

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 parcelada de medicamentos - Farmácia Básica e Psicotrópicos

Emissão em ____/____/____

Conclusão em ____/____/____



Observações:

39 VOLUME XXXIX

PROCOLO Nº _____

Consultas Medicamentos Medicamentos

Detalhe do Produto: CODATEN

Nome da Empresa	NOVARTIS BIOCIENTIAS	CNPJ	56.994.502.0001-30	Autorização	1.00.068-5
Detentora do Registro	S.A				
Processo	25351.001391/0158	Categoria Regulatória		Data do registro	08/01/2003
Nome Comercial	CODATEN	Registro	100680898	Vencimento do Registro	01/2023
Princípio Ativo	DICLOFENACO SÓDICO. FOSFATO DE CODEÍNA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANALGESICOS NARCOTICOS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	50 MG + 50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10 ATIVA	1006808980011	COMPRIMIDO REVESTIDO	08/01/2003	24 meses
Princípio Ativo	DICLOFENACO SÓDICO FOSFATO DE CODEÍNA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. - 19.426.695/0001-04 - TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	50 MG + 50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1006808980021	COMPRIMIDO REVESTIDO	08/01/2003	24 meses
Princípio Ativo	DICLOFENACO SÓDICO FOSFATO DE CODEÍNA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. - 19.426.695/0001-04 - TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"				

Destinação

Comercial



Apresentação fracionada

Não

Voltar

011301
 Registro
 Item 381

Detalhe do Produto: Pradaxa

Nome da Empresa Detentora do Registro	BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA.	CNPJ	60.831.658/0001- 77	Autorização	1.00.367-8
Processo	25351.344662/2007-14	Categoria Regulatória		Data do registro	21/07/2008
Nome Comercial	Pradaxa	Registro	103670160	Vencimento do Registro	07/2023
Princípio Ativo	etexilato de dabigatrana			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTITROMBOTICO			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	75 MG CAP DURA CT BL AL/AL X 10 ATIVA	1036701600019	CAPSULA	21/07/2008	36 meses

Princípio Ativo etexilato de dabigatrana

Complemento Diferencial da Apresentação -

- Embalagem
- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
 - Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

- Local de Fabricação
- -BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG - Birkendorfer Strasse - ALEMANHA
 - BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG - Binger Strabe - ALEMANHA

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) INDICADO NO TEXTO DE ROTULAGEM

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial
Institucional

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	75 MG CAP DURA CT BL AL/AL X 30 ATIVA	1036701600027	CAPSULA	21/07/2008	36 meses

Princípio Ativo etexilato de dabigatrana

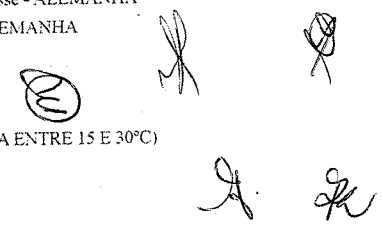
Complemento Diferencial da Apresentação -

- Embalagem
- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
 - Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

- Local de Fabricação
- -BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG - Birkendorfer Strasse - ALEMANHA
 - BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG - Binger Strabe - ALEMANHA

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) INDICADO NO TEXTO DE ROTULAGEM



Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Institucional Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	75 MG CAP DURA CT BL AL/AL X 60 ATIVA	1036701600035	CAPSULA	21/07/2008	36 meses
Princípio Ativo	etexilato de dabigatrana				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> -BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG - Birkendorfer Strasse - ALEMANHA BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG - Binger Strabe - ALEMANHA 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) INDICADO NO TEXTO DE ROTULAGEM				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial Institucional				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 60 CANCELADA OU CABUCA	1036701600043	CAPSULA	21/07/2008	36 meses
Princípio Ativo	etexilato de dabigatrana				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> -BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG - Birkendorfer Strasse - ALEMANHA BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG - Binger Strabe - ALEMANHA 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) INDICADO NO TEXTO DE ROTULAGEM				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Institucional Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	110 MG CAP DURA CT BL AL/AL X 10 ATIVA	1036701600051	CAPSULA	21/07/2008	36 meses
Princípio Ativo	etexilato de dabigatrana				

Complemento Diferencial da
Apresentação

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- -BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG - Birkendorfer Strasse - ALEMANHA
- BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG - Binger Strabe - ALEMANHA

Via de Administração

ORAL

Conservação

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
INDICADO NO TEXTO DE ROTULAGEM

Restrição de prescrição

Venda sob Prescrição Médica

Destinação

Comercial
Institucional

Apresentação fracionada

Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	110 MG CAP DURA CT BL AL/AL X 30 ATIVA	1036701600061	CAPSULA	21/07/2008	36 meses

Princípio Ativo

etexilato de dabigatrana

Complemento Diferencial da
Apresentação

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- -BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG - Birkendorfer Strasse - ALEMANHA
- BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG - Binger Strabe - ALEMANHA

Via de Administração

ORAL

Conservação

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
INDICADO NO TEXTO DE ROTULAGEM

Restrição de prescrição

Venda sob Prescrição Médica

Destinação

Comercial
Institucional

Apresentação fracionada

Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	110 MG CAP DURA CT BL AL/AL X 60 ATIVA	1036701600078	CAPSULA	21/07/2008	36 meses

Princípio Ativo

etexilato de dabigatrana

Complemento Diferencial da
Apresentação

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- -BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG - Birkendorfer Strasse - ALEMANHA
- BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG - Binger Strabe - ALEMANHA

Via de Administração

ORAL

Conservação

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
INDICADO NO TEXTO DE ROTULAGEM

Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Institucional Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	110 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 60 CANCELADA DE CABUCA	1036701600086	CAPSULA	21/07/2008	36 meses
Princípio Ativo	etexilato de dabigatrana				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> -BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG - Birkendorfer Strasse - ALEMANHA BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG - Binger Strabe - ALEMANHA 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) INDICADO NO TEXTO DE ROTULAGEM				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Institucional Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	150MG CAP DURA CT BL AL/AL X 10 ATIVA	1036701600094	CAPSULA	21/07/2008	36 meses
Princípio Ativo	etexilato de dabigatrana				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG (BIBERACH) - BIBERACH - ALEMANHA BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG - Binger Strabe - ALEMANHA 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) INDICADO NO TEXTO DE ROTULAGEM				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial Institucional				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	150MG CAP DURA CT BL AL/AL X 30 ATIVA	1036701600108	CAPSULA	21/07/2008	36 meses
Princípio Ativo	etexilato de dabigatrana				

Complemento Diferencial da Apresentação

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG -- ALEMANHA
- BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG - Binger Strabe - ALEMANHA

Via de Administração

ORAL

Conservação

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
INDICADO NO TEXTO DE ROTULAGEM

Restrição de prescrição

Venda sob Prescrição Médica

Destinação

Comercial
Institucional

Apresentação fracionada

Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	150MG CAP DURA CT BL AL/AL X 60 ATIVA	1036701600116	CAPSULA	21/07/2008	36 meses

Princípio Ativo

etexilato de dabigatrana

Complemento Diferencial da Apresentação

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG -- ALEMANHA
- BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG - Binger Strabe - ALEMANHA

Via de Administração

ORAL

Conservação

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
INDICADO NO TEXTO DE ROTULAGEM

Restrição de prescrição

Venda sob Prescrição Médica

Destinação

Comercial
Institucional

Apresentação fracionada

Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	150MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 60 CANCELADA GEL. CADUCA	1036701600124	CAPSULA	21/07/2008	36 meses

Princípio Ativo

etexilato de dabigatrana

Complemento Diferencial da Apresentação

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG -- ALEMANHA
- BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG - Binger Strabe - ALEMANHA

Via de Administração

ORAL

Conservação



CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
INDICADO NO TEXTO DE ROTULAGEM

Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial Institucional
Apresentação fracionada	Não

Voltar

Registro
item 428
011304
cg

Detalhe do Produto: FORMOCAPS

Nome da Empresa	BIOSINTÉTICA	CNPJ	53.162.095.0001-06	Autorização	1.01.213-1
Detentora do Registro	FARMACÉUTICA LTDA				
Processo	25351.197310/2002-59	Categoria Regulatória		Data do registro	31/03/2003
Nome Comercial	FORMOCAPS	Registro	112130311	Vencimento do Registro	03/2023
Princípio Ativo	FUMARATO DE FORMOTEROL			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	BRONCODILATADORES			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	12 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT 2 BL AL PLAS INC X 15 ATIVA	1121303110011	CAPSULA GELATINOSA DURA	31/03/2003	24 meses
Princípio Ativo	FUMARATO DE FORMOTEROL				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	-				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	12 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT 2 BL AL PLAS INC X 15 C/ INALADOR ATIVA	1121303110028	CAPSULA GELATINOSA DURA	31/03/2003	24 meses
Princípio Ativo	FUMARATO DE FORMOTEROL				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	-				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	12 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT 4 BL AL PLAS INC X 15 ATIVA	1121303110036	CAPSULA GELATINOSA DURA	31/03/2003	24 meses
Princípio Ativo	FUMARATO DE FORMOTEROL				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	-				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	12 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT 4 BL AL PLAS INC X 15 C/ INALADOR ATIVA	1121303110044	CAPSULA GELATINOSA DURA	31/03/2003	24 meses
Princípio Ativo	FUMARATO DE FORMOTEROL				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	-				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	12 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 30 ATIVA	1121303110052	CAPSULA GELATINOSA DURA	31/03/2003	18 meses
Princípio Ativo	FUMARATO DE FORMOTEROL				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	-				

EG

Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	12 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 30 C/ INALADOR ATIVA	1121303110060	CAPSULA GELATINOSA DURA	31/03/2003	18 meses

Princípio Ativo FUMARATO DE FORMOTEROL

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação -

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	12 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 60 ATIVA	1121303110079	CAPSULA GELATINOSA DURA	31/03/2003	18 meses

Princípio Ativo FUMARATO DE FORMOTEROL

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação -

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	12 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 60 C/ INALADOR ATIVA	1121303110087	CAPSULA GELATINOSA DURA	31/03/2003	18 meses

Princípio Ativo FUMARATO DE FORMOTEROL

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação -

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	12 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 15 <small>ATIVA</small>	1121303110095	CAPSULA GELATINOSA DURA	31/03/2003	18 meses

Princípio Ativo FUMARATO DE FORMOTEROL

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação -

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	12 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 15 C/ INALADOR <small>ATIVA</small>	1121303110109	CAPSULA GELATINOSA DURA	31/03/2003	18 meses

Princípio Ativo FUMARATO DE FORMOTEROL

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação -

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	12 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL PLAS INC X 15 ATIVA	1121303110117	CAPSULA GELATINOSA DURA	31/03/2003	24 meses

Princípio Ativo FUMARATO DE FORMOTEROL

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação -

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	12 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL PLAS INC X 15 C/ INALADOR ATIVA	1121303110125	CAPSULA GELATINOSA DURA	31/03/2003	24 meses

Princípio Ativo FUMARATO DE FORMOTEROL

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação -

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica



Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Voltar

Registro
item 429
011307
eg

Detalhe do Produto: Alenia

Nome da Empresa	BIOSINTÉTICA	CNPJ	53.162.095/0001-06	Autorização	1.01.213-1
Detentora do Registro	FARMACÊUTICA LTDA				
Processo	25351.411774/2007-98	Categoria Regulatória		Data do registro	29/09/2008
Nome Comercial	Alenia	Registro	112130399	Vencimento do Registro	09/2023
Princípio Ativo	BUDESONIDA, fumarato de formoterol di-hidratado, fumarato de formoterol diidratado			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTIASMATICOS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	6 MCG + 100 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 15 ATIVA	1121303990011	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇÃO	29/09/2008	18 meses
Princípio Ativo	fumarato de formoterol di-hidratado BUDESONIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	ALENIA 6/100				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL 				
Via de Administração	INALATÓRIA POR VIA ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	6 MCG + 100 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 15 + INAL ATIVA	1121303990028	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇÃO	29/09/2008	18 meses
Princípio Ativo	fumarato de formoterol di-hidratado BUDESONIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	ALENIA 6/100				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO (+ INALADOR AEROCAPS) Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA Accessório - INALADOR apresentacao.quantidade_acessorios 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL 				
Via de Administração	INALATÓRIA POR VIA ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	6 MCG + 100 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 30 ATIVA	1121303990036	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇÃO	29/09/2008	18 meses

Princípio Ativo fumarato de formoterol di-hidratado
BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação ALENIA 6/100

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração INALATÓRIA POR VIA ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	6 MCG + 100 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 30 + INAL ATIVA	1121303990044	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇÃO	29/09/2008	18 meses

Princípio Ativo fumarato de formoterol di-hidratado
BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação ALENIA 6/100

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO (+ INALADOR AEROCAPS)
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA
- Acessório - INALADOR apresentacao.quantidade_acessorios

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração INALATÓRIA POR VIA ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	6 MCG + 100 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 60 ATIVA	1121303990052	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇÃO	29/09/2008	18 meses

Princípio Ativo fumarato de formoterol di-hidratado
BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação ALENIA 6/100

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação • BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração INALATÓRIA POR VIA ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	6 MCG + 100 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 60 + INAL ATIVA	1121303990060	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇÃO	29/09/2008	18 meses

Princípio Ativo fumarato de formoterol di-hidratado
BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação ALENIA 6/100

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO (+ INALADOR AEROCAPS)
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA
- Acessório - INALADOR apresentacao.quantidade_acessorios

Local de Fabricação • BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração INALATÓRIA POR VIA ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	6 MCG + 200 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 15 ATIVA	1121303990079	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇÃO	29/09/2008	18 meses

Princípio Ativo fumarato de formoterol diidratado
BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação ALENIA 6/200

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação • BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração INALATÓRIA POR VIA ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

8	6 MCG + 200 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 15 + INAL ATIVA	1121303990087	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇÃO	29/09/2008	18 meses
Princípio Ativo	fumarato de formoterol diidratado BUDESONIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	ALENIA 6/200				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO (+ INALADOR AEROCAPS) Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA Acessório - INALADOR apresentacao.quantidade_acessorios 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL 				
Via de Administração	INALATÓRIA POR VIA ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	6 MCG + 200 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 30 ATIVA	1121303990095	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇÃO	29/09/2008	18 meses
Princípio Ativo	fumarato de formoterol diidratado BUDESONIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	ALENIA 6/200				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL 				
Via de Administração	INALATÓRIA POR VIA ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	6 MCG + 200 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 30 + INAL ATIVA	1121303990109	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇÃO	29/09/2008	18 meses
Princípio Ativo	fumarato de formoterol diidratado BUDESONIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	ALENIA 6/200				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO (+ INALADOR AEROCAPS) Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA Acessório - INALADOR apresentacao.quantidade_acessorios 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL 				
Via de Administração	INALATÓRIA POR VIA ORAL				

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
 Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica
 Destinação Comercial
 Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	6 MCG + 200 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 60 ATIVA	1121303990117	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇÃO	29/09/2008	18 meses

Princípio Ativo fumarato de formoterol diidratado
BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação ALENIA 6/200

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração INALATÓRIA POR VIA ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
 Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica
 Destinação Institucional
Comercial
 Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	6 MCG + 200 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 60 + INAL ATIVA	1121303990125	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇÃO	29/09/2008	18 meses

Princípio Ativo fumarato de formoterol diidratado
BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação ALENIA 6/200

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO (+ INALADOR AEROCAPS)
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA
- Acessório - INALADOR apresentacao.quantidade_acessorios

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração INALATÓRIA POR VIA ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
 Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica
 Destinação Institucional
Comercial
 Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
13	12 MCG + 400 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 15 ATIVA	1121303990133	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇÃO	29/09/2008	18 meses

Princípio Ativo fumarato de formoterol di-hidratado

BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação

-

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração

INALATÓRIA POR VIA ORAL

Conservação

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição

Venda sob Prescrição Médica

Destinação

Comercial

Apresentação fracionada

Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
14	12 MCG + 400 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 15 + INAL ATIVA	1121303990141	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇÃO	29/09/2008	18 meses

Princípio Ativo

fumarato de formoterol di-hidratado
BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação

-

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO (+ INALADOR AEROCAPS)
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA
- Acessório - INALADOR apresentacao.quantidade_acessorios

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração

INALATÓRIA POR VIA ORAL

Conservação

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição

Venda sob Prescrição Médica

Destinação

Comercial

Apresentação fracionada

Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
15	12 MCG + 400 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 30 ATIVA	1121303990151	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇÃO	29/09/2008	18 meses

Princípio Ativo

BUDESONIDA
fumarato de formoterol di-hidratado

Complemento Diferencial da Apresentação

-

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração

INALATÓRIA POR VIA ORAL

Conservação

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição

Venda sob Prescrição Médica

Destinação

Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
16	12 MCG + 400 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 30 + INAL ATIVA	1121303990168	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇÃO	29/09/2008	18 meses

Princípio Ativo fumarato de formoterol di-hidratado
BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO (+ INALADOR AEROCAPS)
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA
- Acessório - INALADOR apresentacao.quantidade_acessorios

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração INALATÓRIA POR VIA ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
17	12 MCG + 400 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 60 ATIVA	1121303990176	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇÃO	29/09/2008	18 meses

Princípio Ativo fumarato de formoterol di-hidratado
BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração INALATÓRIA POR VIA ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Institucional
Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
18	12 MCG + 400 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 60 + INAL ATIVA	1121303990184	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇÃO	29/09/2008	18 meses

Princípio Ativo fumarato de formoterol di-hidratado
BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO (+ INALADOR AEROCAPS)
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

- Acessório - INALADOR apresentacao.quantidade_acessorios
- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Local de Fabricação	
Via de Administração	INALATÓRIA POR VIA ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Institucional Comercial
Apresentação fracionada	Não



Voltar

Registro
item 468

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: CERUMIN

011311
eg

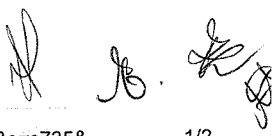
Nome da Empresa	NOVARTIS BIOCIENCIAS	CNPJ	56.994.502/0001-30	Autorização	1.00.068-5
Detentora do Registro	S.A				
Processo	25351.660134/2012-41	Categoria Regulatória		Data do registro	20/01/2014
Nome Comercial	CERUMIN	Registro	100681116	Vencimento do Registro	11/2019
Princípio Ativo	HIDROXIQUINOLINA, TROLAMINA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	REMOVEDORES DE SECRECAO DO CONDUITO AUDITIVO EXTERNO			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	0,4MG/ML + 140MG/ML SOL OTO CT FR PLAS OPC GOT X 8 ML ATIVA	1006811160011	SOLUÇÃO OTOLÓGICA	20/01/2014	14 meses
Princípio Ativo	HIDROXIQUINOLINA TROLAMINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO GOTEJADOR Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. - 19.426.695/0001-04 - TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL NOVARTIS BIOCIENCIAS S.A - 56.994.502/0001-30 - SÃO PAULO - SP - BRASIL 				
Via de Administração	OTOLÓGICA				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (TEMPERATURA ENTRE 15 E 30 GRAUS C)				
Restrição de prescrição	Venda sem Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	0,4 MG/ML + 140 MG/ML SOL OTO CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML ATIVA	1006811160021	SOLUÇÃO OTOLÓGICA	20/01/2014	21 meses
Princípio Ativo	HIDROXIQUINOLINA TROLAMINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO GOTEJADOR Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. - 19.426.695/0001-04 - TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL NOVARTIS BIOCIENCIAS S.A - 56.994.502/0001-30 - SÃO PAULO - SP - BRASIL 				
Via de Administração	OTOLÓGICA				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sem Prescrição Médica				







Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Voltar

Registro 011312
 item 505
 item 509

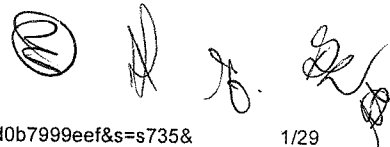
Detalhe do Produto: LEVOID

Nome da Empresa	Aché Laboratórios	CNPJ	60.659.463/0029-92	Autorização	1.00.573-9
Detentora do Registro	Farmacêuticos S.A				
Processo	25351.237194/2006-41	Categoria Regulatória		Data do registro	26/12/2006
Nome Comercial	LEVOID	Registro	105730366	Vencimento do Registro	12/2021
Princípio Ativo	LEVOTIROXINA SÓDICA, MANITOL			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	HORMONIOS TIREOIDEANOS SIMPLES OU ASSOCIADOS ENTRE SI			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	25 MCG COM CT BL AL AL X 100 ATIVA	1057303660014	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses
Princípio Ativo	LEVOTIROXINA SÓDICA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ACHÊ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	25 MCG COM CT BL AL AL X 100 (EMB. FRAC.) CANCELADA DE CADAUSA	1057303660022	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses
Princípio Ativo	LEVOTIROXINA SÓDICA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ACHÊ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				



Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	25 MCG COM CT BL AL AL X 30 ATIVA	1057303660030	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses
Princípio Ativo	LEVOTIROXINA SÓDICA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Institucional Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	25 MCG COM CT BL AL AL X 30 (EMB. FRAC.) CANCELADA DE COMERCIALIZAÇÃO	1057303660049	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses
Princípio Ativo	LEVOTIROXINA SÓDICA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	25 MCG COM CT FR PLAS OPC X 100 ATIVA	1057303660057	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses
Princípio Ativo	LEVOTIROXINA SÓDICA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL 				

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacéutica	Data de Publicação	Validade
6	25 MCG COM CT FR PLAS OPC X 30 SIVA	1057303660065	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacéutica	Data de Publicação	Validade
7	50 MCG COM CT BL AL AL X 100 ARVA	1057303660073	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacéutica	Data de Publicação	Validade
8	50 MCG COM CT BL AL AL X 100 (EMB. FRAC.) CANCERES DO CADI CA	1057303660081	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração

ORAL

Conservação

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição

Venda sob Prescrição Médica

Destinação

Comercial

Apresentação fracionada

Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	50 MCG COM CT BL AL AL X 30 ATIVA	1057303660091	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo

LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração

ORAL

Conservação

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição

Venda sob Prescrição Médica

Destinação

Institucional
Comercial

Apresentação fracionada

Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	50 MCG COM CT BL AL AL X 30 (EMB. FRAC.) CANCELADA DO CARTUCHO	1057303660103	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo

LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração

ORAL

Conservação

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição

Venda sob Prescrição Médica

Destinação

Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	50 MCG COM CT FR PLAS OPC X 100 ATIVA	1057303660111	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação -

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	50 MCG COM CT FR PLAS OPC X 30 ATIVA	1057303660121	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
13	75 MCG COM CT BL AL AL X 100 ATIVA	1057303660138	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
14	75 MCG COM CT BL AL AL X 100 (EMB. FRAC.) CANCELADA OFICINA	1057303660146	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo	LEVOTIROXINA SÓDICA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
15	75 MCG COM CT BL AL AL X 30 ALTA	1057303660154	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo	LEVOTIROXINA SÓDICA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
16	75 MCG COM CT BL AL AL X 30 (EMB. FRAC.) CANCELADA OFICINA	1057303660162	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo	LEVOTIROXINA SÓDICA
-----------------	---------------------

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
17	75 MCG COM CT FR PLAS OPC X 100 ATIVA	1057303660170	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
18	75 MCG COM CT FR PLAS OPC X 30 ATIVA	1057303660189	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
19	88 MCG COM CT BL AL AL X 100 ATIVA	1057303660197	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses
Princípio Ativo	LEVOTIROXINA SÓDICA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMÍNIO/ALUMÍNIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
20	88 MCG COM CT BL AL AL X 100 (EMB. FRAC.) CANCELADA POR CASP	1057303660200	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses
Princípio Ativo	LEVOTIROXINA SÓDICA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMÍNIO/ALUMÍNIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
21	88 MCG COM CT BL AL AL X 30 ATIVA	1057303660219	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses
Princípio Ativo	LEVOTIROXINA SÓDICA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMÍNIO/ALUMÍNIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ACHÉ LABORATORIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL 				

9

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
22	88 MCG COM CT BL AL AL X 30 (EMB. FRAC.) CANALHAS DE LADY	1057303660227	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
23	88 MCG COM CT FR PLAS OPC X 100 SURYA	1057303660235	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
24	88 MCG COM CT FR PLAS OPC X 30 SURYA	1057303660243	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLJNA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração

ORAL

Conservação

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição

Venda sob Prescrição Médica

Destinação

Comercial

Apresentação fracionada

Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
25	100 MCG COM CT BL AL AL X 100 ATIVA	1057303660251	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo

LEVOTIROXINA SÓDICA
MANITOL

Complemento Diferencial da Apresentação

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração

ORAL

Conservação

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição

Venda sob Prescrição Médica

Destinação

Comercial

Apresentação fracionada

Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
26	100 MCG COM CT BL AL AL X 100 (EMB. FRAC.) CANCELADA NA GE TABLA X	1057303660261	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo

LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração

ORAL

Conservação

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição

Venda sob Prescrição Médica

Destinação

Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
27	100 MCG COM CT BL AL AL X 30 ATIVA	1057303660278	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Institucional
Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
28	100 MCG COM CT BL AL AL X 30 (EMB. FRAC.) CANCELADA OU CADUCA	1057303660286	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA
MANITOL

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
29	100 MCG COM CT FR PLAS OPC X 100 ATIVA	1057303660294	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA
MANITOL

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação	• ACHÊ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
30	100 MCG COM CT FR PLAS OPC X 30	1057303660308	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo
LEVOTIROXINA SÓDICA
MANITOL

Complemento Diferencial da
Apresentação

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação	• ACHÊ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
31	112 MCG COM CT BL AL AL X 100	1057303660316	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo
LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da
Apresentação

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação	• ACHÊ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
----	--------------	----------	--------------------	--------------------	----------

32

112 MCG COM CT BL AL AL X 100 (EMB. FRAC.)

1057303660324

COMPRIMIDO
SIMPLES

26/12/2006

24
meses

9

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem
• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
• Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação
• ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÉUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Table with 6 columns: Nº, Apresentação, Registro, Forma Farmacéutica, Data de Publicação, Validade. Row 1: 33, 112 MCG COM CT BL AL AL X 30, 1057303660332, COMPRIMIDO SIMPLES, 26/12/2006, 24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem
• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
• Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação
• ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÉUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Table with 6 columns: Nº, Apresentação, Registro, Forma Farmacéutica, Data de Publicação, Validade. Row 1: 34, 112 MCG COM CT BL AL AL X 30 (EMB. FRAC.), 1057303660340, COMPRIMIDO SIMPLES, 26/12/2006, 24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem
• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
• Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação
• ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÉUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Handwritten signatures and initials.

