulsões, portanto a administração concomitante de quinolonas e fenbutefeno deve ser evitada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Aspecto Físico:

Comprimido revestido, oblongo, não sulcado, de cor branca, isento de material estranho.

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

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

6- POSOLOGIA E MODO DE USAR

Floximed® deve ser ingerido com um copo de água, no mínimo uma hora antes ou duas horas depois das refeições ou da ingestão de leite. Polivitamínicos, outros produtos contendo ferro ou zinco, antiácidos contendo magnésio e alumínio, sucralfato ou didanosina (em comprimidos mastigáveis tamponados ou em pó pediátrico para solução oral) devem ser tomados somente duas horas depois da administração de Floximed®.

Deve-se testar a sensibilidade do agente causal a Floximed®, entretanto a terapia pode ser iniciada antes dos resultados do antibiograma.

Tratamento:

DIAGNÓSTICO	POSOLOGIA	DURAÇÃO DO TRATAMENTO
Infecção do trato urinário	400 mg 12/12 h	7 – 10 dias
Cistite aguda não complicada	400 mg 12/12 h	3 – 7 dias
Infecção do trato urinário crônica recidivante*	400 mg 12/12 h	até 12 semanas**
Gastroenterite bacteriana aguda	400 mg 12/12 h	5 dias
Uretrite, faringite, proctite ou cervicite gonocócica agudas	800 mg	dose única
Febre tifóide	400 mg 8/8 h	14 dias

*Se for obtida supressão adequada nas primeiras 4 semanas de tratamento, a dose de Floximed® pode ser reduzida para 400 mg ao dia.

**O tratamento com duração de 4 semanas tem se mostrado bastante eficaz nos casos de prostatite crônica.

Profilaxia:

DIAGNÓSTICO	POSOLOGIA	DURAÇÃO DO TRATAMENTO
Seque decorrente de neutropenia	400 mg 8/8 h	Enquanto a neutropenia se mantiver*
Gastroenterite bacteriana	400 mg/dia	Iniciar 24h antes da chegada e continuar 48h após a saída de áreas endêmicas

*Até o momento, não há dados disponíveis para recomendar o tratamento por mais de 8 semanas.

Insuficiência renal

Floximed® é adequado para o tratamento de pacientes com insuficiência renal. Em estudos envolvendo pacientes com depuração plasmática de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73m², mas que não requeriam hemodiálise, a meia-vida plasmática de Floximed® foi de aproximadamente 8 horas.

Estudos clínicos não mostraram diferença na meia-vida média de Floximed® em pacientes com depuração plasmática de creatinina inferior a 10 mL/min/1,73m² em comparação com aqueles com depuração plasmática de 10 - 30 mL/min/1,73m². Portanto, para esses pacientes, a dose recomendada é de 1 comprimido de 400 mg uma vez ao dia. Nessa posologia, as concentrações nos fluidos e tecidos corporais apropriados excedem as CIMs da maioria dos patógenos sensíveis ao norfloxacino.

Não há dados suficientes para recomendar uma posologia para tratamento de gonorréia em pacientes com depuração plasmática de creatinina de 30 mL/min/1,73 m² ou menos.

Floximed® não foi estudado em pacientes com fêbre tifóide com depuração plasmática de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73 m².

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9- REAÇÕES ADVERSAS

Floximed® geralmente bem tolerado. Nos estudos clínicos, Floximed® foi avaliado quanto à segurança em aproximadamente 2.900 indivíduos. As seguintes reações adversas foram relatadas nos estudos clínicos ou durante a experiência pós-comercialização:

Comum (≥ 1/100, < 1/10), incomum (≥ 1/1.000, < 1/10.000), raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000), muito raro (< 1/10.000) e desconhecidos (não podem ser estimados pelos dados disponíveis).