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica
 Destinação Comercial
 Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
35	112 MCG COM CT FR PLAS OPC X 100	1057303660359	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
 PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
36	112 MCG COM CT FR PLAS OPC X 30	1057303660367	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
 PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
37	125 MCG COM CT BL AL AL X 100	1057303660375	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO

• Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação • ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
38	125 MCG COM CT BL AL AL X 100 (EMB. FRAC.) CAMARLADA OU CABITA	1057303660383	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem • Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
• Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação • ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
39	125 MCG COM CT BL AL AL X 30 ATIVA	1057303660391	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem • Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
• Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação • ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

40	125 MCG COM CT BL AL AL X 30 (EMB. FRAC.) FRASCO DE PLASTICO OPACO	1057303660405	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses
Principio Ativo	LEVOTIROXINA SÓDICA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
41	125 MCG COM CT FR PLAS OPC X 100 FRASCO DE PLASTICO OPACO	1057303660413	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Principio Ativo	LEVOTIROXINA SÓDICA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
42	125 MCG COM CT FR PLAS OPC X 30 FRASCO DE PLASTICO OPACO	1057303660421	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Principio Ativo	LEVOTIROXINA SÓDICA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	-				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				

Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
43	150 MCG COM CT BL AL AL X 100 ATIVA	1057303660431	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÊ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
44	150 MCG COM CT BL AL AL X 100 (EMB. FRAC.) CANCELADA EM CADUCA	1057303660448	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÊ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
45	150 MCG COM CT BL AL AL X 30 ATIVA	1057303660456	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

509

509

509

509

Local de Fabricação • ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
46	150 MCG COM CT BL AL AL X 30 (EMB. FRAC.) CANGULADA DE GABILEA	1057303660464	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação • ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
47	150 MCG COM CT FR PLAS OPC X 100 SÓDICA	1057303660472	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação • ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
48	150 MCG COM CT FR PLAS OPC X 30	1057303660480	COMPRIMIDO	26/12/2006	24

ATIVA

SIMPLES

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
49	175 MCG COM CT BL AL AL X 100 ATIVA	1057303660499	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
50	175 MCG COM CT BL AL AL X 100 (EMB. FRAC.) CANCELADA OU CADUCA	1057303660502	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
51	175 MCG COM CT BL AL AL X 30 BLISTER	1057303660510	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses
Princípio Ativo	LEVOTIROXINA SÓDICA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
52	175 MCG COM CT BL AL AL X 30 (EMB. FRAC.) CAMDELEIRA OU CARTUCHO	1057303660529	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses
Princípio Ativo	LEVOTIROXINA SÓDICA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
53	175 MCG COM CT FR PLAS OPC X 100 BLISTER	1057303660537	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses
Princípio Ativo	LEVOTIROXINA SÓDICA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				

Local de Fabricação • ACHÊ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
54	175 MCG COM CT FR PLAS OPC X 30 SÓLIDA	1057303660545	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem • Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
• Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação • ACHÊ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
55	200 MCG COM CT BL AL AL X 100 SÓLIDA	1057303660553	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem • Primária - BLISTER DE ALUMÍNIO/ALUMÍNIO
• Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação • ACHÊ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
56	200 MCG COM CT BL AL AL X 100 (EMB. FRAC.)	1057303660561	COMPRIMIDO	26/12/2006	24

CANCELADA OU CANCELADA		SIMPLES	meses
Princípio Ativo	LEVOTIROXINA SÓDICA		
Complemento Diferencial da Apresentação	-		
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 		
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL 		
Via de Administração	ORAL		
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE		
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica		
Destinação	Comercial		
Apresentação fracionada	Não		

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
57	200 MCG COM CT BL AL AL X 30 ATIVA	1057303660571	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

item 505

Princípio Ativo	LEVOTIROXINA SÓDICA		
Complemento Diferencial da Apresentação	-		
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 		
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL 		
Via de Administração	ORAL		
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE		
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica		
Destinação	Comercial		
Apresentação fracionada	Não		

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
58	200 MCG COM CT BL AL AL X 30 (EMB. FRAC.) CANCELADA OU CANCELADA	1057303660588	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo	LEVOTIROXINA SÓDICA		
Complemento Diferencial da Apresentação	-		
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 		
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL 		
Via de Administração	ORAL		
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE		
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica		

011323
cg

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
59	200 MCG COM CT FR PLAS OPC X 100 SÍMVA	1057303660596	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
60	200 MCG COM CT FR PLAS OPC X 30 SÍMVA	1057303660601	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
61	38MCG COM CT BL AL AL X 30 SÍMVA	1057303660618	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO AMBAR
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação	• ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
62	38MCG COM CT BL AL AL X 30 (FRACIONÁVEL) CANTUCHO DE CARTOLINA	1057303660626	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO AMBAR
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação • ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
63	38MCG COM CT BL AL AL X 100 CANTUCHO DE CARTOLINA	1057303660634	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO AMBAR
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação • ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
64	38MCG COM CT BL AL AL X 100 (FRACIONÁVEL)	1057303660642	COMPRIMIDO	26/12/2006	24

CAREFLADO DE CARTOLINA

SIMPLES

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO AMBAR
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
65	25 MCG COM CT BL AL AL X 15 ATVA	1057303660650	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
66	38 MCG COM CT BL AL AL X 15 ATVA	1057303660669	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada

Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
67	50 MCG COM CT BL AL AL X 15	1057303660677	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
68	75 MCG COM CT BL AL AL X 15	1057303660685	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
69	88 MCG COM CT BL AL AL X 15	1057303660693	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
 Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica
 Destinação Comercial
 Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacéutica	Data de Publicação	Validade
70	100 MCG COM CT BL AL AL X 15 ALINA	1057303660707	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacéutica	Data de Publicação	Validade
71	112 MCG COM CT BL AL AL X 15 ALINA	1057303660715	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacéutica	Data de Publicação	Validade
72	125 MCG COM CT BL AL AL X 15 ALINA	1057303660723	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO

- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação • ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
73	150 MCG COM CT BL AL AL X 15 CTINA	1057303660731	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

- Embalagem
- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
 - Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação • ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
74	175 MCG COM CT BL AL AL X 15 CTINA	1057303660741	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

Princípio Ativo LEVOTIROXINA SÓDICA

Complemento Diferencial da Apresentação -

- Embalagem
- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
 - Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação • ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

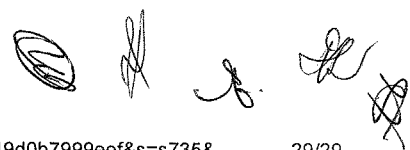
Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
75	200 MCG COM CT BL AL AL X 15 CTINA	1057303660758	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/2006	24 meses

cg

Princípio Ativo	LEVOTIROXINA SÓDICA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	<ul style="list-style-type: none">• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO• Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none">• ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.465/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não



Voltar



Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: DUO-TRAVATAN

011327

Nome da Empresa	NOVARTIS BIOCIENTIAS	CNPJ	56.994.502/0001-30	Autorização	1.00.068-5
Detentora do Registro	S.A.				
Processo	25351.660637/2012-71	Categoria Regulatória		Data do registro	28/10/2013
Nome Comercial	DUO-TRAVATAN	Registro	100681104	Vencimento do Registro	01/2022
Princípio Ativo	MALEATO DE TIMOLOL, TRAVOPROSTA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTIGLAUCOMATOSOS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	0,04 MG/ML + 5,0 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 2,5 ML ATIVA	1006811040016	SOLUÇÃO OFTALMICA	28/10/2013	18 meses
Princípio Ativo	TRAVOPROSTA MALEATO DE TIMOLOL				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	-				
Local de Fabricação	• ALCON LABORATORIES, INC FW - SOUTH FEERWAY - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA				
Via de Administração	OCULAR				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Institucional Comercial				
Apresentação fracionada	Não				



Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	0,04 MG/ML + 5,0 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML ATIVA	1006811040024	SOLUÇÃO OFTALMICA	28/10/2013	18 meses
Princípio Ativo	TRAVOPROSTA MALEATO DE TIMOLOL				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	-				
Local de Fabricação	• ALCON LABORATORIES, INC FW - SOUTH FEERWAY - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA				
Via de Administração	OCULAR				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial Institucional				
Apresentação fracionada	Não				

Registro
item 584

011328
sg

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: NEVANAC

Nome da Empresa	NOVARTIS BIOCIENCIAS	CNPJ	56.994.502/0001-30	Autorização	1.00.068-5
Detentora do Registro	S.A.				
Processo	25351.659683/2012-69	Categoria Regulatória		Data do registro	04/11/2013
Nome Comercial	NEVANAC	Registro	100681105	Vencimento do Registro	03/2022
Princípio Ativo	NEPAFENACO			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTINFLAMATORIOS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	1 MG/ML SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 3 ML ATIVA	1006811050011	SUSPENSAO OFTALMICA	04/11/2013	14 meses

Princípio Ativo NEPAFENACO

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO TRANSPARENTE-GOTEJADOR
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- Novartis Biociências S.A. - 56.994.502/0017-05 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração TOPICA

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	1 MG/ML SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML ATIVA	1006811050021	SUSPENSAO OFTALMICA	04/11/2013	14 meses

Princípio Ativo NEPAFENACO

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO TRANSPARENTE-GOTEJADOR
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- Novartis Biociências S.A. - 56.994.502/0017-05 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração TOPICA

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não





Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	3 MG/ML SUS OFT CT FR PLAS OPC GOT X 3 ML	1006811050038	SUSPENSAO OFTALMICA	04/11/2013	18 meses
Princípio Ativo	NEPAFENACO				
Complemento Diferencial da Apresentação	NEVANAC UNO				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none">• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO GOTEJADOR• Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none">• ALCON LABORATORIES, INC - SOUTH FREEWAY - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA				
Via de Administração	TOPICA				
Conservação	CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2 E 8°C (REFRIGERADOR) CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

[Voltar](#)

Registro
 Utem 011329
 cg

Detalhe do Produto: OLMETECANLO

Nome da Empresa	WYETH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA	CNPJ	61.072.393/0001-33	Autorização	1.02.110-1
Processo	25351.097451/2017-01	Categoria Regulatória		Data do registro	17/07/2017
Nome Comercial	OLMETECANLO	Registro	121100399	Vencimento do Registro	06/2021
Princípio Ativo	BESILATO DE ANLODIPINO, OLMESARTANA MEDOXOMILA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTI-HIPERTENSIVOS-ASSOCIACOES MEDICAMENTOSAS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	20 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 7 STIVA	1211003990013	COMPRIMIDO REVESTIDO	17/07/2017	24 meses

Princípio Ativo
 OLMESARTANA MEDOXOMILA
 BESILATO DE ANLODIPINO

Complemento Diferencial da Apresentação
 -

Embalagem
 • Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
 • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação
 • DAIICHI SANKYO BRASIL FARMACÊUTICA LTDA - 60.874.187/0001-84 - BARUERI - SP - BRASIL

Via de Administração
 ORAL

Conservação
 CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição
 Venda sob Prescrição Médica

Destinação
 Comercial

Apresentação fracionada
 Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	20 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 15 STIVA	1211003990021	COMPRIMIDO REVESTIDO	17/07/2017	24 meses

Princípio Ativo
 OLMESARTANA MEDOXOMILA
 BESILATO DE ANLODIPINO

Complemento Diferencial da Apresentação
 -

Embalagem
 • Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
 • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

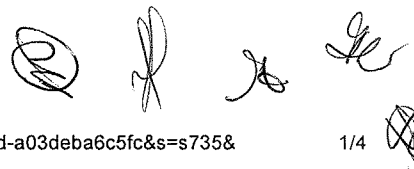
Local de Fabricação
 • DAIICHI SANKYO BRASIL FARMACÊUTICA LTDA - 60.874.187/0001-84 - BARUERI - SP - BRASIL

Via de Administração
 ORAL

Conservação
 CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição
 -

Destinação
 -



Apresentação fracionada

Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	20 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 ATIVA	1211003990031	COMPRIMIDO REVESTIDO	17/07/2017	24 meses

Princípio Ativo
OLMESARTANA MEDOXOMILA
BESILATO DE ANLÓDIPINO

Complemento Diferencial da Apresentação

-

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMÍNIO/ALUMÍNIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- DAIICHI SANKYO BRASIL FARMACÊUTICA LTDA - 60.874.187/0001-84 - BARUERI - SP - BRASIL

Via de Administração

ORAL

Conservação

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição

-

Destinação

-

Apresentação fracionada

Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	40 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 7 ATIVA	1211003990048	COMPRIMIDO REVESTIDO	17/07/2017	24 meses

Princípio Ativo
OLMESARTANA MEDOXOMILA
BESILATO DE ANLÓDIPINO

Complemento Diferencial da Apresentação

-

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMÍNIO/ALUMÍNIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- DAIICHI SANKYO BRASIL FARMACÊUTICA LTDA - 60.874.187/0001-84 - BARUERI - SP - BRASIL

Via de Administração

ORAL

Conservação

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição

-

Destinação

-

Apresentação fracionada

Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	40 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 15 ATIVA	1211003990056	COMPRIMIDO REVESTIDO	17/07/2017	24 meses

Princípio Ativo
OLMESARTANA MEDOXOMILA
BESILATO DE ANLÓDIPINO

Complemento Diferencial da Apresentação

-

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMÍNIO/ALUMÍNIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação • DAIICHI SANKYO BRASIL FARMACÊUTICA LTDA - 60.874.187/0001-84 - BARUERI - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição -

Destinação -

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	40 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 ATVA	1211003990064	COMPRIMIDO REVESTIDO	17/07/2017	24 meses

Princípio Ativo OLMESARTANA MEDOXOMILA
BESILATO DE ANLODIPINO

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem • Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
• Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação • DAIICHI SANKYO BRASIL FARMACÊUTICA LTDA - 60.874.187.0001-84 - BARUERI - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição -

Destinação -

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	40 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 7 ATVA	1211003990072	COMPRIMIDO REVESTIDO	17/07/2017	24 meses

Princípio Ativo OLMESARTANA MEDOXOMILA
BESILATO DE ANLODIPINO

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem • Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
• Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação • DAIICHI SANKYO BRASIL FARMACÊUTICA LTDA - 60.874.187/0001-84 - BARUERI - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição -

Destinação -

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	40 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 15	1211003990080	COMPRIMIDO	17/07/2017	24

Handwritten signatures and initials, including a circled 'R' and other illegible marks.

	REVESTIDO	meses
Princípio Ativo	OLMESARTANA MEDOXOMILA BESILATO DE ANLÓDIPINO	
Complemento Diferencial da Apresentação	-	
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> • Primária - BLISTER DE ALUMÍNIO/ALUMÍNIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 	
Local de Fabricação	• DAIICHI SANKYO BRASIL FARMACÊUTICA LTDA - 60.874.187/0001-84 - BARUERI - SP - BRASIL	
Via de Administração	ORAL	
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)	
Restrição de prescrição	-	
Destinação	-	
Apresentação fracionada	Não	



Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	40 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 30	1211003990099	COMPRIMIDO REVESTIDO	17/07/2017	24 meses

Princípio Ativo	OLMESARTANA MEDOXOMILA BESILATO DE ANLÓDIPINO	
Complemento Diferencial da Apresentação	-	
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> • Primária - BLISTER DE ALUMÍNIO/ALUMÍNIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 	
Local de Fabricação	• DAIICHI SANKYO BRASIL FARMACÊUTICA LTDA - 60.874.187/0001-84 - BARUERI - SP - BRASIL	
Via de Administração	ORAL	
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)	
Restrição de prescrição	-	
Destinação	-	
Apresentação fracionada	Não	

Voltar

Registro
item 616011331
cg

Detalhe do Produto: EXODUS

Nome da Empresa	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A	CNPJ	60.659.463.0029-92	Autorização	1.00.573-9
Processo	25351.475299/2008-69	Categoria Regulatória		Data do registro	08/06/2009
Nome Comercial	EXODUS	Registro	105730379	Vencimento do Registro	06/2019
Princípio Ativo	OXALATO DE ESCITALOPRAM			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTIDEPRESSIVOS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14 ATIVA	1057303790015	COMPRIMIDO REVESTIDO	08/06/2009	24 meses

Princípio Ativo OXALATO DE ESCITALOPRAM

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 15 ATIVA	1057303790023	COMPRIMIDO REVESTIDO	08/06/2009	24 meses

Princípio Ativo OXALATO DE ESCITALOPRAM

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não




Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 28	1057303790031	COMPRIMIDO REVESTIDO	08/06/2009	24 meses
Princípio Ativo	OXALATO DE ESCITALOPRAM				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30	1057303790041	COMPRIMIDO REVESTIDO	08/06/2009	24 meses
Princípio Ativo	OXALATO DE ESCITALOPRAM				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60	1057303790058	COMPRIMIDO REVESTIDO	08/06/2009	24 meses
Princípio Ativo	OXALATO DE ESCITALOPRAM				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL 				

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7 ATIVA	1057303790066	COMPRIMIDO REVESTIDO	08/06/2009	24 meses

Princípio Ativo OXALATO DE ESCITALOPRAM

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	10 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB GOT X 15 ML CANCELADA DE COMÉRCIO	1057303790074	SOLUÇÃO ORAL	08/06/2009	24 meses

Princípio Ativo OXALATO DE ESCITALOPRAM

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR GOTEJADOR
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação -

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	10 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB GOT X 30 ML CANCELADA DE COMÉRCIO	1057303790082	SOLUÇÃO ORAL	08/06/2009	24 meses

Princípio Ativo OXALATO DE ESCITALOPRAM

Complemento Diferencial da Apresentação -

Apresentação

Embalagem

- Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR GOTEJADOR
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

Via de Administração

ORAL

Conservação

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição

Venda sob Prescrição Médica

Destinação

Comercial

Apresentação fracionada

Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	10 MG/ML SOL OR CT 50 FR VD AMB GOT X 15 ML (EMB HOSP) CANCELADA DE CIRCULAÇÃO	1057303790090	SOLUÇÃO ORAL	08/06/2009	24 meses

Princípio Ativo

OXALATO DE ESCITALOPRAM

Complemento Diferencial da Apresentação

Embalagem

- Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR GOTEJADOR
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

Via de Administração

ORAL

Conservação

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição

Venda sob Prescrição Médica

Destinação

Comercial

Apresentação fracionada

Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	10 MG/ML SOL OR CT 50 FR VD AMB GOT X 30 ML (EMB HOSP) CANCELADA DE CIRCULAÇÃO	1057303790104	SOLUÇÃO ORAL	08/06/2009	24 meses

Princípio Ativo

OXALATO DE ESCITALOPRAM

Complemento Diferencial da Apresentação

Embalagem

- Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR GOTEJADOR
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

Via de Administração

ORAL

Conservação

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição

Venda sob Prescrição Médica

Destinação

Comercial

Apresentação fracionada

Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
----	--------------	----------	--------------------	--------------------	----------

11	20 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB GOT X 15 ML ATIVA	1057303790112	SOLUÇÃO ORAL	08/06/2009	24 meses
Princípio Ativo	OXALATO DE ESCITALOPRAM				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR GOTEJADOR Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	20 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB GOT X 30 ML ATIVA	1057303790120	SOLUÇÃO ORAL	08/06/2009	24 meses

Princípio Ativo	OXALATO DE ESCITALOPRAM				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR GOTEJADOR Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
13	20 MG/ML SOL OR CT 50 FR VD AMB GOT X 15 ML ATIVA	1057303790139	SOLUÇÃO ORAL	08/06/2009	24 meses

Princípio Ativo	OXALATO DE ESCITALOPRAM				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR GOTEJADOR Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita				
Destinação	Comercial				

Apresentação fracionada

Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
14	20 MG/ML SOL OR CT 50 FR VD AMB GOT X 30 ML SIFVA	1057303790147	SOLUÇÃO ORAL	08/06/2009	24 meses

Princípio Ativo OXALATO DE ESCITALOPRAM

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR GOTEJADOR
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação • ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição Venda sob prescrição médica com retenção de receita

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
15	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7 SIFVA	1057303790155	COMPRIMIDO REVESTIDO	08/06/2009	24 meses

Princípio Ativo OXALATO DE ESCITALOPRAM

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação • ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda Sob Prescrição Médica Sujeta a Notificação de Receita "A"

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
16	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14 SIFVA	1057303790163	COMPRIMIDO REVESTIDO	08/06/2009	24 meses

Princípio Ativo OXALATO DE ESCITALOPRAM

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação • ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

011334
cg

20/11/2018

Primeiro Caderno - Evernote Web

Via de Administração ORAL
Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"
Destinação Comercial
Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
17	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 15 ATIVA	1057303790171	COMPRIMIDO REVESTIDO	08/06/2009	24 meses

Princípio Ativo OXALATO DE ESCITALOPRAM

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL
Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"
Destinação Comercial
Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
18	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1057303790181	COMPRIMIDO REVESTIDO	08/06/2009	24 meses

Princípio Ativo OXALATO DE ESCITALOPRAM

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

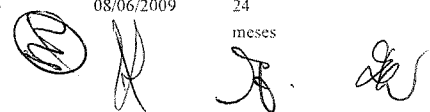
Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL
Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"
Destinação Comercial
Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
19	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 28 ATIVA	1057303790198	COMPRIMIDO REVESTIDO	08/06/2009	24 meses

Princípio Ativo OXALATO DE ESCITALOPRAM



Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> • Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> • ACHÊ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeta a Notificação de Receita "A"
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
20	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 AFIVA	1057303790201	COMPRIMIDO REVESTIDO	08/06/2009	24 meses

Princípio Ativo OXALATO DE ESCITALOPRAM

Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> • Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> • ACHÊ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeta a Notificação de Receita "A"
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
21	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 AFIVA	1057303790211	COMPRIMIDO REVESTIDO	08/06/2009	24 meses

Princípio Ativo OXALATO DE ESCITALOPRAM

Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> • Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> • ACHÊ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeta a Notificação de Receita "A"
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
22	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 500 ATVA	1057303790228	COMPRIMIDO REVESTIDO	08/06/2009	24 meses
Princípio Ativo	OXALATO DE ESCITALOPRAM				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
23	15 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7 ATVA	1057303790236	COMPRIMIDO REVESTIDO	08/06/2009	24 meses
Princípio Ativo	OXALATO DE ESCITALOPRAM				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
24	15 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14 ATVA	1057303790244	COMPRIMIDO REVESTIDO	08/06/2009	24 meses
Princípio Ativo	OXALATO DE ESCITALOPRAM				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
25	15 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 15	1057303790252	COMPRIMIDO REVESTIDO	08/06/2009	24 meses

Princípio Ativo OXALATO DE ESCITALOPRAM

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
26	15 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20	1057303790260	COMPRIMIDO REVESTIDO	08/06/2009	24 meses

Princípio Ativo OXALATO DE ESCITALOPRAM

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
27	15 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 28	1057303790279	COMPRIMIDO REVESTIDO	08/06/2009	24 meses

Princípio Ativo OXALATO DE ESCITALOPRAM

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
28	15 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1057303790287	COMPRIMIDO REVESTIDO	08/06/2009	24 meses

Princípio Ativo OXALATO DE ESCITALOPRAM

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
29	15 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 ATIVA	1057303790295	COMPRIMIDO REVESTIDO	08/06/2009	24 meses

Princípio Ativo OXALATO DE ESCITALOPRAM

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
30	15 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 500	1057303790309	COMPRIMIDO REVESTIDO	08/06/2009	24 meses
Princípio Ativo	OXALATO DE ESCITALOPRAM				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none">• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE• Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none">• ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				



[Voltar](#)

Registro
item 631

011337
cg

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: CEBRILIN

Nome da Empresa	LIBBS FARMACÊUTICA	CNPJ	61.230.314/0001-75	Autorização	1.00.033-3
Detentora do Registro	LTDA				
Processo	25351.067073/2005-45	Categoria Regulatória		Data do registro	22/12/1999
Nome Comercial	CEBRILIN	Registro	100330127	Vencimento do Registro	12/2019
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE PAROXETINA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTIDEPRESSIVOS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 ATVA	1003301270015	COMPRIMIDO SIMPLES	22/12/1999	24 meses

Princípio Ativo CLORIDRATO DE PAROXETINA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- LIBBS FARMACÊUTICA LTDA - 61.230.314/0005-07 - EMBU DAS ARTES - SP - BRASIL

Via de Administração

ORAL

Conservação

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição

Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "B"

Destinação

Comercial

Apresentação fracionada

Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 ATVA	1003301270023	COMPRIMIDO REVESTIDO	22/12/1999	24 meses

Princípio Ativo CLORIDRATO DE PAROXETINA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- LIBBS FARMACÊUTICA LTDA - 61.230.314/0005-07 - EMBU DAS ARTES - SP - BRASIL

Via de Administração

ORAL

Conservação

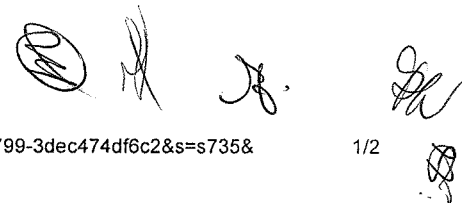
CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição

Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"

Destinação

Comercial



Apresentação fracionada



Não

Voltar

Registro
item 634
011338
9

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: CEBRILIN

Nome da Empresa Detentora do Registro	LIBBS FARMACÊUTICA LTDA	CNPJ	61.230.314/0001-75	Autorização	1.00.033-3
Processo	25000.016726/9231	Categoria Regulatória		Data do registro	22/12/1999
Nome Comercial	CEBRILIN	Registro	100330090	Vencimento do Registro	12/2019
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE PAROXETINA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTIDEPRESSIVOS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	20 MG COM REV CT BL AL/PLAS TRANS X 20 ATIVA	1003300900015	COMPRIMIDO REVESTIDO	22/12/1999	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	30 MG COM REV CT BL AL/PLAS TRANS X 30 ATIVA	1003300900023	COMPRIMIDO REVESTIDO	22/12/1999	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE PAROXETINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> LIBBS FARMACÊUTICA LTDA - 61.230.314/0005-07 - EMBU DAS ARTES - SP - BRASIL



Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	20 MG COM REV CT BL AL/PLAS TRANS X 30 ATIVA	1003300900031	COMPRIMIDO REVESTIDO	22/12/1999	24 meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	20 MG COM REV CT BL AL/PLAS TRANS X 10 ATIVA	1003300900041	COMPRIMIDO REVESTIDO	22/12/1999	24 meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	10 MG COM REV CT BL AL/PLAS TRANS X 30 CANCELADA OU CADUCA	1003300900058	COMPRIMIDO REVESTIDO	22/12/1999	24 meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	30 MG COM REV CT BL AL/PLAS TRANS X 10 ATIVA	1003300900066	COMPRIMIDO SIMPLES	22/12/1999	24 meses
<input type="button" value="Voltar"/>					

*Registro
Item 649*

011339
9

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: NOOTROPIL

Nome da Empresa	SANOFI-AVENTIS	CNPJ	02.685.377/0001-57	Autorização	1.01.300-3
Detentora do Registro	FARMACÊUTICA LTDA				
Processo	25992.006786/72	Categoria Regulatória		Data do registro	31/10/2001
Nome Comercial	NOOTROPIL	Registro	113000307	Vencimento do Registro	08/2021
Princípio Ativo	PIRACETAM			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	NEUROPSICOESTIMULANTES			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	800 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 <small>APILA</small>	1130003070021	COMPRIMIDO REVESTIDO	31/10/2001	24 meses

Princípio Ativo PIRACETAM

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA - 02.685.377/0008-23 - SUZANO - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL I

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	200 MG/ML SOL INJ CX 12 AMP VD AMB X 5 ML <small>AMPOLA</small>	1130003070038	SOLUÇÃO INJETAVEL	31/10/2001	36 meses

Princípio Ativo PIRACETAM

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - AMPOLA DE VIDRO AMBAR
- Secundária - CAIXA COM CAMA PARA AMPOLA

Local de Fabricação

- SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA - 02.685.377/0008-23 - SUZANO - SP - BRASIL

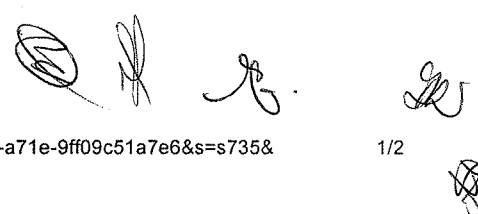
Via de Administração INTRAVENOSA

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não





Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	1200 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 CARTUCHO ABRIL DO CARBONIL	1130003070046	COMPRIMIDO REVESTIDO	31/10/2001	24 meses
Princípio Ativo	PIRACETAM				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none">• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE• Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA				
Local de Fabricação	-				
Via de Administração	ORAL I				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

[Voltar](#)

*Registro
item 767
011340
g*

Consultas Medicamentos Medicamentos

Detalhe do Produto: BRILINTA

Nome da Empresa	ASTRAZENECA DO BRASIL	CNPJ	60.318.797/0001-00	Autorização	1.01.618-1
Detentora do Registro	LTDA				
Processo	25351.745856/2009-90	Categoria Regulatória		Data do registro	27/12/2010
Nome Comercial	BRILINTA	Registro	116180238	Vencimento do Registro	12/2020
Princípio Ativo	ticagrelor			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	90 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10 STIVA	1161802380011	COMPRIMIDO REVESTIDO	27/12/2010	36 meses

Princípio Ativo ticagrelor

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ASTRAZENECA AB (GARTUNAVAGEN) - Gaertunavagen, SE-151 85 - SUÉCIA

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	90 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 STIVA	1161802380021	COMPRIMIDO REVESTIDO	27/12/2010	36 meses

Princípio Ativo ticagrelor

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ASTRAZENECA AB (GARTUNAVAGEN) - Gaertunavagen, SE-151 85 - SUÉCIA

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

(Handwritten signatures and initials)

(Handwritten mark)

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	90 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30	1161802380038	COMPRIMIDO REVESTIDO	27/12/2010	36 meses
Princípio Ativo	ticagrelor				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ASTRAZENECA AB (GARTUNAVAGEN) - Gaertunavagen, SE-151 85 - SUÉCIA 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				



Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	90 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60	1161802380046	COMPRIMIDO REVESTIDO	27/12/2010	36 meses
Princípio Ativo	ticagrelor				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ASTRAZENECA AB (GARTUNAVAGEN) - Gaertunavagen, SE-151 85 - SUÉCIA 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Voltar

Registro
item 771 011341
g

Consultas Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: TOBRADEX

Nome da Empresa	NOVARTIS BIOCIEENCIAS S.A	CNPJ	56.994.502/0001-30	Autorização	1.00.068-5
Processo	25351.659737/2012-91	Categoria Regulatória		Data do registro	28/10/2013
Nome Comercial	TOBRADEX	Registro	100681098	Vencimento do Registro	08/2020
Princípio Ativo	DEXAMETASONA, TOBRAMICINA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	GLICOCORTICOIDES TOPICOS - ASSOCIACAO MEDICAMENTOSA			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	3,0 MG/ML + 1,0 MG/ML SUS OFT CT FR GOT PLAS TRANS X 5 ML <small>ATVA</small>	1006810980015	SUSPENSAO OFTALMICA	28/10/2013	24 meses
Princípio Ativo	TOBRAMICINA DEXAMETASONA				

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - Frasco goteador de plástico transparente Secundária - Cartucho (Cartucho de cartolina)
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Novartis Biociências S.A. - 56.994.502/0017-05 - SÃO PAULO - SP - BRASIL
Via de Administração	OFTÁLMICA
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	3,0 MG/G + 1,0 MG/G POM OFT CT BG AL X 3,5 G <small>ATVA</small>	1006810980023	POMADA OFTALMICA	28/10/2013	24 meses
Princípio Ativo	TOBRAMICINA DEXAMETASONA				

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BISMAGA DE ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA
Local de Fabricação	-
Via de Administração	DÉRMICA (Aplicação Tópica)
Conservação	CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2 E 8°C (REFRIGERADOR)
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Destinação	Comercial

(Handwritten signatures and initials)

Apresentação fracionada

Não

Voltar

Registro
 item 821
 011342
 CG

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: CLOPIXOL

Nome da Empresa Detentora do Registro	LUNDBECK BRASIL LTDA	CNPJ	04.522.600/0001-70	Autorização	1.00.475-0
Processo	25351.204780/2002-86	Categoria Regulatória		Data do registro	23/01/2003
Nome Comercial	CLOPIXOL	Registro	104750045	Vencimento do Registro	01/2023
Princípio Ativo	ACETATO DE ZUCLOPENTIXOL, DECANOATO DE ZUCLOPENTIXOL, DICLORIDRATO DE ZUCLOPENTIXOL			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	NEUROLEPTICOS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1047500450015	COMPRIMIDO REVESTIDO	23/01/2003	24 meses
2	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 50 ATIVA	1047500450023	COMPRIMIDO REVESTIDO	23/01/2003	24 meses
3	25 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1047500450031	COMPRIMIDO REVESTIDO	23/01/2003	24 meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

4	25 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 50 ATIVA	1047500450041	COMPRIMIDO REVESTIDO	23/01/2003	24 meses
---	---	---------------	-------------------------	------------	-------------

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	50 MG/ML SOL INJ ACUPHASE CT AMP VD TRANS X 1 ML ATIVA	1047500450058	SOLUÇÃO INJETAVEL	23/01/2003	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	50 MG/ML SOL INJ ACUPHASE CT AMP VD TRANS X 2 ML ATIVA	1047500450066	SOLUÇÃO INJETAVEL	23/01/2003	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	50 MG/ML SOL INJ ACUPHASE CT 5 AMP VD TRANS X 1 ML ATIVA	1047500450074	SOLUÇÃO INJETAVEL	23/01/2003	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	200 MG/ML SOL INJ IM DEPOT CX AMP VD TRANS X 1 ML ATIVA	1047500450082	SOLUÇÃO INJETAVEL	23/01/2003	36 meses

Princípio Ativo DECANOATO DE ZUCLOPENTIXOL

Complemento
Diferencial da
Apresentação -

Embalagem • Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE
• Secundária - CAIXA COM CAMA PARA AMPOLA

Local de Fabricação • H. LUNDBECK A/S - - DINAMARCA

Via de
Administração INTRAMUSCULAR

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA
ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ

Restrição de
prescrição Venda Sob Receita de Controle Especial

Destinação Comercial

Apresentação Não
fracionada

Voltar



Bula 011344
item 7 9

Florate[®]
(acetato de fluormetolona)

Novartis Biociências S.A.
Suspensão Oftálmica Estéril
1,0 mg/mL

Bula Profissional

③

R

B.

SE
S

FLORATE®SUSPENSÃO

acetato de fluormetolona 1 mg/mL

APRESENTAÇÕES

Suspensão Oftálmica Estérel.

Frasco plástico conta-gotas contendo 5 mL de suspensão oftálmica de acetato de fluormetolona (1,0 mg/mL).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO TÓPICA OCULAR USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL (30 gotas) contém:

1,0 mg de acetato de fluormetolona, ou seja, 0,03 mg de acetato de fluormetolona por gota.

Veículo constituído de: cloreto de sódio, fosfato de sódio monobásico, edetato dissódico, hietelose, tiloxapol, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio, cloreto de benzalcônio como conservante e água purificada q.s.p. 1,0 mL.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

FLORATE® Suspensão Oftálmica é indicado para o tratamento de condições alérgicas e inflamatórias da conjuntiva palpebral e bulbar, córnea e segmento anterior do olho que respondem aos esteroides.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os autores Figus e Fogagnolo publicaram artigo em setembro de 2010 no European Journal of Ophthalmology¹ em que foi comparado a eficácia de vários colírios antialérgicos no alívio dos sinais e sintomas de pacientes com conjuntivite alérgica. Neste estudo multicêntrico, randomizado, comparativo e simples mascarado, 240 pacientes com sinais e sintomas de conjuntivite alérgica foram divididos em oito grupos que receberam respectivamente os seguintes colírios: maleato de clorfeniramina/cromoglicato de sódio, diclofenaco, epinastina, fluormetolona, cetotifeno, levocabastina, nafazolina/antazolina e olopatadina.

Sinais e sintomas de conjuntivite alérgica foram avaliados por um pesquisador mascarado utilizando uma escala de sintomas de 10 pontos no momento da inclusão dos pacientes no estudo, após 1, 2 e 4 semanas de tratamento. O tratamento foi considerado BOM quando houve uma redução de 75% na escala dos sintomas. Ao final do estudo o tratamento foi considerado BOM em 70% dos pacientes do grupo epinastina, cetotifeno e olopatadina e em 75% no grupo fluormetolona. Todos os tratamentos foram bem tolerados, mas o grupo cetotifeno e nafazolina/antazolina produziram mais desconforto ocular após instilação do que os demais tratamentos.

¹Treatment of allergic conjunctivitis: results of a 1-month, single-masked randomized study. Eur J Ophthalmol. 2010 Sep-Oct;20(5):811-8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Os corticosteroides suprimem a resposta inflamatória a agentes estimulantes de natureza mecânica, química ou imunológica. O mecanismo de ação não está totalmente esclarecido. Os corticosteroides causam aumento na pressão intraocular em indivíduos suscetíveis. Em um estudo, FLORATE® Suspensão Oftálmica demonstrou um tempo médio significativamente maior até produzir um aumento na pressão intraocular em relação ao fosfato de dexametasona. Entretanto, o valor final do aumento foi equivalente para ambas as drogas e em uma pequena porcentagem de indivíduos um aumento significativo da pressão intraocular ocorreu dentro de 3 dias.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pessoas com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes. Também é contraindicado nos casos de infecções bacterianas agudas não tratadas, ceratite aguda por herpes simples, varíola, varicela e outras infecções virais da córnea e conjuntiva; doenças micóticas das estruturas oculares; infecções oculares por micobactéria.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- O uso prolongado de corticosteroide tópico oftálmico pode resultar em hipertensão ocular e/ou glaucoma, com lesão no nervo óptico, redução na acuidade visual e defeitos no campo visual, e formação de catarata subcapsular posterior. Nos pacientes sob tratamento prolongado com corticosteroide oftálmico, a pressão intraocular deve ser verificada periodicamente e com frequência. Isto é especialmente importante em pacientes pediátricos, uma vez que o risco de hipertensão ocular induzida por corticosteroide pode ser maior em crianças e pode ocorrer mais cedo do que em adultos. FLORATE® Suspensão Oftálmica não está aprovado para uso em pacientes pediátricos.

- O risco de pressão intraocular aumentada e/ou formação de cataratas induzidas por corticosteroide, é aumentada em pacientes predispostos (por exemplo, diabetes).
- Os efeitos colaterais do corticosteroide sistêmico podem ocorrer após uma terapia de corticosteroide oftálmica contínua intensiva ou prolongada em pacientes predispostos, e pacientes tratados com inibidores de CYP3A4 (por exemplo, ritonavir e cobicistat).
- Os corticosteroides podem reduzir a resistência e ajudar no estabelecimento de bactérias, fungos ou infecções virais e mascarar os sinais clínicos da infecção.
- Deve-se suspeitar de infecção fúngica em pacientes com úlcera de córnea persistente que receberam ou estão recebendo estes medicamentos, e o tratamento com corticosteroides deve ser interrompido se ocorrer infecção fúngica.
- Corticosteroides oftálmicos tópicos podem retardar a cicatrização de feridas da córnea. Os AINEs tópicos também são conhecidos por retardar ou atrasar a cura. O uso concomitante de AINEs e esteroides tópicos pode aumentar o potencial de problemas de cicatrização (vide INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).
- Nas doenças que causam o afinamento da córnea ou esclera, são conhecidos casos de perfuração com o uso de corticosteroides tópicos.
- O uso de lentes de contato não é recomendado durante o tratamento de uma inflamação ocular. FLORATE® Suspensão Oftálmica contém cloreto de benzalcônio que pode causar irritação e sabe-se que altera a coloração das lentes de contato gelatinosas. Evite o contato com lentes de contato gelatinosas. No caso de os pacientes estarem autorizados a usar lentes de contato, eles devem ser instruídos a retirar as lentes de contato antes da aplicação do FLORATE® Suspensão Oftálmica e esperar por pelo menos 15 minutos antes da reinserção.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Visão turva temporária ou outros distúrbios visuais podem afetar a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Se a visão turvar após a instilação, o paciente deve esperar que a visão normalize antes de dirigir ou operar máquinas.

FERTILIDADE, GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

FERTILIDADE

Não existem dados sobre os efeitos de FLORATE® Suspensão Oftálmica sobre a fertilidade masculina ou feminina.

GRAVIDEZ

Não existem, ou existem em quantidade limitada, dados sobre o uso de FLORATE® Suspensão Oftálmica em mulheres grávidas. Estudos em animais com corticosteroides demonstraram toxicidade reprodutiva.

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

LACTAÇÃO

Desconhece-se se a fluormetolona/metabólitos são excretados no leite humano após administração tópica ocular. Os corticosteroides sistêmicos são excretados no leite humano. Um risco para a criança amamentada não pode ser excluído.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de esteroides tópicos e AINEs tópicos podem aumentar o potencial de problemas de cicatrização da córnea.

O co-tratamento com inibidores da CYP3A4, incluindo ritonavir e cobicistat, pode aumentar a exposição sistêmica, resultando em maior risco de efeitos colaterais sistêmicos. A combinação deve ser evitada a menos que o benefício supere o risco aumentado de efeitos colaterais sistêmicos pelos corticosteroides, caso em que os pacientes devem ser monitorados para efeitos colaterais sistêmicos de corticosteroides.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazene o frasco de FLORATE® Suspensão Oftálmica em temperatura ambiente entre 15 e 30°C. A validade do produto é de 24 meses. **Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. Após aberto, válido por 28 dias.**

FLORATE® Suspensão Oftálmica é uma suspensão de coloração branca a quase branca. **Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

TODO O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

AGITAR BEM ANTES DE USAR. EXCLUSIVAMENTE PARA USO TÓPICO. NÃO DEVE SER INJETADO. Para evitar a contaminação, não toque o conta-gotas do frasco. Instilar 1 ou 2 gotas no saco conjuntival do olho afetado 4 vezes por dia. Durante as primeiras 24 a 48 horas a dose pode ser aumentada para 2 gotas a cada 2 horas. Se não ocorrer melhora após duas semanas, consultar o médico. Deve-se tomar cuidado para não interromper o tratamento prematuramente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram identificadas no período pós-comercialização após a administração de FLORATE® Suspensão Oftálmica. As frequências não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis. Dentro de cada classificação de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Classificação de sistema de órgãos	Reações adversas [termo MedDRA (v.15.1)]
Distúrbios oculares	Aumento da pressão intraocular, dor nos olhos, irritação nos olhos, desconforto nos olhos, sensação de corpo estranho nos olhos, visão turva, hiperemia ocular, aumento do lacrimejamento
Distúrbios gastrointestinais	Disgeusia

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/notivisa> ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Uma superdose ocular com FLORATE® Suspensão Oftálmica, não é provável estar associada à toxicidade. Uma ingestão acidental também não é provável estar associada à toxicidade.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.0068.1096

Farm. Resp.: Tatiana Torres Pubill – CRF-SP N° 41.752

Fabricado por:

Novartis Biociências S.A., São Paulo, SP

Registrado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.



VP4
TDOC-0050386 v2.0
CDS 05.03.18

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 10/04/2018.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do diente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/01/2011	027844/11-1	MEDICAMENTO NOVO – Alteração de Texto de Bula	12/01/2011	027844/11-1	MEDICAMENTO NOVO – Alteração de Texto de Bula	12/01/2011	- Todos	VP	1,0 MG/ML SUSP OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
							- Todos	VPS	
16/01/2012	0036690/12-1	MEDICAMENTO NOVO – Aditamento	16/01/2012	0036690/12-1	MEDICAMENTO NOVO – Aditamento	16/01/2012	- Apresentação	VP	1,0 MG/ML SUSP OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
							- Apresentação	VPS	
17/01/2012	0042259/12-2	MEDICAMENTO NOVO – Alteração de Texto de Bula	17/01/2012	0042259/12-2	MEDICAMENTO NOVO – Alteração de Texto de Bula	17/01/2012	- Apresentação - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento	VP	1,0 MG/ML SUSP OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML
							- Apresentação - Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	
17/08/2015	0728416/15-1	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	17/08/2015	0728416/15-1	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	17/08/2015	- Todos	VP1	1,0 MG/ML SUSP OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML
							- Todos	VPS1	
23/10/2017	2136724/17-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	23/10/2017	2136724/17-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	23/10/2017	- Dizeres Legais	VP2	1,0 MG/ML SUSP OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML
							- Dizeres Legais	VPS2	
02/04/2018	0249228/18-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	02/04/2018	0249228/18-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	02/04/2018	- O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP3	1,0 MG/ML SUSP OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML
							- Advertências e Precauções	VPS3	
							- Interações Medicamentosas		

Florate (acetato de fluormetolona) / Suspensão Oftálmica Estérel / 1,0 mg/mL

10/04/2018	0274488/18 -1	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	10/04/2018	0274488/18 -1	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	10/04/2018	- Dizeres Legais	VP4	1,0 MG/ML SUSP OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML
							- Dizeres Legais	VPS4	
05/06/2018		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	05/06/2018		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	05/06/2018	- Como Devo Usar Este Medicamento?	VP5	1,0 MG/ML SUSP OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML
							NA	VPS4	

Florate (acetato de fluormetolona) / Suspensão Oftálmica Estéril / 1,0 mg/mL

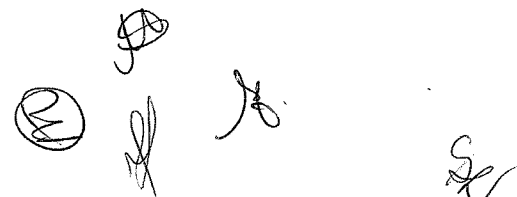
Bula
011347
cg

PROVERA[®]

WYETH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

Comprimidos

10 mg

A collection of handwritten marks and signatures located in the bottom right corner of the page. It includes a circled 'R', a stylized 'S' or 'D' symbol, a signature that appears to be 'H.', and another signature that looks like 'S.J.'.

Wyeth

Provera[®]
acetato de medroxiprogesterona

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Provera[®]

Nome genérico: acetato de medroxiprogesterona

APRESENTAÇÃO

Provera[®] 10 mg em embalagem contendo 14 comprimidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de Provera[®] contém o equivalente a 10 mg de acetato de medroxiprogesterona.