Infecções e infestações

Incomum: candidíase vaginal

Distúrbios do sangue e sistema linfático

Incomum: eosinofilia, leucopenia, neutropenia

Raro: trombocitopenia

Muito raro: anemia hemolítica, algumas vezes associada a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, agranulocitose

Distúrbios do sistema imune

Muito raro: hipersensibilidade, anafilaxia

Distúrbios metabólicos e nutricionais

Incomum: anorexia

Distúrbios psiquiátricos

Incomum: depressão, distúrbios do sono

Raro: desorientação, nervosismo, irritabilidade, ansiedade, euforia, alucinação, distúrbios psíquicos, confusão

Muito raro: reações psicóticas

Distúrbios do sistema nervoso

Incomum: cefaleia, tontura, parestesia, hiposíntese, disgeusia

Raro: tremores

Muito raro: polineuropatia, síndrome de Guillain-Barré, convulsões, mioclonia, exacerbação de miastenia grave

Distúrbios oculares

Raro: epifora, distúrbios visuais

Desconhecido: descolamento de retina

Distúrbios do ouvido e labirinto

Raro: zumbido

Muito raro: perda de audição

Distúrbios vasculares

Muito raro: vasculite

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Raro: dispnéia

Distúrbios gastrintestinais

Comum: náuseas

Incomum: diarreia, dor abdominal/cólicas abdominais, azia

Muito raro: pancreatite, colite pseudomembranosa

Distúrbios hepatobiliares:

Raro: icterícia

Muito raro: hepatite, icterícia colestática

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Incomum: erupção cutânea, prurido, urticária

Raro: fotosensibilidade

Muito raro: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, necrólise epidérmica tóxica, angioedema

Desconhecido: vasculite leucocitoclástica, erupção cutânea causada por medicamento com esmoifilina e

sintomas sistêmicos

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Raro: artralgia, mialgia

Muito raro: tendinite, artrite

010986
cg

Histórico de Alteração para a Bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
0828702/13-3	(10457) Medicamento Similar - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	01/10/2013	01/10/2013	Atualização de texto conforme bula padrão.
0156658/15-0	(10756) - SIMILAR - Notificação de Alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade.	20/02/2015	20/02/2015	Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Búlaro eletrônico da ANVISA. I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO III- DIZERES LEGAIS
0306371/05-2	(10450) Medicamento Similar - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	08/04/2015	08/04/2015	- DIZERES LEGAIS
2519401/16-1	(10450) Medicamento Similar - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/11/2016	23/11/2016	- DIZERES LEGAIS
Versão Atual	(10450) Medicamento Similar - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	12/09/2017	12/09/2017	II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE 5- Advertências e Precauções 8- Posologia e Modo de usar

Desconhecido: espasmos musculares
 Distúrbios renais e urinários
 Muito raro: nefrite intersticial, insuficiência renal
Investigações
 Comum: elevação de ALT (TGP), elevação de AST (TGO)
 Muito raro: creatina quinase (CK) elevada
Lesão, envenenamento e complicações de procedimentos
 Muito raro: ruptura de tendão
Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10- SUPERDOSE
 Nenhuma letalidade significativa foi observada em ratos e camundongos machos e fêmeas com doses iniciais de até 4g/kg.
 Na ocorrência de uma superdose aguda, o estômago deve ser esvaziado por indução ao vômito ou por lavagem gástrica, o paciente deve ser cuidadosamente observado e tratamento sintomático e de suporte devem ser administrados. Deve-se manter hidratação adequada.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6004, se você precisar de mais orientações.

III- DIZERES LEGAIS
USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
 M.S. nº 1.091/7.0045
 Farm. Resp.: Dr. Jadir Vieira Junior - CRF - MG nº 10.681

Registrado por:
 MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA
 Rua Otacílio Esteves da Silva, 40 - Granjas Betânia
 CEP 36.047-400 - Juiz de Fora - MG
 CNPJ 17.875.154/0001-20 - Indústria Brasileira

Fabricado por:
 MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA
 Rua Fernando Lamarea, 255 - Distrito Industrial
 CEP. 36.092-030 - Juiz de Fora - MG
 CNPJ: 17.875.154/0003-91 - Indústria Brasileira

SAC: 0800 032 4087
www.medquimica.com
sac@lupin.com



010997

cg

Handwritten signatures and initials.

13

651



FLOXICAM[®] (piroxicam)

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Cápsula Dura

20mg

1- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

FLOXICAM[®]
piroxicam

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

Cápsula dura.
Embalagem contendo 15 cápsulas duras.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS.

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura contém:
piroxicam..... 20mg
excipiente q.s.p.....
(amido, celulose microcristalina, lactose e estearato de magnésio)..... 1 cápsula dura

(Handwritten signatures and initials)

010998
B9

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Piroxicam* (piroxicam) cápsula dura é um anti-inflamatório não esteroide (AINE), indicado para uma variedade de condições que requeram atividade anti-inflamatória e/ou analgésica, tais como: artrite reumatoide, osteoartrite (artrrose, doença articular degenerativa), espondilite anquilosante, distúrbios musculoesqueléticos agudos, gota aguda, dor pós-operatória e pós-traumática e para o tratamento da dismenorreia primária em pacientes maiores de 12 anos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O piroxicam foi comparado ao naproxeno no tratamento de artrite reumatoide. Melhora significativa foi observada no final do tratamento com cada droga, contudo piroxicam foi significativamente mais eficaz do que o naproxeno em diminuir a duração da rigidez matinal.

Pacientes com dismenorreia primária foram incluídas em um estudo para avaliar a eficácia de piroxicam na cólica menstrual e sintomas associados. O piroxicam proporcionou um alívio significativo da dor menstrual e reduziu a necessidade de paracetamol como analgésico complementar. O fármaco foi bem tolerado e não apresentou diferença com grupo placebo em relação a eventos adversos.

Em 2 estudos paralelos, piroxicam foi considerado bem tolerado e significativamente mais eficaz do que o placebo no alívio da dor moderada a grave, inchaço e limitação de movimentos resultantes de lesões musculoesqueléticas aguda. A eficácia e tolerância de piroxicam foram comparadas a indometacina e naproxeno em todos os grupos de tratamentos, e dor espontânea, dor ao movimentar e inchaço das articulações forma significativamente reduzidas em até três dias após o início do tratamento. A avaliação geral da eficácia foi excelente ou boa em mais de 80% dos pacientes. O piroxicam foi significativamente melhor tolerado pelos pacientes.

O piroxicam foi comparado ao paracetamol e placebo no alívio da dor pós-operatória dentária. O piroxicam apresentou mais alívio da dor do que placebo e não apresentou diferença significativa em relação ao paracetamol na eficácia de analgésico.

Pacientes com artrite goteosa aguda foram tratados com piroxicam em estudo multicêntrico. O alívio da dor foi perceptível dentro de 4 horas após a primeira dose e posteriormente, com o alívio precoce de outros sintomas associados com artrite goteosa aguda. O piroxicam foi bem tolerado e foi altamente eficaz e seguro no tratamento de gota aguda.

Um estudo multicêntrico, não comparativo foi realizado por 156 médicos em 8 países europeus para avaliar a eficácia e tolerância de piroxicam no tratamento da osteoartrite. Na avaliação global, os investigadores avaliaram a eficácia do piroxicam moderada em 82% dos pacientes enquanto a tolerância foi considerada excelente ou boa em 92% dos casos. Os dados mostram que piroxicam é eficaz e proporciona tolerância muito favorável no tratamento da osteoartrite.

Referências

1. Fenton SF, Et al: A double-blind, crossover, multicenter study of piroxicam and naproxen in rheumatoid arthritis. *Curr Ther Res* 1988, 44:1058-1070.
2. Saltveit T: Piroxicam in primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand* 64:635-637, 1985
3. Heere LP: Piroxicam in acute musculoskeletal disorders and sports injuries. *Am J Med* 1988 May 20; 84(5A):50-5
4. Melzack R, Et al: Piroxicam versus acetaminophen and placebo for the relief of postoperative dental pain. *Current Therapeutic Research*, 1985, 37:1134-4
5. Murphy JE: Piroxicam in the treatment of acute gout. A multicenter open study in general practice. *J Int Med Res*, 1979, 7:507
6. Dessarm P, Et Al: Piroxicam in the treatment of osteoarthritis. A multicenter study in general practice involving 1218 patients. *J Int Med Res*, 1979, 7: 335