Excipientes: lactose monoidratada, amido de milho, sacarose, óleo mineral, estearato de cálcio e talco.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Provera® (acetato de medroxiprogesterona) é indicado no tratamento de amenorreia secundária, sangramento uterino disfuncional devido ao desequilíbrio hormonal, na ausência de patologias orgânicas, como mioma ou carcinoma uterino; e na terapia hormonal em oposição aos efeitos endometriais do estrogênio em mulheres na menopausa não hysterectomizadas, como complemento à terapia estrogênica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os agentes progestacionais têm sido utilizados para indução de sangramento por privação com sucesso em mulheres com oligomenorreia ou amenorreia secundária. O agente mais utilizado para esse propósito é o acetato de medroxiprogesterona. Tratamentos curtos de acetato de medroxiprogesterona via oral produzem sangramento por privação em 93% das mulheres amenorreicas.¹

Em estudo prospectivo e randomizado, realizado em pacientes com sangramento uterino disfuncional, o acetato de medroxiprogesterona levou a cessação do sangramento em 76% das pacientes, com média de tempo para cessação de sangramento de 3 dias.² Em estudo de revisão, os progestágenos orais, entre eles o acetato de medroxiprogesterona, demonstraram 87% de redução do sangramento uterino disfuncional.³ Em outro estudo em pacientes com sangramento uterino disfuncional, o uso de acetato de medroxiprogesterona 10 mg em duas tomadas diárias demonstrou redução média de perda de sangue de 57,7% após 3 meses de uso.⁴

Na terapia hormonal em oposição aos efeitos endometriais do estrogênio em mulheres menopausadas não hysterectomizadas, como complemento à terapia estrogênica, alguns estudos demonstram a eficácia do acetato de medroxiprogesterona. Woodruff & Pickar, em nome do Grupo de Estudo da Menopausa, demonstraram que pacientes que usaram associação de acetato medroxiprogesterona e estrogênios conjugados tiveram incidência de hiperplasia endometrial significativamente menor que as mulheres tratadas com estrogênios conjugados isoladamente.⁵ Outro estudo, incluindo 596 pacientes menopausadas acompanhadas por 3 anos, demonstrou que a associação de acetato de medroxiprogesterona contínua ou cíclica ao estrogênio conjugado protegeu o endométrio de alterações hiperplásicas em relação à terapia estrogênica isolada.⁶

Referências

1. Battino S, Ben-Ami M, Geslevich Y, Weiner E, Shalev E. Factors associated with withdrawal bleeding after administration of oral dydrogesterone or medroxiprogesterone acetate in women with secondary amenorrhea. *Gynecol Obstet Invest.* 1996;42:113-6.
2. Munro MG, *et al.* Oral medroxiprogesterone acetate and combination oral contraceptives for acute uterine bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006; 108(4):924-9.
3. Matteson KA, *et al.* Non-surgical management of heavy menstrual bleeding: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2013;121(3):632-43.
4. Kriplani A, *et al.* Role of tranexamic acid in management of dysfunctional uterine bleeding in comparison with medroxiprogesterone acetate. *J Obstet Gynaecol* 2006; 26(7):673-8.
5. Woodruff JD, Pickar JH for the Menopause Study Group. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxiprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(5):1213-23.
6. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996; 275(5):370-5

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O acetato de medroxiprogesterona (acetato de 17a-hidroxi-6a-metilprogesterona) é um derivado da progesterona.

Mecanismo de Ação

O acetato de medroxiprogesterona é uma progestina sintética (estruturalmente relacionado ao hormônio progesterona endógeno) que demonstrou possuir várias ações farmacológicas sobre o sistema endócrino:

- Inibição das gonadotrofinas pituitárias (FSH e LH);

- Diminuição dos níveis sanguíneos de ACTH e de hidrocortisona;
- Diminuição da testosterona circulante;
- Diminuição dos níveis de estrogênio circulante (como resultado da inibição de FSH e indução enzimática de redutase hepática, resultando em aumento do clearance de testosterona e consequente redução de conversão de androgênios para estrogênios).

Todas essas ações resultam em um número de efeitos farmacológicos descritos abaixo:

O acetato de medroxiprogesterona administrado oralmente ou parenteralmente em mulheres nas doses recomendadas com estrogênio endógeno adequado, transforma endométrio proliferativo em secretor. Efeitos androgênicos e anabólicos foram percebidos, mas o fármaco é aparentemente destituído de atividade estrogênica significativa, dados disponíveis indicam que isto não ocorre quando a dosagem oral geralmente recomendada é administrada como dose única diária.

Estudos Clínicos

Estudo Women's Health Initiative Study – WHI

O estudo WHI estrogênio equino conjugado (0,625 mg)/acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg) incluiu 16.608 mulheres na pós-menopausa com idades entre 50-79 anos, com útero intacto na fase basal do estudo, para avaliar os riscos e benefícios da terapia combinada comparada com placebo na prevenção de certas doenças crônicas. O objetivo principal foi a incidência de doenças coronárias (infarto do miocárdio não fatal e doença coronária fatal), com câncer de mama invasivo como o principal resultado adverso estudado. O estudo foi interrompido previamente após um acompanhamento médio de 5,2 anos (planejado para 8,5 anos) porque, de acordo com os procedimentos para interrupção, o risco aumentado de câncer de mama e eventos cardiovasculares excederam os benefícios especificados incluídos no “índice global” (vide item 5. Advertências e Precauções – Câncer de Mama).

O tratamento com a associação estrogênio equino conjugado/acetato de medroxiprogesterona relatou uma redução significativa em fraturas osteoporóticas (23%) e totais (24%).

Estudo Million Women Study – (Million Women Study – MWS)

O MWS foi um estudo coorte prospectivo que inscreveu 1.084.110 mulheres no Reino Unido com idades entre 50-64 anos das quais 828.923 com menopausa por tempo definido foram incluídas na análise principal de risco de câncer de mama em relação ao tratamento hormonal. No total, 50% da população do estudo usou tratamento hormonal em algum momento. As pacientes com uso mais frequente de tratamento hormonal no início do estudo relataram o uso de preparações contendo estrogênio isolado (41%) ou associação de estrogênio/progesterona (50%). A duração média do acompanhamento foi de 2,6 anos para análises de incidência de câncer e 4,1 anos para análises de mortalidade (vide item 5. Advertências e Precauções – Câncer de Mama).

Estudo Heart and Estrogen/progestin Replacement – HERS

Estudos HERS e HERS II foram dois estudos prospectivos de prevenção cardíaca secundária, randomizados sobre os efeitos em longo prazo de esquema contínuo oral combinado de estrogênio equino conjugado (0,625 mg)/acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg) em mulheres na pós-menopausa com doença coronária (vide item 5. Advertências e Precauções – Distúrbios Cardiovasculares). 2.763 mulheres na pós-menopausa com idade média de 66,7 anos e com útero intacto foram inscritas neste estudo. A duração média do acompanhamento foi de 4,1 anos para HERS e 2,7 anos adicionais (num total de 6,8 anos) para HERS II (vide item 5. Advertências e Precauções – Distúrbios Cardiovasculares).

Estudo Women's Health Initiative Memory Study – WHIMS

O estudo WHIMS, um subestudo do WHI, incluiu 4.532 mulheres predominantemente saudáveis e na pós-menopausa com idades entre 65 a 79 anos para avaliar os efeitos de estrogênio equino conjugado (0,625 mg)/acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg) ou estrogênio equino conjugado (0,625 mg) isolado sobre a incidência de demência provável comparada com placebo. A duração média do acompanhamento foi de 4,05 anos para estrogênio equino conjugado/acetato de medroxiprogesterona (vide item 5. Advertências e Precauções – Demência).

Propriedades Farmacocinéticas

Wyeth

Absorção: acetato de medroxiprogesterona oral é rapidamente absorvido com concentração máxima obtida entre 2 a 4 horas. A meia-vida de acetato de medroxiprogesterona oral é de aproximadamente 17 horas. Ele é 90% ligado às proteínas e é principalmente excretado na urina.

Efeito dos Alimentos: a administração com alimentos aumenta a biodisponibilidade do acetato de medroxiprogesterona. A dose oral de 10 mg de acetato de medroxiprogesterona, administrado imediatamente antes ou após uma refeição, aumentou a Concentração sérica máxima (Cmax) de acetato de medroxiprogesterona (51 e 77%, respectivamente) e área sob a curva (ASC, 18 e 33%, respectivamente). A meia-vida de acetato de medroxiprogesterona não foi alterada com alimentos.

Distribuição: acetato de medroxiprogesterona é aproximadamente 90% ligado às proteínas, principalmente à albumina; nenhuma ligação de acetato de medroxiprogesterona ocorre com hormônios sexuais ligados à globulina. A não ligação de acetato de medroxiprogesterona modula respostas farmacológicas.

Metabolismo: após doses orais, acetato de medroxiprogesterona é amplamente metabolizado no fígado via anel A e/ou por hidroxilação da cadeia lateral, com conjugação subsequente e eliminação na urina. Pelo menos 16 metabólitos do acetato de medroxiprogesterona foram identificados. Em um estudo programado para avaliar o metabolismo do acetato de medroxiprogesterona, os resultados sugerem que o citocromo P450 3A4 humano está envolvido principalmente no metabolismo total do acetato de medroxiprogesterona nos microsomos do fígado humano.

Eliminação: a maioria dos metabólitos do acetato de medroxiprogesterona é excretada na urina como glicuronídeos conjugados com somente uma pequena quantidade excretada como sulfatos. A dose percentual média excretada durante 24 horas na urina dos pacientes com fígado esteatótico como acetato de medroxiprogesterona intacto após uma dose de 10 mg ou 100 mg foi de 7,3% e 6,4%, respectivamente. A meia-vida de eliminação de acetato de medroxiprogesterona oral é de 12 a 17 horas.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Carcinogênese, Mutagênese e Alterações da Fertilidade

Administração intramuscular em longo-prazo de acetato de medroxiprogesterona mostrou produzir tumores mamários em cães da raça beagle. Não há evidência de efeitos carcinogênicos associados com a administração oral de acetato de medroxiprogesterona em ratos e camundongos. O acetato de medroxiprogesterona não foi mutagênico numa série de ensaios de toxicidade genética *in vitro* ou *in vivo*. O acetato de medroxiprogesterona em altas doses é um fármaco antifertilidade e poder-se-ia esperar que altas doses causassem alterações na fertilidade até a interrupção do tratamento.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Provera[®] é contraindicado nas seguintes condições: presença ou histórico de tromboflebite, distúrbios tromboembólicos e cerebrovasculares. Insuficiência hepática grave. Presença ou suspeita de doença maligna de órgãos genitais. Sangramento vaginal de causa não diagnosticada. Hipersensibilidade conhecida à medroxiprogesterona, ou a qualquer componente da fórmula.

Provera[®] está contraindicado na presença ou suspeita de doença maligna de mama.

Provera[®] é um medicamento classificado na categoria X de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Este medicamento é contraindicado para uso em mulheres grávidas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

No caso de perdas sanguíneas vaginais inesperadas durante o tratamento com Provera[®], aconselha-se investigação diagnóstica.

Provera[®] pode causar algum grau de retenção hídrica, portanto, deve-se ter cautela ao tratar pacientes com condições médicas pré-existentes que possam ser agravadas pelo acúmulo de líquidos.

Pacientes com história de tratamento para depressão devem ser monitoradas cuidadosamente durante o tratamento com Provera®.

Algumas pacientes recebendo acetato de medroxiprogesterona podem apresentar uma diminuição na tolerância à glicose. Portanto, pacientes diabéticas devem ser cuidadosamente observadas durante terapia com Provera®.

Medicamentos contendo estrógenos e progestágenos podem interferir nos resultados de alguns exames laboratoriais. Havendo necessidade de exame histológico endometrial ou endocervical, o patologista (ou laboratório) deve ser informado de que a paciente está sob tratamento com Provera®.

O médico/laboratório deve ser informado de que o uso de Provera® pode diminuir os níveis dos seguintes biomarcadores endócrinos:

- esteroides plasmáticos/urinários (por ex., cortisol, estrogênio, pregnanodiol, progesterona, testosterona);
- gonadotrofinas plasmáticas/urinárias [por ex. hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH)];
- globulina ligada a hormônios sexuais.

Se ocorrer perda completa ou parcial súbita da visão ou no caso de instalação súbita de proptose, diplopia ou enxaqueca, a medicação não deve ser administrada novamente até realização de exame. Se o exame revelar papiledema ou lesões vasculares retinianas, a medicação não deve ser administrada novamente.

Provera® não apresentou associação causal com a indução de distúrbios trombóticos ou tromboembólicos, entretanto, Provera® não é recomendado para pacientes com histórico de tromboembolismo venoso (TEV). É recomendada a descontinuação de Provera® em pacientes que desenvolvem TEV durante a terapia com o mesmo.

Este medicamento pode interromper a menstruação por período prolongado e/ou causar sangramentos intermenstruais severos.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Terapia hormonal em oposição aos efeitos endometriais do estrogênio em mulheres na menopausa não hysterectomizadas, como complemento à terapia estrogênica:

Tratamento de mulheres na menopausa (Tratamento Hormonal)

Outras doses orais de estrogênios conjugados com acetato de medroxiprogesterona e outras associações e formas farmacêuticas de tratamento hormonal não foram estudados no estudo Women's Health Initiative (WHI) (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas – Estudos Clínicos – Estudo Women's Health Initiative) e, na ausência de dados comparáveis, esses riscos deveriam ser considerados similares.

Câncer de Mama

Foi relatado aumento no risco de câncer de mama com o uso oral de estrogênio/progesterona associados por mulheres na pós-menopausa. Resultados de um estudo placebo-controlado randomizado, o estudo WHI, e estudos epidemiológicos demonstraram um risco aumentado de câncer de mama em mulheres em tratamento com estrogênio/progesterona associados para tratamento hormonal por vários anos (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas – Estudos Clínicos). No estudo WHI, estrogênio equino conjugado mais acetato de medroxiprogesterona e em estudos observacionais, o risco excessivo aumentou com a duração do uso (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). Foi relatado aumento de mamografias anormais exigindo mais avaliações com o uso de estrogênio mais progesterona.

Distúrbios Cardiovasculares

Estrogênios com ou sem progesterona não devem ser usados para a prevenção de doenças cardiovasculares. Vários estudos prospectivos randomizados sobre os efeitos em longo prazo (vide item 8. Posologia e Modo de Usar) de um esquema combinado de estrogênio/progesterona em mulheres na pós-menopausa relataram um risco aumentado de doenças cardiovasculares tais como: infarto do miocárdio, doença coronariana, acidente vascular cerebral e tromboembolismo venoso.

Doença Arterial Coronariana

Não há evidência de estudos controlados randomizados de benefícios cardiovasculares com a associação contínua de estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona. Dois grandes estudos clínicos (WHI estrogênio equino conjugado/acetato de medroxiprogesterona e HERS) (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas – Estudos Clínicos), mostraram um possível aumento do risco de morbidade cardiovascular no primeiro ano de uso e nenhum benefício total.

No estudo WHI, estrogênio equino conjugado/acetato de medroxiprogesterona, risco aumentado de eventos coronarianos (definido como infarto do miocárdio não fatal e doença coronariana fatal) foi observado em mulheres recebendo estrogênio equino conjugado/acetato de medroxiprogesterona comparado a mulheres recebendo placebo (37 vs. 30 por 10.000 pessoas/ano). O aumento no risco de tromboembolismo venoso foi observado no 1º ano e persistiu no período de observação (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Acidente Vascular Cerebral

No estudo WHI, utilizando-se tratamento com estrogênio equino conjugado/acetato de medroxiprogesterona, foi observado risco aumentado de acidente vascular cerebral (AVC) em mulheres recebendo estrogênio equino conjugado/acetato de medroxiprogesterona comparado a mulheres recebendo placebo (29 vs. 21 por 10.000 pessoas/ano). O aumento do risco foi observado no 1º ano e persistiu durante o período de observação (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Tromboembolismo venoso/Embolia pulmonar

O tratamento hormonal está associado a um risco relativamente maior de desenvolver tromboembolismo venoso, por exemplo, trombose venosa profunda e embolia pulmonar. No estudo WHI estrogênio equino conjugado/acetato de medroxiprogesterona, foi observada uma frequência 2 vezes maior de tromboembolismo venoso, incluindo trombose venosa profunda e embolia pulmonar em mulheres recebendo estrogênio equino conjugado/acetato de medroxiprogesterona comparado a mulheres recebendo placebo. O aumento no risco foi observado no 1º ano e persistiu durante o período de observação (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Demência

O estudo Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), um estudo auxiliar do WHI (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas – Estudos Clínicos), estrogênio equino conjugado/acetato de medroxiprogesterona em associação relatou aumento no risco de provável demência em mulheres na pós-menopausa de 65 anos ou mais. Em adição, a terapia com estrogênio equino conjugado/acetato de medroxiprogesterona não preveniu a insuficiência cognitiva leve nestas mulheres. Não é recomendado o uso de tratamento hormonal para prevenir demência ou insuficiência cognitiva leve em mulheres com 65 anos de idade ou mais.

Câncer ovariano

O uso de produtos com estrogênio isolado ou com estrogênio mais progesterona em mulheres na pós-menopausa por 5 anos ou mais, foi associado com aumento no risco de câncer ovariano em alguns estudos epidemiológicos. Mulheres que utilizaram anteriormente produtos com estrogênio isolado ou com estrogênio mais progesterona não demonstraram aumento no risco de câncer ovariano. Outros estudos não demonstraram uma significativa associação. O estudo WHI, que utilizou estrogênio equino conjugado/acetato de medroxiprogesterona, reportou que o estrogênio mais a progesterona aumentaram o risco de câncer ovariano, mas este risco não foi estatisticamente significativo. Em outro estudo, as mulheres que usam a terapia de reposição hormonal demonstram aumento no risco do câncer ovariano fatal.

Histórico médico e exames físicos recomendados

Um histórico médico e familiar completo deveriam ser realizados antes do início de qualquer tratamento hormonal. Deveriam ser incluídos nos exames físicos periódicos e pré-tratamentos: aferição da pressão arterial, exame das mamas, abdômen e órgãos pélvicos, incluindo citologia cervical.

Uso em Crianças

Não se recomenda o uso de Provera® antes da menarca. .

Uso durante a Gravidez

Provera® é contraindicado durante a gravidez.

Alguns relatos sugerem uma associação entre exposição intrauterina a fármacos progestacionais durante o primeiro trimestre de gravidez e anormalidades genitais em fetos.

Se a paciente engravidar enquanto estiver utilizando o medicamento, ela deve ser informada do risco potencial para o feto.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Uso durante a Lactação

O acetato de medroxiprogesterona e seus metabólitos são excretados no leite materno. Não há evidência sugerindo que esse fato determine qualquer dano ao lactente.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

Os efeitos de Provera® na habilidade de dirigir e operar máquinas não foram sistematicamente avaliados.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração concomitante de aminoglutetimida com altas doses de Provera® pode diminuir significativamente os níveis séricos de acetato de medroxiprogesterona. As pacientes que usam altas doses de Provera® devem ser alertadas para a possibilidade de redução da eficácia com o uso de aminoglutetimida.

O acetato de medroxiprogesterona é metabolizado *in vitro* primariamente por hidroxilação via CYP3A4. Estudos específicos de interação entre medicamentos avaliando os efeitos clínicos com indutores ou inibidores de CYP3A4 em acetato de medroxiprogesterona não foram conduzidos e, portanto, os efeitos clínicos dos inibidores ou indutores de CYP3A4 são desconhecidos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Provera® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e pode ser utilizado por 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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: comprimidos redondos, convexos, brancos, sulcados de um lado e gravados com "UPJOHN 50" do outro lado.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O uso combinado de estrogênio/progesterona no tratamento de mulheres na pós-menopausa deve se limitar à menor dose eficaz e na menor duração consistente com as metas do tratamento e os riscos individuais para cada paciente e deve ser periodicamente avaliado (vide item 5. Advertências e Precauções).

São recomendadas avaliações periódicas com frequência e natureza adaptadas para cada paciente (vide item 5. Advertências e Precauções).

Não é recomendado administrar progesterona a uma paciente sem o útero intacto, a menos que haja um diagnóstico prévio de endometriose.

Tratamento de amenorreia secundária

Recomenda-se a administração de Provera® por 5 a 10 dias, por 3 ciclos consecutivos. Em pacientes com hipotrofia do endométrio, estrógenos devem ser utilizados concomitantemente à terapia com Provera®.

Sangramento uterino disfuncional devido ao desequilíbrio hormonal, na ausência de patologias orgânicas
Provera® pode ser administrado por 5 a 10 dias, por 2 a 3 ciclos e então a terapia deve ser descontinuada para se verificar se o sangramento regrediu. Se o sangramento provém de um endométrio pouco proliferativo, estrógenos devem ser utilizados concomitantemente à terapia com Provera®.

Terapia hormonal em oposição aos efeitos endometriais do estrogênio em mulheres na menopausa não hysterectomizadas, como complemento à terapia estrogênica

Para mulheres recebendo 0,625 mg de estrógenos conjugados ou dose equivalente diárias de qualquer outro estrógeno, Provera® pode ser administrado de acordo com o seguinte esquema posológico:

Administração sequencial: administrar doses diárias Provera® por 10 a 14 dias consecutivos, a cada 28 dias ou a cada ciclo mensal.

Uso em pacientes com Insuficiência Hepática

Não foram realizados estudos clínicos para avaliar o efeito farmacocinético de Provera® em pacientes com doença hepática. Contudo, Provera® é quase exclusivamente eliminado pelo metabolismo hepático e os hormônios esteroides podem ser pouco metabolizados em pacientes com insuficiência hepática severa (vide item 4. Contraindicações).

Uso em pacientes com Insuficiência Renal

Não foram realizados estudos clínicos para avaliar o efeito farmacocinético de Provera® em pacientes com doença renal. Contudo, sendo que Provera® é quase exclusivamente eliminado pelo metabolismo hepático, não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal.

Dose Omitida

Caso a paciente se esqueça de tomar Provera® no horário estabelecido, deve tomá-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e tomar a próxima. Neste caso, a paciente não deve tomar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A tabela abaixo fornece uma lista de reações adversas a medicamentos com frequência baseada em todos os dados de causalidade de estudos clínicos Fase 3 que avaliaram a eficácia e segurança do acetato de medroxiprogesterona em ginecologia. As reações adversas a medicamentos relatadas mais frequentemente (>5%) foram sangramento uterino disfuncional (19%), cefaleia (12%) e náusea (10%).

Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1000 a <1/100	Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sistema imune		Hipersensibilidade ao medicamento		Reação anafilática, reação anafilactoide, angioedema
Distúrbios endócrinos				Anovulação prolongada
Distúrbios psiquiátricos		Depressão, insônia, nervosismo		
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Tontura		Sonolência
Distúrbios vasculares				Embolismo e trombose
Distúrbios gastrointestinais	Náusea			
Distúrbios Hepatobiliares				Icterícia /icterícia colestática
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		Alopecia, acne, urticária, prurido	Hirsutismo	Lipodistrofia adquirida*, rash

Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1000 a <1/100	Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sistema reprodutivo e mama	Sangramento uterino disfuncional (irregular, aumento, redução, spotting)	Corrimento cervical, dor na mama, sensibilidade na mama	Galactorreia	Amenorreia, erosão de colo uterino
Distúrbios gerais e condições no local de administração		Pirexia, fadiga,	Edema, retenção de líquidos	
Investigacionais		Aumento de peso		Diminuição da tolerância à glicose, perda de peso
* Reação adversa ao medicamento identificada pós-comercialização				

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

Doses orais de até 3 g/dia foram bem toleradas. O tratamento para superdose é sintomático e de suporte.

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

Wyeth

011352
eg

III – DIZERES LEGAIS

MS - 1.2110.0400

Farmacêutica Responsável: Edina S. M. Nakamura – CRF-SP nº 9258

Registrado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Alexandre Dumas, 1.860

CEP 04717-904 - São Paulo – SP

CNPJ nº 61.072.393/0001-33

Fabricado e Embalado por:

Pfizer Italia S.r.L.

Ascoli Piceno - Itália

Importado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32.501, km 32,5

CEP 06696-000 - Itapevi – SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

PRVCOM_10

S@C
08000-160625

A Wyeth e uma empresa do Grupo



Wyeth®



Handwritten signatures and marks at the bottom right of the page.

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N°. do expediente	Assunto	Data do expediente	N°. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/10/2017		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/02/17	0283437/17-1	1438 – MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	17/07/2017	<ul style="list-style-type: none"> 4. CONTRAINDICAÇÕES (Apenas bula profissional de saúde) DIZERES LEGAIS 	VP/VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 14
15/04/2016	1562328/16-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/02/16	1249762/16-2	Alteração da AFE/AE por modificação na extensão do CNPJ DA MATRIZ, exclusivamente em virtude do Ato Declaratório Executivo nº 34/2007 da Receita Federal do Brasil	04/04/2016	<ul style="list-style-type: none"> DIZERES LEGAIS 	VP/VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 14
22/12/2015	1110226/15-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/12/2015	1110226/15-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> QUANDO NÃO DEVO USAR ESSE MEDICAMENTO? O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 	VP/VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 14

Wyeth

Grupo Pfizer

							<ul style="list-style-type: none"> • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • CONTRAINDICAÇÕES • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS 		
23/10/2015	0935765/15-3	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/10/2015	0935765/15-3	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • REAÇÕES ADVERSAS 	VP/VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 14
06/07/2015	0596088/15-6	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/01/2013	0015906/13-9	MEDICAMENTO NOVO – Ampliação de Prazo de Validade	10/11/2014	<ul style="list-style-type: none"> • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • DIZERES LEGAIS 	VP/VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 14
23/04/2015	0352292/15-0	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/01/2013	0015906/13-9	MEDICAMENTO NOVO – Ampliação de Prazo de Validade	10/11/2014	<ul style="list-style-type: none"> • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • POSOLOGIA E MODO DE USAR 	VP/VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 14
15/09/2014	0765298/14-4	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/09/2014	0765298/14-4	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> • IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO • COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? • QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • O QUE DEVO SABER ANTES DE 	VP/VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 14

PRVCOM_10

Wyeth

Grupo 

							<p>USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <ul style="list-style-type: none">• ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?• COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?• CONTRAINDICAÇÕES• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO• POSOLOGIA E MODO DE USAR• DIZERES LEGAIS		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Bula
item 11

011354
9

acetato de prednisolona

Novartis Biociências S.A.
Suspensão Oftálmica Estéril
10 mg/mL

Bula Profissional

[Handwritten signatures and marks]

acetato de prednisolona
Medicamento Genérico – Lei nº 9.787 de 1999

APRESENTAÇÕES

acetato de prednisolona 10mg/mL de suspensão oftálmica estéril de acetato de prednisolona – embalagem contendo 5mL.

VIA TÓPICA OCULAR USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL (28 gotas) contém: 10 mg de acetato de prednisolona (0,36 mg/gota).
Veículo: fosfato de sódio dibásico anidro, polissorbato 80, edetato dissódico, glicerol, hipromelose, ácido cítrico monoidratado e/ou hidróxido de sódio, cloreto de benzalcônio como conservante e água purificada q.s.p.1,0 mL.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O acetato de prednisolona é indicado para o tratamento das inflamações da conjuntiva bulbar e palpebral e das inflamações da córnea e segmento anterior do globo, suscetíveis a esteroides.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo controlado duplo cego de seis semanas com 103 pacientes, os resultados indicaram que a prednisolona foi o tratamento mais eficaz na redução dos sinais clínicos de inflamação e sintomas dos pacientes. Também foi o tratamento mais tolerado.¹

¹Smerdon DL, Hung SO, & Akingbehin T: Double-blind controlled trial to compare anti-inflammatory effects of tolmetin 2%, prednisolone 0.5%, and placebo in post-cataract extraction eyes. Br J Ophthalmol 1986; 70:761-763.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

O acetato de prednisolona contém o acetato de prednisolona, glicocorticoide sintético, que apresenta 3 a 5 vezes a potência anti-inflamatória da hidrocortisona. Os glicocorticoides inibem o edema, a deposição da fibrina, a dilatação capilar e a migração fagocítica da resposta inflamatória aguda, bem como a proliferação capilar, depósito de colágeno e formação de cicatriz.

Farmacocinética

Após uma dose única tópica ocular de 30 µL de suspensão de acetato de prednisolona a 1% em olhos de coelhos, o acetato de prednisolona foi rapidamente absorvido no humor aquoso, humor vítreo e plasma, com concentrações do humor aquoso de pico (C_{max}) ocorrendo dentro de 1 hora. No humor aquoso e humor vítreo, o acetato de prednisolona foi extensivamente convertido em prednisolona e no plasma em prednisolona e prednisona. As concentrações de prednisolona no humor vítreo foram muito menores do que aquelas em humor aquoso.

Houve uma absorção mínima no olho contralateral (não medicado) após a administração da suspensão de 1% de acetato de prednisolona.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O acetato de prednisolona é contraindicado para pacientes que apresentam alergia a qualquer um dos componentes da sua fórmula.

O acetato de prednisolona é contraindicado em doenças virais da córnea e conjuntiva, como herpes simplex superficial (ou epitelial), ceratite (dendrítica), varíola, varicela, doenças fúngicas do olho, e infecções causadas por micobactérias como a tuberculose ocular.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Soluções/suspensões oculares contendo corticosteroides não devem ser usadas por mais de 10 dias exceto se monitorado

VPS3 = acetato_de_prednisolona_Bula_Profissional

por oftalmologista. O uso prolongado de corticosteroides tópicos pode provocar o aumento da pressão intraocular em certos pacientes, o que pode ocasionar dano ao nervo óptico e falhas no campo visual. É aconselhável a monitorização frequente da pressão intraocular.

O uso prolongado de corticosteroides também pode resultar na formação de catarata subcapsular posterior.

Nas doenças que causam afinamento de córnea, podem ocorrer perfurações com o uso de esteroides tópicos.

Nas doenças que causam afinamento de córnea, podem ocorrer perfurações com o uso de esteroides tópicos. Infecções agudas oculares não tratadas podem ser mascaradas ou ter sua atividade aumentada pela presença do medicamento esteroide.

O uso prolongado pode também suprimir a resposta imune do hospedeiro e, portanto, aumentar o risco de uma infecção ocular secundária. O uso de esteroides intraoculares pode exacerbar a gravidade de muitas infecções virais do olho (incluindo herpes simplex). O uso de medicação esteroide em presença de herpes simplex requer precaução e deve ser acompanhado de frequentes exames com microscópio com lâmpada de fenda.

Como tem sido relatado o aparecimento de infecções fúngicas com o uso prolongado de esteroides tópicos, deve-se suspeitar de invasões fúngicas em qualquer ulceração da córnea, quando o esteroide foi usado ou está em uso. A cultura de fungos deve ser realizada quando apropriado.

O uso de esteroides após cirurgia de catarata pode retardar a cicatrização e aumentar a incidência de sangramento.

Deve ser considerada a possibilidade de supressão da adrenal com o uso prolongado e frequente de altas doses de esteroides tópicos, especialmente em recém-nascidos e crianças.

Gravidez e Lactação

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: C

Não há estudos adequados, bem controlados em mulheres grávidas, portanto este produto deve ser usado com cautela durante a gravidez e somente se o potencial de benefícios superar o possível risco para o feto.

Anormalidades no desenvolvimento fetal tem sido associado com a administração de corticosteroides em animais.

Lactação

Não se sabe se a administração tópica de acetato de prednisolona pode resultar em absorção sistêmica e ser excretada no leite humano. Portanto não é recomendado o uso desse produto em mulheres que estejam amamentando. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Pacientes pediátricos

Produto de uso exclusivo em adultos. O uso em crianças representa risco à saúde.

Não há estudos adequados, bem controlados em pacientes pediátricos.

Pacientes idosos

Não existem restrições de uso em pacientes idosos. A posologia é a mesma que a recomendada para as outras faixas etárias.

Pacientes que utilizam lentes de contato

O acetato de prednisolona não deve ser aplicado durante o uso de lentes de contato gelatinosas ou hidrofílicas, pois o cloreto de benzalcônio presente na fórmula pode ser absorvido pelas lentes. Por este motivo, os pacientes devem ser instruídos a retirar as lentes antes da aplicação do colírio e aguardar pelo menos 15 minutos para recolocá-las após a administração de acetato de prednisolona.

Interferência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Assim como qualquer tratamento tópico ocular, caso ocorra borramento da visão após a instilação, o paciente deve aguardar que a visão retorne ao normal antes de dirigir veículos ou operar máquinas.

Distúrbios visuais

Distúrbios visuais podem ocorrer sob uso sistêmico ou tópico de corticosteroides. Se o paciente apresentar sintomas como visão borrada ou outros distúrbios visuais, considere avaliar possíveis causas que podem incluir catarata, glaucoma ou doenças raras, como corioretinopatia central serosa (CSCR) que podem ser reportadas após o uso de corticosteroides sistêmico e tópico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Embora espera-se que a exposição sistêmica com administração tópica oftálmica de corticosteroide seja baixa, tratamentos concomitantes com inibidores de CYP3A4 podem aumentar o risco de efeitos adversos sistêmicos relacionados ao corticosteroide.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O acetato de prednisolona deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C). Manter o frasco na posição vertical. O produto é válido por 24 meses.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. Após aberto, válido por 28 dias.

O acetato de prednisolona é uma suspensão oftálmica estéril branca, microfina e densa. **Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

TODO O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A suspensão já vem pronta para uso. **Agite bem o frasco antes de usar.** Este medicamento é de uso tópico ocular. Pacientes devem ser instruídos a não encostar a ponta do frasco nos olhos, nos dedos e em outra superfície qualquer, para evitar a contaminação do frasco e do colírio. O uso do frasco por mais de uma pessoa pode espalhar a infecção.

A dose usual é de 1 a 2 gota(s) aplicada(s) no(s) olho(s) afetado(s), duas a quatro vezes por dia. Durante as 24 a 48 horas iniciais, a posologia pode ser aumentada para 2 gotas a cada hora. Deve ser tomado cuidado a fim de não descontinuar prematuramente o tratamento. O uso do produto não deve ser interrompido abruptamente, mas a dose deve ser reduzida gradualmente, conforme orientação médica.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como acontece com qualquer medicamento, podem ocorrer reações indesejáveis com a aplicação de acetato de prednisolona suspensão oftálmica. As reações adversas oculares mais comuns com acetato de prednisolona foram: aumento da pressão intraocular, catarata subcapsular, perfuração da córnea ou esclera, infecção ocular (incluindo infecções bacterianas, fúngicas e virais), irritação ocular, dor ocular, sensação de corpo estranho, visão borrada, distúrbios visuais, miíase.

Também ocorreram reações adversas não relacionadas as oculares, como hipersensibilidade, urticária, dor de cabeça, prurido na pele, rash cutâneo e disgeusia.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/notivisa>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em geral, superdoses não provocam problemas agudos. Se acidentalmente for ingerido, deve-se beber bastante líquido para diluir e procurar orientação médica.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS- 1.0068.1091

Farm. Resp.: Tatiana Torres Pubill – CRF-SP N° 41.752

Fabricado por:

Novartis Biociências S.A., São Paulo, SP

Registrado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90

São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

VPS3 = acetato_de_prednisolona_Bula_Profissional

011356
cg



VP3

[Handwritten signatures and marks]

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/10/2017	2095974/17-5	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	09/10/2017	2095974/17-5	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	09/10/2017	- Dizeres Legais	VP1	10,0 MG/ML SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5,0 ML
							- Dizeres Legais	VPS1	
13/07/18	0562180/18-1	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	13/07/18	0562180/18-1	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	13/07/18	- Apresentação (editorial) - Composição (editorial) - Dizeres Legais	VP2	10,0 MG/ML SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5,0 ML
							- Apresentação (editorial) - Composição (editorial) - Dizeres Legais	VPS2	
27/07/18	NA	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	27/07/18	NA	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	27/07/18	NA	VP2	10,0 MG/ML SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5,0 ML
							- Identificação do medicamento (Adequação a RDC 47/09)	VPS3	

acetato de prednisolona / Suspensão Oftálmica Estéril / 10 mg/mL

Bula
item 27

011357

19

**Zydus
Nikkho**

Transamin

**Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda.
Comprimidos
250 mg**

[Handwritten signatures and marks]

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TRANSAMIN®
ácido tranexâmico

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 250 mg.
Embalagem contendo 12 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

ácido tranexâmico 250 mg.
excipiente (*) q.s.p.1 comprimido.

(*) excipientes: fosfato de cálcio, amido, álcool polivinílico e estearato de magnésio.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Transamin® é destinado ao controle e profilaxia de hemorragias provocadas por hiperfibrinólise e ligadas a várias áreas, como cirurgias cardíacas, ortopédicas, ginecológicas, obstétricas, otorrinolaringológicas, odontológicas, urológicas e neurológicas; em pacientes hemofílicos e nas hemorragias digestivas e das vias aéreas. E, também, para o tratamento do angioedema hereditário.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Hemorragia digestiva: Metanálise de estudos com o ácido tranexâmico em pacientes com hemorragia digestiva alta demonstrou que ele está associado, quando comparado a placebo, a reduções de 20 a 30% da taxa de recidiva do sangramento; 30 a 40% da necessidade de cirurgias e 40% da taxa de mortalidade.

Cirurgias/procedimentos odontológicos: Em pacientes hemofílicos, o tratamento com 1g de ácido tranexâmico pela via oral, três vezes ao dia, por cinco dias, a partir de duas horas antes da extração dentária, resultou em uma perda sanguínea média, após o procedimento, de 61,2ml, comparados a 84,1ml com o

Zydus Nikkho

placebo. E a necessidade de reposição de fatores de coagulação ocorreu em 14,3% dos pacientes que receberam o ácido tranexâmico, enquanto que, no grupo placebo, foi necessária em 78,6% dos pacientes.

Urologia: Estudo com 100 pacientes prostatectomizados por ressecção transuretral demonstrou que, em avaliação nas quatro semanas de pós-operatório, a incidência de hemorragia foi de 24% no grupo tratado com 1g de ácido tranexâmico pela via oral, três vezes ao dia, e 56% no grupo placebo.

Ginecologia/obstetrícia: Comparado com placebo, a utilização de 2 a 4,5g/dia de ácido tranexâmico pela via oral, divididos em três doses ao dia, por quatro a sete dias/ciclo, reduziu a perda sanguínea menstrual em 34 a 59%, em mulheres com menorragia. Em pacientes submetidas à conização cervical e que utilizaram 1,5g de ácido tranexâmico pela via oral, três vezes ao dia, por 12 dias, após a cirurgia foi observada uma redução de 71% do sangramento, quando comparadas ao grupo placebo. Em doze gestantes que apresentaram sangramento vaginal na segunda metade da gestação e utilizaram 1g de ácido tranexâmico pela via oral, três vezes ao dia, por sete dias, houve completa remissão do sangramento e gestações a termo, com 8 partos eutócicos e 4 cesáreos.

Oftalmologia: Estudos demonstraram que 1g de ácido tranexâmico pela via oral, três vezes ao dia, por cinco dias, significativamente reduziu o sangramento, no hífen pós-traumático.

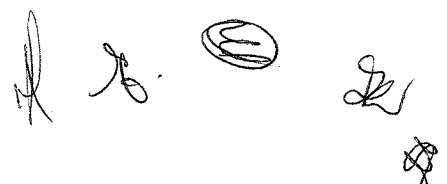
Angioedema hereditário: Estudos demonstraram que a utilização de 1,5g de ácido tranexâmico pela via oral, três vezes ao dia, reduz a frequência e intensidade dos sintomas e que melhores resultados são observados quando o tratamento é iniciado o mais precocemente possível.

Referências Bibliográficas: Dunn, C.J. e Goa, K.L. – Tranexamic Acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs*; 57(6): 1005-1032, 1999. Wellington, K. e Wagstaff, A.J. – Tranexamic Acid: A review of its use in the management of menorragia. *Drugs*; 63(13): 1417-1433, 2003. Daiichi Pharmaceutical Co. Ltd. – Monograph of Tranexemic Acid. Adis International Ltd. Ed., Osaka, 2001.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O efeito antifibrinolítico do ácido tranexâmico é devido à formação, reversível, do complexo ácido tranexâmico - plasminogênio. Embora os demais sítios de ligação da lisina, no plasminogênio, tenham baixa afinidade [constante de dissociação (K_d) = 750 $\mu\text{mol/L}$], pelo menos um apresenta alta afinidade com o ácido tranexâmico [K_d = 1,1 $\mu\text{mol/L}$]. Assim, devido à sua ligação preferencial, o ácido tranexâmico ocupará os sítios de ligação da lisina, antes que ocorra a interação do plasminogênio e da cadeia pesada de plasmina com os monômeros de fibrina. Este processo retarda a fibrinólise, já que, embora a plasmina esteja presente, encontra-se bloqueada pelo ácido tranexâmico e incapaz de promover a lise da fibrina, preservando o coágulo.



Pelo exposto, observa-se que o ácido tranexâmico atua em etapa posterior àquelas envolvidas na cascata de coagulação, não interferindo na mesma ou nos demais parâmetros da coagulação, tais como contagem de plaquetas, tempo de protrombina e tempo parcial de tromboplastina.

O angioedema hereditário, patologia genética autossômica dominante, é caracterizado pela deficiência do inibidor da C1 – esterase. Na ausência do C1-inibidor, a via clássica do Sistema Complemento é prematura ou inapropriadamente ativada. Assim, imunocomplexos ativam, incessantemente, o componente C1, convertendo-o em C1-esterase, que atuará em seus substratos C4 e C2. O novo complexo formado, C2-4, leva à liberação de substâncias anafilactóides e peptídeos vasoativos, determinando alterações da permeabilidade vascular e edema maciço.

Estudos demonstraram que o ácido tranexâmico, quando ligado à plasmina, promove uma facilitação para a inativação da plasmina pela α 2-antiplasmina. Embora, ainda, por mecanismo não muito bem elucidado, parece que a ação do ácido tranexâmico depende desta ação antiplasminica, a qual reduziria a liberação de substâncias vasoativas. Entretanto, o ácido tranexâmico pode, também, agir sobre outras enzimas, exercendo uma ação antiprotease direta.

Farmacocinética

Estudos clínicos realizados com o ácido tranexâmico, administrado pela via oral, demonstraram que sua rápida absorção não é afetada pela presença de alimentos no trato gastrointestinal. Após a ingestão de 2 g de ácido tranexâmico, em dose única, pela via oral, a concentração plasmática máxima (C_{máx}) foi atingida em, aproximadamente, 3 horas e os valores médios variaram de 14,4 mg/L a 14,8 mg/L, na presença e ausência de alimentos, respectivamente.

A biodisponibilidade é de 34%; a meia-vida plasmática é de, aproximadamente, 2 horas e os níveis terapêuticos são mantidos por 6 a 8 horas.

Nas concentrações plasmáticas terapêuticas (5 a 10 mg/L), é amplamente distribuído no organismo e apenas 3% encontram-se ligados a proteínas, sendo em quase totalidade ao plasminogênio.

A principal via de excreção do ácido tranexâmico é renal. Após a administração de 250 ou 500 mg, por via oral, aproximadamente 95% da dose são eliminados, *in natura*, pela urina, em 24 h. O *clearance* plasmático é de, aproximadamente, 7 L/h.

O ácido tranexâmico atravessa a barreira hematoencefálica e foi localizado, também, no líquido e em membranas sinoviais.

O ácido tranexâmico atravessa a barreira placentária e foi observado em concentração significativa no sangue do cordão umbilical. Entretanto, não há relatos da significância clínica deste achado sobre o feto. A excreção no leite é baixa, representando apenas 1% da concentração plasmática, e sem consequências para o lactente.

Zydus Nikkho

O ácido tranexâmico foi encontrado na saliva, após a administração, pela via oral, de 1 g, em dose única. Entretanto, maior concentração na saliva (200 mg/L) foi obtida 30 minutos após bochechos com uma solução a 5%, durante 2 minutos, embora, nestas condições, a concentração plasmática tenha sido de, apenas, 2 mg/L..

4. CONTRAINDICAÇÕES

Transamin® é contraindicado em portadores de coagulação intravascular ativa, vasculopatia oclusiva aguda e em pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

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

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

5. PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

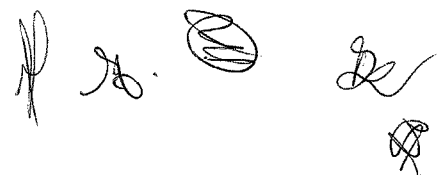
Gerais: Pacientes com histórico de tromboembolismo, ou com fatores predisponentes para tal, devem ser cuidadosamente acompanhados. Não se recomenda a utilização deste medicamento em hemorragias secundárias à coagulação intravascular disseminada, a menos que, confirmadamente, sejam por distúrbios do sistema fibrinolítico. Nestes casos e sob estrita supervisão, pode ser necessária a utilização concomitante de anticoagulantes. O ácido tranexâmico inibe a lise de coágulos, inclusive daqueles intravasculares. Portanto, pacientes apresentando hematúria devem ser cuidadosamente acompanhados, devido ao risco de obstrução renal e das vias urinárias pelos coágulos. Pacientes que necessitem utilizar o ácido tranexâmico por longos períodos, como os portadores de angioedema hereditário, devem ser periodicamente avaliados e em caso de dificuldade para identificação das cores, o medicamento deve ser descontinuado (*vide item Reações Adversas*).

Insuficiência Renal: A excreção do ácido tranexâmico é renal. Portanto, na insuficiência renal, as doses devem ser ajustadas (*vide item Posologia*) e o tratamento deve ser sob estrita supervisão.

Idosos: Não há advertências ou recomendações especiais, sobre a utilização deste medicamento em idosos.

Gestantes: Estudos experimentais não demonstraram efeitos teratogênicos, mutagênicos ou sobre a fertilidade, com a utilização do ácido tranexâmico. Entretanto, o ácido tranexâmico atravessa a barreira placentária e a experiência clínica com sua utilização em gestantes é limitada. Portanto, este medicamento deve ser utilizado na gestação com cautela e sob estrita supervisão. Não se recomenda sua utilização no primeiro trimestre da gestação. **Categoria de risco na gravidez: B**

Lactantes: Apenas 1% da concentração plasmática do ácido tranexâmico é excretada no leite materno e, em doses terapêuticas, são improváveis efeitos sobre o lactente. Mesmo assim, durante a lactação, este medicamento deve ser utilizado sob orientação.



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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Por via oral, até o momento, não foram descritos casos de interação com outros medicamentos.

O ácido tranexâmico pode ser utilizado durante a heparinoterapia.

Não foram observadas alterações nos resultados de exames laboratoriais com a utilização do ácido tranexâmico.

A farmacocinética do ácido tranexâmico não se modifica na presença de alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Transamin® deve ser guardado na sua embalagem original, ao abrigo do calor excessivo (temperatura entre 15° e 30°C), umidade e luz solar direta. Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de 24 (vinte e quatro) meses, a partir da data de fabricação.

Número do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide embalagem externa.

Não use medicamento com prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Transamin® é um comprimido circular, inodoro, de cor branca e com linha de fratura em um dos lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo o medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose de **Transamin®** deve ser ajustada individualmente por paciente. As doses recomendadas devem ser interpretadas como uma diretriz inicial.

Zydeus Nikkho

Adultos:

Fibrinólise local: O tratamento pode ser iniciado com **Transamin**[®] injetável. Entretanto, se o tratamento continuar por mais de 3 dias ou em casos de menor gravidade, recomenda-se o uso da apresentação oral e a dose recomendada é de 15 a 25 mg/kg, isto é, 2 a 3 comprimidos, duas a três vezes ao dia.

Crianças:

De acordo com o peso corporal: 10 mg/kg/dose, duas a três vezes ao dia.

Insuficiência Renal:

Em pacientes com insuficiência renal, a dose deve ser corrigida de acordo com a seguinte tabela:

creatinina sérica	dose oral	freqüência
120 a 150 micromol/L	25 mg/kg	2 vezes ao dia
250 a 500 micromol/L	25 mg/kg	1 vez ao dia
> 500 micromol/L	12,5 mg/kg	1 vez ao dia

Algumas Indicações e Doses Recomendadas para Adultos:

Prostatectomia: Em pacientes com alto risco para hemorragia, a profilaxia e o tratamento devem ser iniciados no pré-operatório, com **Transamin**[®] injetável, seguido de 2 comprimidos, três a quatro vezes ao dia, até que a hematúria macroscópica desapareça.

Menorragia: 2 a 3 comprimidos, três a quatro vezes ao dia, por período de três a quatro dias. A terapia com **Transamin**[®] deve ser instituída logo após o início do sangramento intenso. Nos casos em que o aumento do fluxo já é previsto, deve-se iniciar o tratamento no 1º dia do ciclo. Se o fluxo for reduzido a um nível aceitável, sem efeitos colaterais, o tratamento pode ser repetido indefinidamente. Caso não se obtenha redução do sangramento, sua utilização deve ficar restrita a não mais do que três ciclos.

Epistaxe: 2 comprimidos, três vezes ao dia, durante 7 dias.

Hemofilia: no preparo de extrações dentárias, 2 a 3 comprimidos, a cada 8 horas.

Angioedema Hereditário: Alguns pacientes reconhecem o início da doença. O tratamento consiste na administração intermitente de 2 a 3 comprimidos, duas a três vezes ao dia, até a remissão dos sintomas.

Outros pacientes podem necessitar de tratamento contínuo, com esta dose.