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O piroxicam é um agente anti-inflamatório não esteroide que possui também propriedades analgésicas e antipruríticas. Edema, eritema, proliferação tecidual, febre e dor podem ser inibidos em animais de laboratório pela administração de piroxicam. É eficaz independentemente da etiologia da inflamação. Embora o mecanismo de ação de piroxicam não seja totalmente conhecido, estudos isolados *in vitro* e *in vivo* mostraram que piroxicam interage em várias etapas da resposta imune e da inflamação através da:

- inibição da síntese de prostanoídeos, incluindo as prostaglandinas, por inibição reversível da enzima ciclo-oxigenase;
- inibição da agregação dos neutrófilos;
- inibição da migração das células polimorfonucleares e monócitos para a área de inflamação;
- inibição da liberação de enzimas lisossomais de leucócitos estimulados;
- inibição da formação do ânion superóxido pelo neutrófilo;
- redução da produção do fator reumatóide sistêmico e do fluido sinovial em pacientes com artrite reumatóide soró positivo.

Ficou estabelecido que piroxicam não atua pela estimulação do eixo hipofísio-adrenal. Estudos *in vitro* não revelaram qualquer efeito negativo sobre o metabolismo cartilaginoso.

Em estudos clínicos, piroxicam mostrou-se eficaz como analgésico em dores de várias etiologias (pós-trauma, pós-epistomia e pós-operatório).

O início da analgesia é imediato.

Em dismenorreia primária, os níveis aumentados de prostaglandinas endometriais causam hipercontratibilidade uterina, resultando em isquemia uterina e consequente dor. O piroxicam, como um potente inibidor da síntese das prostaglandinas, demonstrou reduzir esta hipercontratibilidade uterina e ser eficaz no tratamento da dismenorreia primária.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção e Distribuição

O piroxicam é bem absorvido após a administração oral ou retal. Com a ingestão de alimentos, há uma leve diminuição na velocidade da absorção, porém não atinge a extensão da mesma. Concentrações plasmáticas estáveis são mantidas durante o dia com apenas uma administração diária. Tratamento contínuo com 20mg/dia, durante um ano, produz níveis sanguíneos similares aos observados depois de alcançado o *steady state*.

As concentrações plasmáticas do fármaco são proporcionais nas doses de 10mg e 20mg e geralmente alcançam o pico dentro de 3 a 5 horas após a administração. A dose única de 20mg geralmente produz níveis de pico plasmático de piroxicam de 1,5 a 2mcg/mL, enquanto que a concentração plasmática máxima do fármaco, após ingestão diária contínua de 20mg de piroxicam, usualmente se estabiliza entre 3 e 8mcg/mL. A maioria dos pacientes alcançam o *steady state* dos níveis plasmáticos dentro de 7 a 12 dias. O tratamento com dose de ataque de 40mg/dia nos primeiros 2 dias, seguida de 20mg/dia nos dias subsequentes, permite uma alta porcentagem de alcance (aproximadamente 76%) dos níveis de *steady state* imediatamente após a segunda dose. Os níveis de *steady state*, a área sob a curva e a meia-vida de eliminação são similares aos obtidos após administração de 20mg diários.

O estudo comparativo da biodisponibilidade de doses múltiplas de piroxicam nas formas cápsulas e solução para uso intramuscular mostrou que, após a administração intramuscular de piroxicam, o nível plasmático foi significativamente maior do que os obtidos com ingestão de cápsula durante os 45 minutos após a administração no primeiro dia, durante os 30 minutos no segundo dia e os 15 minutos no sétimo dia. As duas formulações são bioequivalentes.

Um estudo comparativo da farmacocinética e biodisponibilidade de doses múltiplas de piroxicam, nas formas de comprimidos de dissolução instantânea e cápsulas, mostrou que após administração de doses únicas diárias durante 14 dias, os perfis dos tempos das concentrações plasmáticas médias de piroxicam para as duas formas farmacêuticas estudadas foram praticamente sobreponíveis. Não houve diferença significativas entre os valores médios de C_{max} , C_{min} , $T_{1/2}$ e T_{max} no *steady state*. Este estudo concluiu que piroxicam comprimidos de dissolução instantânea é bioequivalente a cápsulas quando administrado em doses únicas diárias. Estudos de doses únicas demonstraram bioequivalência quando os comprimidos de dissolução instantânea são administrados com ou sem água.