A dose máxima diária recomendada, para todas as indicações, é de 3 g/dia. Entretanto, em alguns casos e sob supervisão, poderá ser aumentada até 4,5 g/dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

De modo geral, **Transamin**[®] é bem tolerado. Entretanto, as reações adversas observadas com a utilização do ácido tranexâmico, por ordem de incidência, foram:

Reações comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): náuseas*, vômitos*, dor epigástrica* e diarreia*.

Reações incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): reações cutâneas de hipersensibilidade.

Reações raras (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): tonteira*, cefaléia*, alterações da visão*, hipotensão arterial* e tromboembolismo*. Em tratamentos de longo prazo, foi observada, também, dificuldade para identificação das cores**.

(*). Estas reações adversas ocorreram com a utilização de doses elevadas do ácido tranexâmico e desapareceram com a redução das mesmas.

(**) Em caso de dificuldade para identificação das cores, o medicamento deve ser descontinuado.

Em 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 a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Até o momento, não há relatos de casos de superdose. Entretanto, os sintomas podem incluir náuseas, vômitos, dor epigástrica, diarreia, tonteira, cefaléia, alteração da visão e hipotensão arterial. São recomendados lavagem gástrica, administração de carvão ativado e aumento da ingesta/ reposição hídrica, com infusão de soluções isotônicas, para aumento da diurese.

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

**Zydus
Nikkho****III- DIZERES LEGAIS**

M.S nº 1.5651.0045

Farm. Responsável: Dra. Ana Luísa Coimbra de Almeida — CRF/RJ nº 13227

Fabricado por:**ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA Ltda.**

Rua Jaime Perdigão, 431/445 – Ilha do Governador

Rio de Janeiro – RJ – BRASIL

C.N.P.J. 05.254.971/0008-58

INDÚSTRIA BRASILEIRA**Registrado Por:****ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA Ltda.**

Estrada Governador Chagas Freitas, 340

Ilha do Governador

Rio de Janeiro – RJ – BRASIL

C.N.P.J. 05.254.971/0001-81

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 282 9911

INDÚSTRIA BRASILEIRA**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA****Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 01/11/2018**

Histórico de Mudanças de Produto

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/Notificação que Altera Bula			Dados das Alterações de Bulas		
Data do Expediente	No. Expediente	Assunto	Data do Expediente	No. Expediente	Assunto	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	250 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 12
05/11/2013	0931117/13-3	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	250 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 12

**Zydus
Nikkho**

Transamin

**Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda.
Solução Injetável
50 mg/mL**

[Handwritten signatures and marks]

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TRANSAMIN®
ácido tranexâmico

APRESENTAÇÕES

Solução Injetável de 50 mg/mL.
Embalagem contendo 5 ampolas com 5 mL.

VIA ENDOVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada ml da solução injetável contém:

ácido tranexâmico	50 mg
veículo* q.s.p.....	1 mL

(*) excipiente: água para injeção.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Transamin® é destinado ao controle e profilaxia de hemorragias provocadas por hiperfibrinólise e ligadas a várias áreas, como cirurgias cardíacas, ortopédicas, ginecológicas, obstétricas, otorrinolaringológicas, odontológicas, urológicas e neurológicas; em pacientes hemofílicos e nas hemorragias digestivas e das vias aéreas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Hemorragia digestiva: Metanálise de estudos com o ácido tranexâmico em pacientes com hemorragia digestiva alta demonstrou que ele está associado, quando comparado a placebo, a reduções de 20 a 30% da taxa de recidiva do sangramento; 30 a 40% da necessidade de cirurgias e 40% da taxa de mortalidade.

Cirurgia ortopédica: Em estudo controlado com placebo, pacientes submetidos à artroplastia total do joelho receberam ácido tranexâmico, na dose de 15 mg/kg, por infusão endovenosa, antes da retirada do torniquete e,

Zydus Nikkho

posteriormente, 10 mg/kg, pela via endovenosa, 3-4 h e 6-7 h após o término da cirurgia. Foi observada uma redução de 65,9% do sangramento pós-operatório, em relação ao observado com placebo.

Ginecologia/obstetrícia: Setenta e três pacientes apresentando descolamento prematuro da placenta foram tratadas com ácido tranexâmico antes da cesariana. Destas, 67 receberam 1 g, pela via endovenosa, imediatamente antes do parto e 6, em fases mais precoces da gestação e com sintomas menos intensos, receberam tratamento oral, com 4 g/dia, até o parto. A taxa de mortalidade perinatal foi de 8% e não foi observado nenhum caso de fibrinólise severa, trombose ou óbito materno.

Urologia: Em estudo placebo-controlado, com 63 pacientes submetidos à prostatectomia, a administração endovenosa de 2 g/dia de ácido tranexâmico reduziu o sangramento pós-operatório em 45%, quando comparado ao placebo.

Transplante hepático: Estudo duplo-cego randomizado foi realizado com 45 pacientes submetidos a transplante hepático primário e ao uso de dipiridamol e heparina nas primeiras 24 h do pós-operatório. A infusão venosa de 40 mg/kg/h de ácido tranexâmico, até a dose máxima 20 g, durante a cirurgia reduziu significativamente a perda sanguínea pós-operatória média e a média de unidades de hemoderivados transfundidas, em relação ao placebo: 800 mL vs 1200 mL e 20,5 vs 43,5, respectivamente.

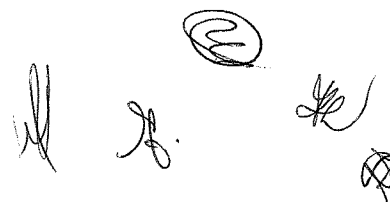
Cirurgia cardíaca: Duzentos e dez pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extra-corpórea foram randomizados, em estudo duplo-cego, para receberem infusão de 10 g de ácido tranexâmico, por 20 minutos, após a indução anestésica, ou placebo. A perda sanguínea pós-operatória média foi de 474 ± 24 mL, no grupo tratado (n=104), e 906 ± 51 mL, no grupo placebo (n=106).

Referências Bibliográficas: Dunn, C.J. e Goa, K.L. – Tranexâmico Acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs*; 57(6): 1005-1032, 1999. Wellington, K. e Wagstaff, A.J. – Tranexamic Acid: A review of its use in the management of menorrhagia. *Drugs*; 63(13): 1417-1433, 2003. Daiichi Pharmaceutical Co. Ltd. – Monograph of Tranexamic Acid. Adis International Ltd. Ed., Osaka, 2001.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O efeito antifibrinolítico do ácido tranexâmico é devido à formação, reversível, do complexo ácido tranexâmico - plasminogênio. Embora os demais sítios de ligação da lisina, no plasminogênio, tenham baixa afinidade [constante de dissociação (Kd) = 750 μ mol/L], pelo menos um apresenta alta afinidade com o ácido tranexâmico [Kd = 1,1 μ mol/L]. Assim, devido à sua ligação preferencial, o ácido tranexâmico ocupará os sítios de ligação da lisina, antes que ocorra a interação do plasminogênio e da cadeia pesada de plasmina com os monômeros de fibrina. Este processo retarda a fibrinólise, já que, embora a plasmina esteja presente, encontra-se bloqueada pelo ácido tranexâmico e incapaz de promover a lise da fibrina, preservando o coágulo.



Zydus Nikkho

Pelo exposto, observa-se que o ácido tranexâmico atua em etapa posterior àquelas envolvidas na cascata de coagulação, não interferindo na mesma ou nos demais parâmetros da coagulação, tais como contagem de plaquetas, tempo de protrombina e tempo parcial de tromboplastina.

Farmacocinética

Nas concentrações plasmáticas terapêuticas (5 a 10 mg/L), o ácido tranexâmico é amplamente distribuído no organismo e apenas 3% encontram-se ligados a proteínas, sendo em quase totalidade ao plasminogênio.

A principal via de excreção do ácido tranexâmico é renal. A eliminação, após administração endovenosa, é triexponencial e mais de 95% de cada dose são excretados *in natura* na urina: aproximadamente 30% da dose são excretados durante a primeira hora; a excreção total aumenta para 45%, após 3 horas, e, após 24 horas, aproximadamente 90% da dose encontram-se já excretados. A meia-vida de eliminação é de, aproximadamente, 80 minutos. O *clearance* plasmático é de, aproximadamente, 7 L/h.

O ácido tranexâmico atravessa a barreira hematoencefálica e foi localizado, também, no líquido e em membranas sinoviais.

O ácido tranexâmico atravessa a barreira placentária e foi observado em concentração significativa no sangue do cordão umbilical. Entretanto, não há relatos da significância clínica deste achado sobre o feto. A excreção no leite é baixa, representando apenas 1% da concentração plasmática, e sem consequências para o lactente.

Uma concentração de 200 mg/L foi obtida na saliva, 30 minutos após bochechos com uma solução a 5%, durante 2 minutos, embora, nestas condições, a concentração plasmática tenha sido de, apenas, 2 mg/L.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Transamin® é contraindicado em portadores de coagulação intravascular ativa, vasculopatia oclusiva aguda e em pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

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

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

5. PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Específicas ao produto: **Transamin®** injetável deve ser administrado estritamente pela via endovenosa (*vide item Reações Adversas*). A administração endovenosa deverá ser o mais lenta possível, devendo sempre ser respeitada a velocidade máxima de infusão de 50 mg/min (*vide item Reações Adversas*). **Transamin®** injetável pode ser administrado em infusão venosa ou, dependendo da gravidade, injetado diretamente na veia, sem qualquer diluição, na velocidade máxima de infusão de 50 mg/min. Entretanto, para todos os casos,

Zydus Nikkho

recomenda-se que a administração seja feita isoladamente. Não associar nenhum outro medicamento a **Transamin**[®] injetável, nem o administrar no mesmo equipo em que já esteja sendo administrado outro medicamento (*vide item Interações Medicamentosas*). Para o preparo de soluções para infusão venosa, **Transamin**[®] injetável deve ser diluído em soro fisiológico isotônico, glicose isotônica, frutose a 20%, Dextran 40, Dextran 70 ou solução de Ringer. O volume para diluição dependerá da necessidade de reposição/restrição hídrica do paciente, sendo, então, a critério médico. Entretanto, deverá sempre ser respeitada a velocidade máxima de infusão de 50 mg/min. O ácido tranexâmico é uma molécula estável e, quando mantidas as condições de esterilidade, a solução preparada poderá ser utilizada pelo tempo necessário à infusão.

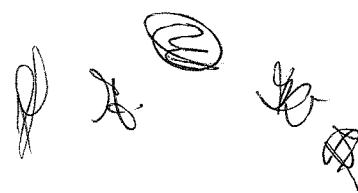
Gerai: Pacientes com histórico de tromboembolismo, ou com fatores predisponentes para tal, devem ser cuidadosamente acompanhados. Não se recomenda a utilização deste medicamento em hemorragias secundárias à coagulação intravascular disseminada, a menos que, confirmadamente, sejam por distúrbios do sistema fibrinolítico. Nestes casos e sob estrita supervisão, pode ser necessário o uso concomitante de anticoagulantes. O ácido tranexâmico inibe a lise de coágulos, inclusive daqueles intravasculares. Portanto, pacientes apresentando hematúria devem ser cuidadosamente acompanhados, devido ao risco de obstrução renal e das vias urinárias pelos coágulos. Pacientes que necessitem utilizar o ácido tranexâmico por longos períodos devem ser periodicamente avaliados e em caso de dificuldade para identificação das cores, o medicamento deve ser descontinuado (*vide item Reações Adversas*).

Insuficiência Renal: A excreção do ácido tranexâmico é renal. Portanto, na insuficiência renal, as doses devem ser ajustadas (*vide item Posologia*) e o tratamento deve ser sob estrita supervisão.

Idosos: Não há advertências ou recomendações especiais, sobre a utilização deste medicamento em idosos.

Gestantes: Estudos experimentais não demonstraram efeitos teratogênicos, mutagênicos ou sobre a fertilidade, com a utilização do ácido tranexâmico. Entretanto, o ácido tranexâmico atravessa a barreira placentária e a experiência clínica com sua utilização em gestantes é limitada. Portanto, este medicamento deve ser utilizado na gestação com cautela e sob estrita supervisão. Não se recomenda sua utilização no primeiro trimestre da gestação. **Categoria de risco na gravidez: B**

Lactantes: Apenas 1% da concentração plasmática do ácido tranexâmico é excretada no leite materno e, em doses terapêuticas, são improváveis efeitos sobre o lactente. Mesmo assim, durante a lactação, este medicamento deve ser utilizado sob orientação.



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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Foram observadas turvação e precipitação de soluções de ácido tranexâmico, quando associadas a alguns medicamentos. Como não há relatos sobre a interação com todos aqueles utilizados na prática médica, recomenda-se, então, não associar nenhum outro medicamento a **Transamin**[®] injetável, nem o administrar no mesmo equipo em que já esteja sendo administrado outro medicamento.

O ácido tranexâmico pode ser utilizado durante a heparinoterapia.

Não foram observadas alterações nos resultados de exames laboratoriais com a utilização do ácido tranexâmico.

A farmacocinética do ácido tranexâmico não se modifica na presença de alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Transamin[®] deve ser guardado na sua embalagem original, ao abrigo do calor excessivo (temperatura entre 15° e 30°C), umidade e luz solar direta. Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de 24 (vinte e quatro) meses, a partir da data de fabricação.

Número do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide embalagem externa.

Não use medicamento com prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Depois da embalagem aberta, as ampolas restantes podem ser utilizadas durante seu prazo de validade, desde que mantidos todos os cuidados de conservação e não apresente alteração de seu aspecto.

Características físicas e organolépticas

Transamin injetável é um líquido límpido incolor, livre de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Zydus Nikkho

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose de **Transamin®** deve ser ajustada individualmente por paciente. As doses recomendadas devem ser interpretadas como uma diretriz inicial.

Adultos:

Fibrinólise local: 500 a 1000 mg por injeção endovenosa lenta (50 mg/min) sem diluição, três vezes ao dia. Se o tratamento continuar por mais de 3 dias, recomenda-se o uso da apresentação oral. Alternativamente, após injeção endovenosa inicial, o tratamento subsequente pode ser continuado por infusão venosa. Após diluído, pode ser administrado na dose de 25 a 50 mg/kg/dia.

Fibrinólise sistêmica: na coagulação intravascular disseminada, com ativação predominante do sistema fibrinolítico, usualmente uma dose única de 1000 mg por injeção endovenosa lenta (50 mg/min) é suficiente para controlar o sangramento.

Neutralização de terapia trombolítica: 10 mg/kg por injeção endovenosa lenta (50 mg/min).

Crianças:

De acordo com o peso corporal: 10 mg/kg/dose, duas a três vezes ao dia.

Insuficiência Renal:

Em pacientes com insuficiência renal, a dose deve ser corrigida de acordo com a seguinte tabela:

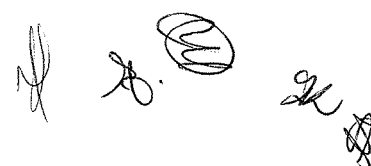
creatinina sérica	dose EV	freqüência
120 a 150 micromol/L	10 mg/kg	2 vezes ao dia
250 a 500 micromol/L	10 mg/kg	1 vez ao dia
> 500 micromol/L	5 mg/kg	1 vez ao dia

Algumas Indicações e Doses Recomendadas para Adultos:

Prostatectomia: em pacientes de alto risco, a profilaxia e o tratamento da hemorragia devem começar durante o período pré-operatório, com **Transamin®** injetável, na dose de 25 a 50 mg/kg/dia, seguido de 2 comprimidos, três a quatro vezes ao dia, até que a hematúria macroscópica desapareça.

Hemofilia: no preparo de extrações dentárias, 25 mg/kg/dia.

A dose máxima diária recomendada*, para todas as indicações, é de 3 g/dia. Entretanto, em alguns casos e sob supervisão, poderá ser aumentada até 4,5 g/dia.



Zydus Nikkho

(*) Em algumas cirurgias, como, por exemplo, nas cirurgias cardíacas com CEC, nos transplantes hepáticos e cirurgias ortopédicas de grande porte, a dose máxima diária do ácido tranexâmico poderá variar, em acordo com a necessidade do paciente e a experiência profissional individual, ficando, então, a critério médico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

De modo geral, **Transamin®** injetável é bem tolerado. Entretanto, deve ser administrado estritamente pela via endovenosa. A administração pela via intramuscular pode produzir rabdomiólise, com mioglobínúria. A administração endovenosa deverá ser o mais lenta possível, devendo sempre ser respeitada a velocidade máxima de infusão de 50 mg/min. A administração endovenosa rápida pode promover náuseas, vômitos, hipotensão arterial ou bradicardia.

Outras reações adversas observadas com a utilização do ácido tranexâmico pela via endovenosa, por ordem de incidência, foram:

Reações comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): náuseas* e vômitos*.

Reações incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): reações cutâneas de hipersensibilidade.

Reações raras (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): tonteira*, cefaléia*, alterações da visão*, hipotensão arterial* e tromboembolismo*. Em tratamentos de longo prazo, foi observada, também, dificuldade para identificação das cores**.

(*) Estas reações adversas ocorreram com a utilização de doses elevadas do ácido tranexâmico e desapareceram com a redução das mesmas.

(**) **Em caso de dificuldade para identificação das cores, o medicamento deve ser descontinuado.**

Em 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 a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Até o momento, não há relatos de casos de superdose. Entretanto, os sintomas podem incluir náuseas, vômitos, tonteira, cefaléia, alteração da visão e hipotensão arterial. É recomendado o aumento da reposição hídrica, com infusão de soluções isotônicas, para aumento da diurese.

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

**Zydus
Nikkho****III-DIZERES LEGAIS**

Reg. MS nº 1.5651.0045.

Farm. Responsável: Dra. Ana Luísa Coimbra de Almeida — CRF/RJ nº 13227

Fabricado por: Hypofarma Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

Rua Dr. Irineu Marcellini 303, São Geraldo. Ribeirão das Neves

CEP: 33805-330, Minas Gerais/MG

CNPJ: 17.174.657/0001-78

Indústria Brasileira

Registrado por: Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda.

C.N.P.J. 05.254.971/0001-81

Estr. Governador Chagas Freitas, 340

Ilha do Governador – RJ

Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 282 9911

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 01/11/2018**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

Zydus Nikkho

Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/Notificação que Altera Bula			Dados das Alterações de Bulas		
Data do Expediente	No. Expediente	Assunto	Data do Expediente	No. Expediente	Assunto	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10451 – NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/05/2017	0970128/17-1	10246 – MEDICAMENTO NOVO – Alteração de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com o prazo de análise	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	50 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 5 ML
08/11/2013	0931117133	10458 - NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	250 MG COM CT STR X 12 250 MG COM CT STR X 24 50 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 5 ML

011367
Eg

Biosintética
uma empresa **achē**

Bula
Item 94

Sinergen

Biosintética Farmacêutica Ltda.

Cápsula

2,5 mg + 10 mg, 5 mg + 10 mg e 5 mg + 20 mg

R R. R. R. R. R.

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SINERGEN

besilato de anlodipino + maleato de enalapril

APRESENTAÇÕES

Cápsulas 2,5 mg + 10 mg: embalagem com 30 cápsulas.

Cápsulas 5 mg + 10 mg: embalagem com 30 cápsulas.

Cápsulas 5 mg + 20 mg: embalagem com 30 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de 2,5 mg + 10 mg contém:

besilato de anlodipino (equivalente a 2,5 mg de anlodipino) 3,472 mg

maleato de enalapril 10 mg

Excipientes: lactose monoidratada, dióxido de silício, estearato de magnésio, bicarbonato de sódio, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, amido, hipromelose, macrogol, etilcelulose, corante amarelo FDC n.º 5 laca de alumínio e dióxido de titânio.

Cada cápsula de 5 mg + 10 mg contém:

besilato de anlodipino (equivalente a 5,0 mg de anlodipino) 6,944 mg

maleato de enalapril 10 mg

Excipientes: lactose monoidratada, dióxido de silício, estearato de magnésio, bicarbonato de sódio, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, amido, hipromelose, macrogol, etilcelulose, corante amarelo FDC n.º 5 laca de alumínio e dióxido de titânio.

Cada cápsula de 5 mg + 20 mg contém:

besilato de anlodipino (equivalente a 5,0 mg de anlodipino)..... 6,944 mg

maleato de enalapril.....20 mg

Excipientes: lactose monoidratada, dióxido de silício, estearato de magnésio, bicarbonato de sódio, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, amido, hipromelose, macrogol, etilcelulose, corante vermelho FDC n.º 40 laca de alumínio e dióxido de titânio.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento da hipertensão arterial.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O estudo EMBATES (Estudo Multicêntrico Brasileiro de Avaliação de Tolerabilidade e Eficácia de Sinergen) foi um estudo aberto, multicêntrico, realizado em 17 centros de pesquisa brasileiros com a combinação fixa de besilato de anlodipino e maleato de enalapril, em única formulação galênica, empregada no tratamento de pacientes hipertensos estágio 1 e 2. O estudo foi constituído de oito subestudos que tiveram o objetivo de avaliar a eficácia anti-hipertensiva, a tolerabilidade, os efeitos no metabolismo da glicose e perfil lipídico, os efeitos em parâmetros da estrutura cardíaca de pacientes com HVE e os efeitos sobre a excreção urinária de albumina e controle glicêmico de pacientes hipertensos e diabéticos tipo 2 tratados com esta combinação fixa de antihipertensivos. A eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade da combinação fixa foram avaliadas de forma comparativa ao atenolol e a clortalidona em hipertensos primários e ao besilato de anlodipino e maleato de enalapril isolados em hipertensos diabéticos.

Em estudo aberto, multicêntrico de avaliação em médio prazo da eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade da combinação fixa de anlodipino e enalapril no tratamento de pacientes hipertensos

primários estágios 1 e 2 (estudo EMBATES), foram avaliados 220 pacientes. A duração total do estudo foi de 18 a 20 semanas e, a dose inicial da combinação fixa de anlodipino e enalapril era de 2,5 mg e 10 mg, respectivamente administrada em tomada diária única e caso a pressão arterial diastólica registrada na visita clínica mostrasse valores ≥ 90 mmHg a dosagem da combinação fixa era reajustada progressivamente para 5+10 mg/ ao dia e 5+20 mg ao dia, sendo respeitado um período mínimo de quatro semanas entre cada reajuste de dose. Ao final do período de tratamento dos 220 pacientes tratados com a combinação fixa de anlodipino e enalapril, 76 (34,5%) estavam recebendo a menor dose da combinação (2,5 +10 mg), 87 pacientes (39,6%) a dose intermediária (5 +10 mg) e os restantes 57 pacientes (25,9%) a dose mais elevada (5 + 20 mg), resultando na média das doses de 4,1 + 12,6 mg de anlodipino e enalapril diários, respectivamente.

A pressão arterial no período basal (semana 0) era $161 \pm 13,9 \times 100,8 \pm 4,1$ mmHg, reduziu-se nas primeiras quatro semanas para $142,7 \pm 17,7 \times 90,5 \pm 9,5$ mmHg ($p < 0,05$ versus basal), atingindo ao final das 16 semanas de tratamento valores de $134,7 \pm 14,5 \times 85,8 \pm 8$ mmHg ($p < 0,05$ versus basal). Resultados semelhantes foram observados com a medida da pressão arterial na posição ortostática: no período basal a pressão arterial era de $159,2 \pm 14,7 \times 101,3 \pm 4,5$ mmHg e reduziu-se para $133,2 \pm 14,4 \times 86,8 \pm 8,7$ mmHg após 16 semanas de tratamento ($p < 0,05$ versus basal).

Ao se considerar o limite superior da normalidade da pressão arterial diastólica em 90 mmHg, observou-se ao final da 16ª semana de tratamento, com a combinação fixa de anlodipino e enalapril, que 173 dos 220 pacientes (78,7%) tiveram a pressão arterial normalizada. Outros 11 pacientes (5%) que não atingiram os níveis de normalidade foram considerados respondedores, uma vez que apresentaram redução da PAD superior a 10 mmHg, perfazendo desse modo a taxa de eficácia anti-hipertensiva de 83,7%.

Os valores da pressão arterial sistólica e diastólica obtidas durante a MAPA demonstraram que as pressões arteriais sistólica e diastólica reduziram-se significativamente, tanto no período de vigília, quanto durante o período de sono, com relação vale/pico de 91,3%.

Estudo aberto não-comparativo de avaliação de eficácia e tolerabilidade da combinação fixa de anlodipino e enalapril em uma única formulação galênica no tratamento da hipertensão arterial primária estágios 1 e 2 em pacientes idosos – subestudo do estudo EMBATES, foram avaliados 29 pacientes com idade superior a 60 anos, de ambos os sexos, apresentando pressão arterial diastólica > 95 mmHg. Os pacientes receberam a combinação fixa de anlodipino e enalapril, na dose de 2,5 x 10 mg, administrados em uma única tomada diária. Pacientes com níveis de pressão arterial diastólica igual ou inferior a 90 mmHg eram mantidos nesta dose ao longo do estudo ou tinham suas doses de anlodipino e enalapril em combinação aumentadas para 5 x 10 mg ao dia ou 5 x 20 mg ao dia, a cada quatro semanas sempre que fosse detectado um valor para a pressão arterial diastólica acima de 90 mmHg. A duração total do tratamento ativo foi de 16 semanas. Os pacientes foram submetidos à avaliação adicional, através da monitorização residencial de pressão arterial (MRPA).

24 pacientes (82,8%) atingiram a meta de normalidade da pressão arterial pelo critério ($PAD \leq 90$ mmHg) e 16 (55,2%) pelo critério ($PAD \leq 85$ mmHg). As reduções pressóricas observadas foram de $168,7 \pm 17,3 \times 98,9 \pm 3,1$ mmHg (final do *washout*) para $138,5 \pm 17,0 \times 84,9 \pm 7,6$ mmHg (16 semanas de tratamento ativo), $p < 0,00001$. À MRPA, tanto a PAS, quanto a PAD sofreram reduções estatisticamente significativas ($p < 0,0005$).

Estudo aberto, randomizado, comparativo da combinação fixa de anlodipino e enalapril em uma única formulação galênica versus anlodipino e enalapril isoladamente em pacientes hipertensos primários estágio 1 e 2 e diabéticos do tipo 2 – subestudo do estudo EMBATES, foram avaliados 58 pacientes de ambos os sexos, com idade entre 20 a 70 anos, portadores de diabetes melito do tipo 2, tratados com dieta restrita em açúcar de absorção rápida, hipoglicemiante oral ou insulino terapia e hipertensão arterial essencial estágios 1 e 2 (95 mmHg $<$ pressão arterial diastólica $<$ 115 mmHg). Outros critérios de inclusão no estudo foram: presença de microalbuminúria ou proteinúria, nível de creatinina plasmática até 2 mg/dl. Destes 58 pacientes, 19 foram alocados no grupo anlodipino (A), 19 no grupo enalapril (E) e 20 no grupo de combinação galênica de anlodipino e enalapril (AE). O tempo de observação dos pacientes, neste estudo, foi de 28 semanas, sendo as quatro primeiras utilizadas como período de retirada (*washout*) da terapia anti-hipertensiva prévia. Os medicamentos usados, neste estudo, foram como se segue: combinação fixa de anlodipino e enalapril em formulação galênica, administrado uma vez ao dia nas doses de 2,5 e 10mg; 5 e 10 mg; e 5 e 20 mg; anlodipino nas doses de 2,5 mg, 5 mg e 10 mg; enalapril nas doses de 10 mg, 20 mg e 40 mg, e clortalidona 12,5 e 25 mg. Todas as drogas foram administradas em uma única tomada diária.

Foram incluídos 19 pacientes no grupo AE, 19 pacientes no grupo E e 18 pacientes no grupo A. Os grupos mostraram uma distribuição homogênea para todas as variáveis demográficas. A dose média de

cada um dos medicamentos usados no estudo para o grupo AE foi 5 mg ao dia para a anlodipino e 17,9 mg ao dia para o enalapril, no grupo E a média foi de 37,9 mg ao dia e no grupo A 9,6mg ao dia.

A PAD supina foi mantida em níveis ≤ 85 mmHg em 10 (52,6%), 9 (47,4%) e 9 (61,1%) dos pacientes dos grupos AE, E e A, respectivamente. A média das reduções para a PAS e PAD na posição supina, estratificado para PAD ≤ 85 mmHg foi de $-31,1 \times -21,1$ mmHg para o AE, $-26,3 \times -18,6$ mmHg para o grupo E, e $-36,7 \times -16,4$ mmHg para o grupo A.

Na análise da MAPA, verificou-se que a média da PAS nas 24 horas, vigília e sono, apresentou o mesmo comportamento nos três grupos e houve redução significativa na 12ª semana em todos os grupos. Já a PAD não apresentou homogeneidade e o emprego de testes não-paramétricos mostrou diferença do grupo AE e grupo A comparado ao grupo E, que apresentou níveis mais elevados da PAD na semana 12. De modo geral, todos os grupos reduziram a PAD de forma significativa. No grupo AE, as cargas pressóricas para a sistólica no período da vigília foram reduzidas de 86% para 36,8% ($p < 0,0001$) e no período de sono de 100 a 71,4% ($p < 0,005$).

Para os valores da PAD, no grupo AE as cargas na vigília foram reduzidas de 50,4% para 16,8% e no período do sono de 56,6% para 26,7%. $p < 0,005$ para ambos os períodos.

A análise da EUA (Excreção Urinária de Albumina) no grupo AE mostrou tendência de melhora deste parâmetro, pois a EUA expressa em \ln variou de $4,52 \pm 1,18$ no final da fase de *washout* para $4,01 \pm 1,73$ ($p = 0,052$). No grupo E, os valores no basal foram de $4,50 \pm 1,21$ para $4,12 \pm 1,91$ ($p < 0,03$), e para o grupo A, os valores foram de $4,24 \pm 1,23$ no final do *washout* para $4,54 \pm 1,60$ (ns).

Estudo aberto, randomizado de avaliação de eficácia e tolerabilidade da combinação fixa de anlodipino e enalapril em uma única formulação galênica comparado a clortalidona e atenolol, no tratamento da hipertensão arterial primária estágios 1 e 2 – subestudo do estudo EMBATES: o objetivo deste estudo aberto, comparativo, multicêntrico, de 20 semanas foi avaliar a eficácia e tolerabilidade da combinação fixa de anlodipino e enalapril em uma única formulação galênica, uma vez ao dia, comparada ao atenolol e clortalidona, em pacientes com hipertensão arterial primária estágios 1 e 2. A eficácia anti-hipertensiva da combinação fixa foi avaliada considerando-se dois critérios diferentes de normalidade da pressão arterial: PAD ≤ 90 mmHg (critério clássico) e PAD ≤ 85 mmHg (novo critério). Trinta e seis pacientes foram avaliados no grupo anlodipino + enalapril (Grupo AE), 18 pacientes no grupo clortalidona (Grupo C) e 19 no grupo atenolol (Grupo A). Após quatro semanas de *washout*, os pacientes receberam a combinação fixa de AE, A ou C em doses iniciais de 2,5 e 10 mg, 50 mg e 12,5 mg, respectivamente, administrados em uma única tomada diária. Pacientes com níveis de pressão arterial diastólica igual ou inferior a 90 mmHg eram mantidos nesta dose ao longo do estudo ou tinham as doses dos medicamentos do estudo aumentadas para 5 e 10 mg ao dia, ou 5 e 20 mg ao dia, 100 mg ao dia, e 25 mg ao dia, a cada quatro semanas, quando fosse detectado valor para a pressão arterial diastólica acima de 90 mmHg. A duração total do tratamento ativo foi de 16 semanas.

80,6% dos pacientes no grupo AE, 52,6% no grupo A e 72,2% no grupo C atingiram a meta de normalidade da pressão arterial pelo critério clássico (PAD ≤ 90 mmHg) e 44,5%, 26,3% e 38,9%, respectivamente, AE, A e C pelo novo critério (PAD ≤ 85 mmHg). As reduções pressóricas foram de $23,2 \times 15,2$ mmHg no grupo AE ($p < 0,000001$), $13,3 \times 10,1$ no grupo A ($p < 0,001$), e $15,1 \times 11,4$ mmHg no grupo C ($p < 0,00001$). As reduções na PAS foram estatisticamente diferentes no grupo A *versus* C e AE.

Na avaliação da eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade em longo prazo da combinação fixa de anlodipino e enalapril no tratamento de pacientes com hipertensão primária estágios 1 e 2; dos 220 pacientes hipertensos primários estágios 1 e 2 que completaram as 16 semanas de tratamento, com a combinação fixa de anlodipino e enalapril. 111 entraram na fase de extensão do estudo, com seguimento adicional de 32 semanas, perfazendo o total de 48 semanas de tratamento. A dose da combinação fixa de anlodipino e enalapril, que os pacientes estavam recebendo no final da primeira fase do estudo, foi mantida no período de extensão, sendo que para os pacientes que não estavam utilizando a dose máxima da combinação era permitido o reajuste da dose, se necessário, para a obtenção e ou manutenção do controle pressórico.

O tratamento em longo prazo com esta combinação fixa, não só manteve a pressão arterial reduzida, como se acompanhou de reduções adicionais tanto da PA sistólica, quanto da diastólica. Assim, os valores da pressão arterial na posição supina eram no período basal $163,6 \pm 13,0 \times 100,9 \pm 3,8$ mmHg, reduziram-se para $134,7 \pm 13,5 \times 85,3 \pm 7,8$ mmHg após 16 semanas de tratamento, atingindo níveis de $131,8 \pm 13,6 \times 84,2 \pm 7,0$ mmHg, na 48ª semana do estudo. Comportamento semelhante foi observado na posição ortostática, sendo os valores da pressão arterial no período basal, 16ª e 48ª semanas de tratamento, respectivamente, $162,0 \pm 14,0 \times 101,6 \pm 4,2$ mmHg, $133,8 \pm 13,8 \times 86,6 \pm 8,6$ mmHg e $131,1 \pm 13,5 \times 85,1 \pm 8,2$ mmHg.

Além disso, ao final da 48ª semana um maior número de pacientes havia atingido a meta de redução da pressão arterial diastólica para valores ≤ 85 mmHg: 60,4% versus 54,4% na 16ª semana.

Estudo aberto, não comparativo de avaliação dos efeitos da combinação fixa de anlodipino e enalapril sobre metabolismos da glicose e lípidos e parâmetros ecocardiográficos de pacientes com hipertensão arterial primária estágios 1 e 2. Subestudos do Estudo EMBATES: um estudo aberto, não comparativo, foi realizado com o objetivo de avaliar os efeitos da combinação fixa de anlodipino e enalapril sobre o metabolismo da glicose e dos lípidos. Esse estudo foi realizado com 20 pacientes, tratados com a combinação fixa de anti-hipertensivos por 16 semanas consecutivas. Já outro subestudo, avaliou em 16 pacientes hipertensos, com hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE), os efeitos do tratamento com a combinação fixa de anlodipino e enalapril sobre parâmetros morfométricos e funcionais cardíacos, através de ecocardiografia bidimensional com Doppler.

Observou-se que o tratamento de combinação fixa de anlodipino e enalapril não induziu alterações significativas dos parâmetros do metabolismo da glicose avaliados. Assim, os valores da glicemia, insulinemia de jejum e durante a sobrecarga oral de glicose não houve alterações significativas com o tratamento anti-hipertensivo empregado. Do mesmo modo, as áreas sob a curva de glicose e insulina e o índice de sensibilidade à insulina não se modificaram de forma significativa com o uso da combinação fixa de anlodipino e enalapril.

Os valores séricos de todos os parâmetros avaliados, isto é, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicérides eram respectivamente de $223,2 \pm 53,3$ mg/dl, $144,5 \pm 46,2$ mg/dl, $53,2 \pm 12,1$ mg/dl e $129,6 \pm 87,9$ mg/dl, no período basal e não se modificaram significativamente. O tratamento com a combinação fixa de anlodipino e enalapril, durante seis meses consecutivos, propiciou relação E/A (relação entre as velocidades máximas das ondas de fluxo mitral), do tempo de relaxamento interventricular e diminuição do tempo de desaceleração atrial que, apesar disso, não atingiram significância estatística.

Concluiu-se então, que a combinação fixa de anlodipino e enalapril apresenta perfil metabólico neutro, podendo ser utilizada com segurança em pacientes com síndrome metabólica, dislipidemia e diabetes melitus. Além de proporcionar regressão da hipertrofia de VE, diminuindo assim o risco cardiovascular do paciente hipertenso.

Combinação de anlodipino e enalapril em pacientes hipertensos com doença coronariana: com o objetivo de avaliar a eficácia e a tolerabilidade da combinação fixa anlodipino + enalapril, comparada a anlodipino na normalização da PA diastólica (PAD) (≤ 85 mmHg), em pacientes com Doença Arterial Coronariana (DAC) e Hipertensão Arterial, foi conduzido um estudo duplo-cego, randomizado, com dois grupos de pacientes com PAD ≥ 90 e < 110 mmHg e DAC. Foram excluídos os com FEVE $< 40\%$; sintomas de insuficiência cardíaca ou angina classe III e IV; doenças graves e PAD ≥ 110 mmHg durante o wash-out de quatro semanas, em uso só de atenolol. Após wash-out os pacientes foram randomizados para combinação (A) ou anlodipino (B) e seguidos de quatro em quatro semanas até 98 dias. As doses (mg) iniciais foram, respectivamente: A- 2,5/10 e B- 2,5, sendo incrementadas se PAD > 85 mmHg, nas visitas.

De 110 pacientes selecionados, foram randomizados 72 (A= 32, B= 40). As reduções da PAD e da PA sistólica (PAS) foram intensas ($p < 0,01$), mas sem diferenças entre os grupos em mmHg: PAS, A ($127,7 \pm 13,4$) e B ($125,3 \pm 12,6$) ($p = 0,45$) e PAD, A ($74,5 \pm 6,7$ mmHg) e B ($75,5 \pm 6,7$ mmHg) ($p = 0,32$). Houve menos edema de membros inferiores no A (7,1% vs 30,6%, $p = 0,02$) no 98º dia. A combinação fixa de enalapril com anlodipino, tal qual anlodipino isolado, em pacientes com DAC e HAS estágios I e II foi eficaz na normalização da pressão, adicionando bloqueio ao sistema renina-angiotensina.

Gomes, M.A.M., et al. Estudo aberto, multicêntrico de avaliação em médio prazo da eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade da combinação fixa de anlodipino e enalapril no tratamento de pacientes hipertensos primários estágios 1 e 2 – o estudo EMBATES. Rev Bras Hipert, 2005. 12 (1): S7-S15.

Miranda R.D., et al. Estudo aberto, não comparativo de avaliação de eficácia e tolerabilidade da combinação fixa de anlodipino e enalapril em uma única formulação galênica no tratamento da hipertensão arterial primária estágios 1 e 2 em pacientes idosos – subestudo do estudo EMBATES. Rev Bras Hipert, 2005. 12 (1): S23-S31.

Milagres R., et al. Estudo aberto, randomizado, comparativo da combinação fixa de anlodipino e enalapril em uma única formulação galênica versus anlodipino e enalapril isoladamente em pacientes hipertensos primários estágio 1 e 2 e diabéticos do tipo 2 – Subestudo do estudo EMBATES. Rev Bras Hipert, 2005. 12 (1): S32-S41.

Franco R.J.S., et al. Estudo aberto, randomizado de avaliação de eficácia e tolerabilidade da combinação fixa de anlodipino e enalapril em uma única formulação galênica comparado à clortalidona e atenolol, no tratamento da

hipertensão arterial primária estágios 1 e 2 – subestudo do estudo EMBATES. Rev Bras Hipert, 2005. 12 (1): S42-S50.

Filho N.S., et al. Avaliação da eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade em longo prazo da combinação fixa de anlodipino e enalapril no tratamento de pacientes com hipertensão primária estágios 1 e 2. Rev Bras Hipert, 2005. 12 (1): S51-S55.

Oigman W., et al. Estudo aberto, não comparativo de avaliação dos efeitos da combinação fixa de anlodipino e enalapril sobre metabolismos da glicose e lípidos e parâmetros ecocardiográficos de pacientes com hipertensão arterial primária estágios 1 e 2 – subestudos do estudo EMBATES. Rev Bras Hipert, 2005. 12 (1): S16-S22.

Rienzo, Marcos et al. Combinação de anlodipino e enalapril em pacientes hipertensos com doença coronariana. Arq. Bras. Cardiol.vol.92, n.3 pp. 183-189, 2009

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Este medicamento tem como princípios ativos a combinação de dois agentes: maleato de enalapril e besilato de anlodipino.

Farmacodinâmica

O maleato de enalapril é um inibidor da enzima de conversão da angiotensina I, que impede a produção de angiotensina II (potente vasoconstritor). O complexo formado, enzima-inibidor, apresenta um baixo índice de dissociação e, portanto, alta potência e prolongado tempo de ação. Promove uma diminuição da resistência vascular sistêmica com consequente redução da pressão sanguínea, da pré e pós-carga, sem alteração da frequência cardíaca. Além disso, ocorre inibição da via de degradação da bradicinina com consequente vasodilatação.

O besilato de anlodipino é um antagonista dos canais de cálcio, quimicamente diferente de sua classe (diidropiridínicos), caracterizado por sua capacidade de associação e dissociação com o sítio de ligação do receptor e consequente início gradual de ação. Atua diretamente na musculatura lisa vascular, causando redução da resistência vascular periférica e diminuição da pressão arterial. Como outros antagonistas dos canais de cálcio, em pacientes com função ventricular normal ocorrem um discreto aumento na frequência cardíaca, sem influência significativa na pressão diastólica final de ventrículo esquerdo. Estudos demonstraram que o anlodipino não está associado a um efeito inotrópico negativo quando administrado na dose terapêutica, mesmo coadministrado com betabloqueadores. Não produz alteração na função nodal sinoatrial ou atrioventricular.

Farmacocinética

O maleato de enalapril é bem absorvido por via oral, com uma biodisponibilidade de 53 a 73%. Não é alterado com a alimentação. Picos séricos de enalapril ocorrem após 30 minutos a 1,5 hora de sua administração, sendo que a sua forma ativa (enalaprilato) apresenta pico sérico em 3 a 4 horas. Sua meia-vida plasmática pode durar até 35 horas. A principal via de eliminação é renal (61%) e fecal (33%).

O besilato de anlodipino é bem absorvido por via oral, atingindo picos plasmáticos entre 6 e 9 horas. Liga-se cerca de 93% às proteínas plasmáticas. Sua biodisponibilidade absoluta é estimada entre 64 e 90%, não sendo alterada pela alimentação. Aproximadamente 90% do anlodipino é convertido em metabólitos inativos, via metabolismo hepático. Sua eliminação do plasma é bifásica, apresentando meia-vida de eliminação de 35 a 50 horas. Os níveis plasmáticos estabilizados são atingidos após o sétimo ou oitavo dia de tratamento. Com administração oral diária crônica, a efetividade anti-hipertensiva é mantida por pelo menos 24 horas.

Sinergen é a combinação dos dois anti-hipertensivos, os quais apresentam ações complementares e sinérgicas. Assim, se obtém o mesmo efeito anti-hipertensivo com doses menores, quando comparados com os componentes isolados, e com menor incidência de efeitos adversos (dose-dependentes).

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de Sinergen é contraindicado para pacientes com história de angioedema, hereditário ou idiopático; com história de angioedema prévio relacionado a tratamento com Inibidores de enzima de conversão (IECAs) e para pacientes que apresentam hipersensibilidade ao anlodipino ou outros antagonistas dos canais de cálcio, enalapril ou outros anti-hipertensivos inibidores da enzima conversora da angiotensina, ou aos demais componentes da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

No infarto do miocárdio ou na intensificação da angina: raramente pacientes com coronariopatia obstrutiva severa desenvolveram (de forma documentada) piora da angina ou infarto agudo do miocárdio, quando iniciaram o uso de antagonistas dos canais de cálcio (anlodipino) ou quando tiveram sua dose aumentada.

Na insuficiência cardíaca congestiva: estudos clínicos com anlodipino em pacientes com classe funcional II/III (NYHA) não demonstraram piora da insuficiência cardíaca, baseados no tempo de exercício, sintomas ou fração de ejeção. Também foi demonstrado que o uso de anlodipino em associação com diuréticos, digital e inibidores da ECA não aumentou a mortalidade e morbidade em pacientes com classe funcional III/IV. Nestes pacientes, a função renal é dependente do sistema renina-angiotensina, sendo que o uso de inibidores da ECA pode estar associado com oligúria, insuficiência renal ou morte.

Estenose aórtica/ Cardiomiopatia Hipertrofica: se ocorrer hipotensão, em tais casos pode ocorrer diminuição da oferta de oxigênio ao miocárdio por constituir uma barreira ao fluxo de sangue para a aorta.

Hipotensão: pode ocorrer na fase inicial do tratamento, devendo a dose ser ajustada. Este efeito pode ocorrer principalmente em pacientes idosos, com disfunção de ventrículo esquerdo ou naqueles com depleção de volume (uso de diuréticos, diálise). **Acidente vascular cerebral isquêmico ou portadores de doença isquêmica cerebral:** Em caso de ocorrência de hipotensão podem ocorrer efeitos deletérios sobre a circulação cerebral.

Cirurgia/anestesia: pode ocorrer uma depleção de volume que, associado ao efeito hipotensor do medicamento, pode levar à hipotensão.

Uso concomitante com indutores conhecidos da CYP3A4: A administração de anlodipino concomitante com indutores conhecidos da CYP3A4 pode acarretar na variação da concentração plasmática do anlodipino. Portanto, a pressão arterial deve ser monitorada e o ajuste da dose deve ser considerado durante e após a medicação concomitante, particularmente quando do uso de indutores potentes do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, Hypericum perforatum).

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.

Quando utilizados durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez, os fármacos que atuam diretamente no sistema renina-angiotensina podem causar toxicidade e até a morte do feto em desenvolvimento.

Também pode ocorrer hipotensão, anemia neonatal, hipercalemia, insuficiência renal e oligohidrânio. Quando houver intenção, suspeita ou confirmação de gravidez, deve-se descontinuar o tratamento com Sinergen e deverá ser reavaliada a escolha da terapia anti-hipertensiva adequada.

O anlodipino é excretado no leite humano. A proporção da dose materna recebida pelo bebê foi estimada com um intervalo interquartil de 3 a 7%, com um máximo de 15%. O efeito do anlodipino em crianças é desconhecido.

Devido ao potencial de efeitos adversos no lactente, a decisão de continuar/descontinuar a amamentação ou continuar/descontinuar a terapêutica com Sinergen deve ser tomada tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com anlodipino para a mãe.

Para as pacientes que pretendem engravidar e que estejam na vigência do tratamento com Sinergen, a terapia anti-hipertensiva adequada deverá ser avaliada em função das características do caso e o paciente deverá ser cientificado dos riscos inerentes ao uso das medicações vigentes.

Uso em crianças: A segurança e eficácia de Sinergen em crianças não foram estabelecidas.

Uso em idosos: deve ser iniciado o tratamento com Sinergen com a menor dose e reajustar se necessário.




Sinergen 2,5 mg + 10 mg e 5,0 mg + 10 mg contém o corante amarelo de tartrazina que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.


6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pacientes em uso de diuréticos podem apresentar uma redução excessiva da pressão arterial após início da terapia com Sinergen.

Devido à Sinergen ser uma combinação de dois medicamentos, pode ocorrer interações de qualquer de seus componentes com diversos outros medicamentos. Na lista a seguir, são relacionadas as principais interações para cada um de seus componentes:

a) maleato de enalapril




SINERGEN_BU_02_VPS

Interação medicamento-medicamento

Gravidade: Maior

Efeito da interação: hipercalemia, aumento de risco de comprometimento renal, hipotensão
Medicamento: alisquireno (uso contraindicado em conjunto).

Efeito da interação: aumento de risco de angioedema.
Medicamento: alteplase.

Efeito da interação: reações de hipersensibilidade (síndrome de Steven-johnson, erupção cutânea, espasmo coronariano anafilático).
Medicamento: alopurinol.

Efeito da interação: hipercalemia.
Medicamento: amilorida, espironolactona, eplerenona, triantereno.

Efeito da interação: mielossupressão.
Medicamento: azatioprina.

Efeito da interação: anormalidades hematológicas (granulocitopenia, trombocitopenia).
Medicamento: interferon alfa 2a.

Gravidade: Moderada

Efeito da interação: diminui o efeito antihipertensivo e natriurético.

Medicamento: aceclofenaco, celecoxibe, dexcetoprofeno, diclofenaco, diflunisal, dipirona, etodolaco, etofenamato, fentiazaco, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, cetoprofeno, cetorolaco, lornoxicam, meclofenamato, meloxicam, naproxeno, nimesulida, piroxicam, rofecoxibe, sulindaco, valdecoxibe, zomepiraco.

Efeito da interação: hipercalemia.
Medicamento: trimetopina.

Efeito da interação: diminui a efetividade do enalapril
Medicamento: aspirina, rifampicina

Efeito da interação: hipotensão postural (primeira dose)
Medicamento: bumetanida, clortalidona, furosemida, hidroclorotiazida, indapamida, piretanida

Efeito da interação: bradicardia e hipotensão com perda da consciência
Medicamento: bupivacaína

Efeito da interação: toxicidade da clomipramina (confusão, insônia, irritabilidade).
Medicamento: clomipramina.

Efeito da interação: disfunção renal aguda.
Medicamento: ciclosporina.

Efeito da interação: reações nitritoides (rubor facial, náusea, vômito e hipotensão).
Medicamento: aurotiomalato de sódio.

Efeito da interação: acidose hipercalemica.
Medicamento: metformina.

Efeito da interação: aumento na hipotensão sintomática.
Medicamento: nesiritida.

Efeito da interação: toxicidade por lítio (fraqueza, tremor, sede excessiva, confusão) e/ou nefrotoxicidade.

Substância Química: lítio.

Gravidade: Menor

Efeito da interação: doses elevadas da manutenção de eritropoetina para manter os valores de referência do hematócrito.

Medicamento: epoetina alfa, epoetina beta.

Interação medicamento-substância química

Gravidade: Maior

Efeito da interação: hipercalemia.

Substância Química: potássio.

Gravidade: Moderada

Efeito da interação: diminui o efeito antihipertensivo e natriurético.

Mecanismo de ação provável: interferência com a produção de agentes vasodilatadores e prostaglandinas natriuréticas.

Substância Química: ácido flufenâmico, ácido mefenâmico, ácido niflúmico, ácido tiaprofênico.

Efeito da interação: hipotensão postural (primeira dose).

Substância Química: ácido etacrínico.

Interação medicamento-planta medicinal

Gravidade: Moderada

Efeito da interação: reduz a efetividade dos inibidores da enzima conversora de angiotensina.

Planta Medicinal: ephedra (*Ma Huang*, tipo de planta originária da china), yoimbina.

Efeito da interação: aumenta o risco de tosse.

Planta medicinal: capsaicina.

b) besilato de anlodipino

Interação medicamento-medicamento

Gravidade: Maior

Efeito de interação: redução de efeito antiagregante plaquetário.

Medicamento: clopidogrel.

Efeito de interação: aumento da concentração plasmática de anlodipino.

Medicamento: telaprevir.

Efeito de interação: aumento de exposição ao anlodipino.

Medicamento: claritromicina, conivaptano.

Efeito da interação: Alteração na concentração plasmática de anlodipino.

Medicamento: Rifampicina e outros indutores conhecidos da CYP3A4.

Efeito de interação: aumento de risco de toxicidade pelo fentanil.

Medicamento: fentanil.

Efeito de interação: aumento de risco de toxicidade e prolongamento de intervalo QT.

Medicamento: domperidona.

Efeito de interação: interação com substrato CYP3A4.

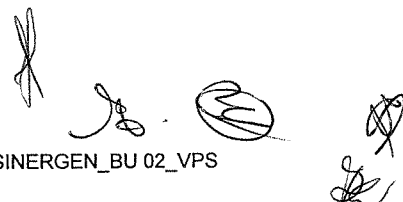
Medicamento: mitotano, carbamazepina, primidona, piperacina.

Efeito de interação: bradicardia, bloqueio AV e/ou parada sinusal.

Medicamento: dantroleno.

Efeito de interação: hipercalemia e depressão cardíaca.

Medicamento: amiodarona, atazanavir.



SINERGEN_BU 02_VPS

Efeito de interação: aumenta o risco de cardiotoxicidade. (prolongamento QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca).

Medicamento: droperidol.

Gravidade: Moderada

Efeito de interação: hipotensão e/ou bradicardia.

Mecanismo de ação provável: potencializa os efeitos cardiovasculares.

Medicamento: acebutolol, alprenolol, amprenavir, atenolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bucindolol, buflomedil, carvedilol, conivaptana, ciclosporina, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, nebivolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol.

Efeito de interação: aumenta o risco de toxicidade a ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia).

Medicamento: ciclosporina.

Efeito de interação: aumenta o risco de toxicidade do anlodipino (tontura, hipotensão, rubor, cefaleia, edema periférico).

Medicamento: dalfopristina, quinupristina.

Efeito de interação: aumenta a concentração sérica do anlodipino e toxicidade (tontura, hipotensão, rubor, cefaleia, edema periférico).

Medicamento: fluconazol, cetoconazol, itraconazol.

Efeito de interação: aumenta a concentração sérica do anlodipino.

Medicamento: indinavir, delavirdina, fosamprenavir.

Efeito de interação: reduz a eficácia dos bloqueadores de canais de cálcio.

Medicamento: rifapentina.

Efeito de interação: aumenta a concentração sérica do anlodipino e toxicidade potencial (tontura, cefaleia, rubor, edema periférico, hipotensão, arritmia cardíaca).

Medicamento: ritonavir.

Efeito de interação: aumenta o risco de toxicidade do anlodipino (tontura, cefaleia, rubor, edema periférico, hipotensão, arritmia cardíaca)

Medicamento: saquinavir.

Efeito de interação: aumenta a concentração sérica dos bloqueadores dos canais de cálcio do diidropiridona.

Medicamento: voriconazol.

Gravidade: Menor

Efeito da interação: aumenta o risco de insuficiência cardíaca.

Medicamento: epirubicina.

Efeito de interação: aumenta o risco de hemorragia gastrointestinal e/ou efeito hipotensivo antagônico.

Medicamento: aceclofenaco, dexcetoprofeno, diclofenaco, diflunisal, dipirona, etodolaco, etofenamato, fenoprofen, fentiazac, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolaco, lornoxicam, meclofenamato, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxaprozín, oxifenbutazona, fenilbutazona, pirazolaco, piroxicam, propifenazona, sulindaco, tenoxicam.

Interação medicamento-substância química

Gravidade: Menor

Efeito de interação: aumenta o risco de hemorragia gastrointestinal e/ou efeito hipotensivo antagônico.

Substância-Química: ácido flufenâmico, ácido mefenâmico, ácido niflumico, ácido tiaprofênico.

Interação medicamento-planta medicinal

Gravidade: Maior

Efeito de interação: alteração na concentração plasmática de anlodipino e ou redução da biodisponibilidade dos bloqueadores de canais de cálcio.

Planta Medicinal: Erva de São João (*Hypericum perforatum*)

Gravidade: Moderada

Efeito de interação: reduz o efeito hipotensivo dos bloqueadores de canais de cálcio.

Planta Medicinal: ephedra (*Ma Huang*, tipo de planta originária da china).

Efeito de interação: reduz a eficácia dos bloqueadores de canais de cálcio.

Planta Medicinal: óleo de menta, yoimbina.

Interação medicamento-alimento

Gravidade: Moderada

Efeito de interação: aumenta a concentração sérica do anlodipino.

Alimento: suco de *grapefruit* (toranja).

Não se conhece a interferência de besilato de anlodipino ou maleato de enalapril em exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C), protegido da luz e umidade. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

Atenção: não armazenar este produto em locais quentes e úmidos (ex: banheiro, cozinha, carros, etc.)

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

As cápsula gelatinosa dura de Sinergen 2,5 mg + 10 mg possuem tampa de coloração laranja e corpo de coloração branca contendo pó branco e um comprimido revestido amarelo.

As cápsula gelatinosa dura de Sinergen 5 mg + 10 mg possuem tampa de coloração azul e corpo de coloração branca contendo pó branco e um comprimido revestido amarelo.

As cápsula gelatinosa dura de Sinergen 5,0 mg + 20 mg possuem tampa de coloração amarelo crepúsculo (caramelo) e corpo de coloração branca contendo pó branco e um comprimido revestido vermelho.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Como a absorção de Sinergen não é afetada pela ingestão de alimentos, pode ser administrado antes, durante ou após as refeições.

Deve-se iniciar a terapêutica com Sinergen de preferência com a menor dose (2,5 mg + 10 mg) e reajustar, se necessário conforme os níveis tensionais observados, recomendando-se um intervalo mínimo de 20 dias para o aumento de dosagem. Dependendo da resposta e do objetivo terapêutico, a dose pode ser alterada para 1 cápsula/dia de Sinergen 5 mg + 10 mg ou 1 cápsula/dia de Sinergen 5 mg + 20 mg.

Pacientes com Insuficiência hepática: recomenda-se cautela ao se administrar Sinergen nestes pacientes devido à meia-vida do anlodipino estar prolongada nestes casos.

Pacientes com Insuficiência renal: Sinergen pode ser usado nas doses habituais nos pacientes com níveis de creatinina sérica de até 3 mg/dl (ou *clearance* de creatinina ≥ 30 ml/min). Sinergen (besilato de anlodipino + maleato de enalapril) está contraindicado em pacientes com níveis de creatinina maiores que 3 mg/dl (ou *clearance* de creatinina ≤ 30 ml/min).

Para pacientes em diálise, a dose da medicação deve ser monitorada pelos níveis pressóricos durante o período interdialítico. O enalaprilato é removido pela hemodiálise, sendo dialisável a uma taxa de 62 ml/min. **O uso de poliacrilonitrila para a realização da diálise em pacientes em uso de inibidores da enzima conversora pode ocasionar reações anafilactoides graves.** Neste caso é preferível trocar o anti-hipertensivo ou o método dialítico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A incidência de eventos adversos com a combinação fixa de anlodipino e enalapril no estudo EMBATES foi baixa. Os mais frequentes foram a cefaleia (13,5%), a tosse (13,5%), o edema de membros inferiores (11,5%), tontura (3,3%), náuseas (2%) e taquicardia/palpitação (2%), que em geral foram de intensidade leve à moderada, sendo dessa forma bem tolerados. Apenas 4,6% dos pacientes tiveram que interromper o tratamento anti-hipertensivo por eventos adversos. Os parâmetros bioquímicos de segurança farmacológica não sofreram alterações significativas durante todo o período de seguimento.

A incidência de eventos adversos com a combinação fixa de anlodipino e enalapril no estudo EMBATES foi baixa. Os mais frequentes foram a cefaleia (13,5%), a tosse (13,5%), o edema de membros inferiores (11,5%), tontura (3,3%), náuseas (2%) e taquicardia/palpitação (2%), que em geral foram de intensidade leve à moderada, sendo dessa forma bem tolerados. Apenas 4,6% dos pacientes tiveram que interromper o tratamento anti-hipertensivo por eventos adversos. Os parâmetros bioquímicos de segurança farmacológica não sofreram alterações significativas durante todo o período de seguimento. Para os 101 pacientes que completaram a fase de extensão do estudo EMBATES, com exceção do evento adverso tosse, houve redução da incidência dos demais no tratamento em longo prazo com a combinação fixa de anlodipino e enalapril. Assim, a incidência de edema de tornozelo que era de 15,3% na 16ª semana, reduziu-se para 10,8% ao final do estudo. Do mesmo modo, a incidência de cefaleia diminuiu de 10,8% para 2,7% na semana 48. A incidência de tosse foi de 9% e 10,8% nas semanas 16 e 48, respectivamente.

EFEITOS CARDIOVASCULARES

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): palpitação, hipotensão, taquicardia.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): precordialgia, angina instável.

EFEITOS DERMATOLÓGICOS

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): rubor facial.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): rash cutâneo.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): eritema dos membros inferiores, edema facial.

EFEITOS ENDÓCRINOS/METABÓLICOS

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): aumento da glicemia.

EFEITOS GASTRINTESTINAIS

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): dor na boca do estômago, vômito.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): dispepsia, diarreia, azia, gastrite.

EFEITOS MUSCULOESQUELÉTICOS

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): inchaço dos membros inferiores.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): dor em membros inferiores, formigamento em membros inferiores, varizes.

EFEITOS NEUROLÓGICOS

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): cefaleia.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): tontura, náusea, cansaço.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): sonolência, vertigem, insônia, depressão e acidente vascular cerebral.

EFEITOS OFTÁLMICOS

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): turvação visual.

EFEITOS NO SISTEMA REPRODUTOR

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): disfunção erétil, retenção urinária, diminuição da libido.

EFEITOS RESPIRATÓRIOS

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): tosse.

OUTROS

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): mal estar geral.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): fraqueza, boca seca, edema de Quincke.

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

"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

Devido à vasodilatação, podem ocorrer hipotensão severa e taquicardia. Em caso de superdosagem recente, recomenda-se lavagem gástrica e medidas gerais de suporte (monitorização cardíaca e respiratória, aferições frequentes da pressão arterial), infusão de fluidos e substâncias vasopressoras.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.1213.0218

Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães - CRF-SP nº 12.449

Biosintética Farmacêutica Ltda.

Av. das Nações Unidas, 22.428

São Paulo - SP

CNPJ 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/06/2014	0502714/14-4	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2014	0502714/14-4	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2014	Atualização de texto de bula de acordo com a RDC 47/2009	VP e VPS	2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 7 2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 14 2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 20 2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 30 2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 60 5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 7 5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 14 5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 20 5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 30 5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 60 5 MG + 20 MG CAP GEL DURA CT STR X 7 5 MG + 20 MG CAP GEL DURA CT STR X 14 5 MG + 20 MG CAP GEL DURA CT STR X 20 5 MG + 20 MG CAP GEL DURA CT STR X 30 5 MG + 20 MG CAP GEL DURA CT STR X 60

6/8/2014	0639711/14-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	6/8/2014	0639711/14-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	6/8/2014	Correção do item "PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO", pois equivocadamente houve a omissão da palavra tratamento.	VP	2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 7 2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 14 2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 20 2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 30 2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 60 5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 7 5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 14 5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 20 5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 30 5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 60 5 MG + 20 MG CAP GEL DURA CT STR X 7 5 MG + 20 MG CAP GEL DURA CT STR X 14 5 MG + 20 MG CAP GEL DURA CT STR X 20 5 MG + 20 MG CAP GEL DURA CT STR X 30 5 MG + 20 MG CAP GEL DURA CT STR X 60
06/08/2018	0775191/18-5	Alteração de texto de bula – Solicitação Farmacovigilância	NA	NA	NA	-	Bula versão Paciente 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP/VPS	2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 30 5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 30

[Handwritten signatures and initials]

							Bula Versão Profissional da saúde 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas		5 MG + 20 MG CAP GEL DURA CT STR X 30
15/8/2018	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	-	Bula versão Paciente 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? Bula Versão Profissional da saúde 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas	VP/VPS	2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 30 5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 30 5 MG + 20 MG CAP GEL DURA CT STR X 30

011375
cg

Bula
item 114



Boehringer
Ingelheim

ATROVENT e ATROVENT[®] N

(brometo de ipratrópio)

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Solução Para Inalação (gotas) – 0,25 mg/mL

Solução Aerossol - 20 mcg

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

ATROVENT N e ATROVENT PROFISSIONAL

Atrovent® N e Atrovent®
brometo de ipratrópio

APRESENTAÇÕES

ATROVENT N: solução aerossol de 20 mcg/dose: frasco com 10 mL (200 doses) acompanhado de bocal.

INALAÇÃO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

ATROVENT: Solução para inalação (gotas) de 0,25 mg/mL, frasco com 20 mL.

USO INALATÓRIO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada dose (puff) da solução pressurizada para inalação (aerossol) contém 20 mcg de brometo de ipratrópio, correspondentes a 16,1 mcg de ipratrópio e a 21 mcg de brometo de ipratrópio monoidratado. Excipientes: ácido cítrico, água purificada, álcool etílico, norflurano (propelente HFA 134a). Teor alcoólico: 15%.

Cada 1 mL (20 gotas) da solução para inalação (nebulização) contém 0,25 mg de brometo de ipratrópio, correspondente a 0,20 mg de ipratrópio e a 0,26 mg de brometo de ipratrópio monoidratado. Cada gota contém 0,0125 mg de brometo de ipratrópio.

Excipientes: cloreto de benzalcônio, edetato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, ácido clorídrico e água purificada.

Cada vez que você pressiona o inalador, este libera uma dose (puff) do medicamento.

1. INDICAÇÕES

ATROVENT N solução pressurizada para inalação é indicado como broncodilatador para o tratamento de manutenção do broncoespasmo associado à doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), que inclui bronquite crônica, enfisema pulmonar e asma.

ATROVENT solução para nebulização é indicado como broncodilatador para o tratamento de manutenção do broncoespasmo associado à doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), que inclui bronquite crônica e enfisema.

ATROVENT solução para nebulização também é indicado em combinação com medicação beta-2-agonista no tratamento do broncoespasmo agudo associado à asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), incluindo bronquite crônica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

ATROVENT N

Em estudos controlados de 90 dias em pacientes com broncoespasmo associado à doença pulmonar obstrutiva crônica (bronquite crônica e enfisema pulmonar), observou-se uma significativa melhora na função pulmonar dentro de 15 minutos, alcançando o pico em 1 a 2 horas e persistindo por 4-6 horas^{1, 2}.

Em estudos controlados de 90 dias em pacientes com broncoespasmo associado à asma, observou-se uma significativa melhora na função pulmonar (um aumento no VEF₁ de 15%) em 51 % dos pacientes estudados³.

ATROVENT

Em estudos controlados de 85-90 dias em pacientes com broncoespasmo associado à doença pulmonar obstrutiva crônica (bronquite crônica e enfisema pulmonar), observou-se uma significativa melhora na função pulmonar dentro de 15 minutos, alcançando o pico em 1 a 2 horas e persistindo por até 4-6 horas. O efeito broncodilatador de ATROVENT no tratamento do broncoespasmo agudo associado à asma foi demonstrado em estudos realizados em adultos e crianças acima de 6 anos de idade. Na maioria destes estudos, ATROVENT foi administrado em combinação com um beta-agonista inalatório.



ATROVENT N e ATROVENT PROFISSIONAL

1. Gross NJ, Skorodin MS. Role of the parasympathetic system in airway obstruction due to emphysema. New England Journal of Medicine 1984; 311:421-425
2. Tashkin DP, Ashutosh K, Bleecker ER, Britt EJ, Cugell DW, Cummiskey JM, Delorenzo L, Gilman MJ, Gross GN, Gross NJ, Kotch A, Lakshminarayan S, Maguiere G, Miller M, Plummer A, Renzetti A, Sackner MA, Skorodin MS, Wanner A, Watanabe S. Comparison of the anticholinergic bronchodilator ipratropium bromide with metaproterenol in chronic obstructive pulmonary disease. A 90-day multi-center study. Am J Med 1986;81(Suppl 5A):81-90.
3. Storms WW, Bodman SF, Nathan RA, Busse WW, Bush RK, Falliers CJ, O'Hollaren JD, Weg JG. Use of ipratropium bromide in asthma. Results of a multi-clinic study. Am J Med 1986;81(Suppl 5A):61-66.
4. Summers Q, Tarala RA. Nebulized ipratropium in the treatment of acute asthma. Chest 1990;97(2):425-429.
5. Roeseler J, Reynaert MS. A comparison of fenoterol and fenoterol - ipratropium nebulisation treatment in acute asthma. A short report. Acta Ther 1987;13:571-578.
6. Watson WTA, Becker AB, Simons FER. Comparison of ipratropium solution, fenoterol solution, and their combination administered by nebulizer and face mask to children with acute asthma. J Allergy Clin Immunol 1988;82(6):1012-1018.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

ATROVENT N e ATROVENT têm como princípio ativo o brometo de ipratrópio, que é um composto de amônio quaternário com propriedades anticolinérgicas (parassimpaticolíticas). Em estudos pré-clínicos, parece inibir os reflexos mediados pelo vago por antagonismo do receptor da acetilcolina, o neurotransmissor liberado pelo nervo vago. Agentes anticolinérgicos previnem o aumento da concentração intracelular de cálcio provocado pela interação da acetilcolina com o receptor muscarínico no músculo liso dos brônquios.

A liberação de cálcio é mediada pelo sistema de segundo mensageiro que consiste em IP₃ (inositol trifosfato) e DAG (diacilglicerol).

A broncodilatação observada após a inalação de ATROVENT N e ATROVENT (brometo de ipratrópio) é devido primariamente à sua ação local e específica no pulmão, não apresentando natureza sistêmica.

Evidências pré-clínicas e clínicas não sugerem qualquer efeito prejudicial de ATROVENT N e ATROVENT sobre a ação secretora da mucosa brônquica, na depuração mucociliar ou troca gasosa.

Farmacocinética

Absorção

O efeito terapêutico de ATROVENT N e ATROVENT é produzido por ação local nas vias aéreas. A broncodilatação e a farmacocinética sistêmica não correm em paralelo. O efeito inicia-se dentro de poucos minutos após a inalação. Em pacientes asmáticos, cerca de 50% do efeito broncodilatador do brometo de ipratrópio surge em torno de 3 minutos e 80% de seu efeito em até 30 minutos após sua inalação.

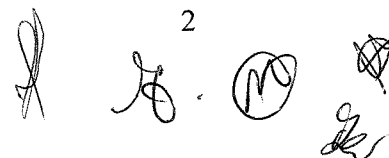
Após inalação, 10 a 30% da dose deposita-se nos pulmões, dependendo da formulação e da técnica de inalação. A maior parte da dose é deglutida e passa para o trato gastrointestinal.

A porção da dose depositada nos pulmões atinge rapidamente a circulação (dentro de minutos). A excreção renal cumulativa (0-24 horas), do composto inalterado é de aproximadamente 46% de uma dose administrada por via endovenosa, abaixo de 1 % de uma dose oral e cerca de 3-13% de uma dose inalada. Baseado nestes dados, a biodisponibilidade sistêmica da dose oral e da dose inalada de brometo de ipratrópio é estimada em 2% e entre 7-28%, respectivamente.

Levando isso em consideração, a ingestão de parte da dose de brometo de ipratrópio não contribui de forma relevante para a exposição sistêmica.

Distribuição

Os parâmetros farmacocinéticos que descrevem a distribuição de ipratrópio foram calculados a partir das concentrações plasmáticas após administração IV. É observado um rápido declínio bifásico das concentrações plasmáticas. O volume de distribuição aparente no estado estacionário (V_{dss}) é de



ATROVENT N e ATROVENT PROFISSIONAL

aproximadamente 176 L ($\approx 2,4$ L/kg). Menos de 20% da droga liga-se às proteínas plasmáticas. Dados não clínicos indicam que o ipratrópio, uma amina quaternária, não atravessa a barreira placentária ou hematoencefálica.

Biotransformação

Após administração endovenosa, cerca de 60% da dose é metabolizada, provavelmente em sua maioria, por oxidação hepática.

Os metabolitos conhecidos que são formados por hidrólise, desidratação ou eliminação do grupo hidroximetil na porção de ácido trópico, mostram muito pouca ou nenhuma afinidade para o receptor muscarínico e podem ser considerados como ineficazes.

Eliminação

A meia-vida da fase terminal de eliminação é de aproximadamente 1,6 horas.

A depuração total do ipratrópio é de 2,3 L/min e a depuração renal de 0,9 L/min.

Em um estudo sobre balanço da excreção, a excreção renal cumulativa (6 dias) do fármaco radioativo (incluindo sua forma inalterada e seus metabolitos) representou 72,1% após a administração endovenosa, 9,3% após a administração oral e 3,2% após a inalação. A radioatividade total excretada pelas fezes foi de 6,3% após administração endovenosa, 88,5% após uso oral e 69,4% após a inalação. Em relação à excreção do composto radioativo após a administração endovenosa, ela ocorre principalmente através dos rins. A meia-vida de eliminação do fármaco-radioativo (a substância ativa e metabolitos) é de 3,6 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ATROVENT N e ATROVENT são contraindicados para pacientes com hipersensibilidade conhecida à atropina ou aos seus derivados (tais como o brometo de ipratrópio) e/ou a qualquer dos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade imediata após administração de ATROVENT N e ATROVENT, como demonstrado por casos raros de urticária, edema angioneurótico, rash, broncoespasmo, edema orofaríngeo e anafilaxia.

Broncoespasmo paradoxal

Tal como acontece com outros medicamentos inalatórios, ATROVENT N e ATROVENT podem levar a broncoespasmo paradoxal que pode ser fatal. Se ocorrer broncoespasmo paradoxal, ATROVENT N e ATROVENT devem ser descontinuados imediatamente e substituídos por uma terapia alternativa.

Complicações oculares

ATROVENT N e ATROVENT devem ser usados com cautela em pacientes com predisposição a glaucoma de ângulo fechado.

Embora raros, já foram relatados casos isolados de complicações oculares (como midríase, aumento da pressão intraocular, glaucoma de ângulo fechado e dor ocular) quando o conteúdo de aerossóis contendo brometo de ipratrópio, combinado ou não com beta-2-agonistas, atingiu inadvertidamente os olhos. Desconforto ou dor ocular, visão turva, visão de imagens coloridas ou halos em associação com olhos avermelhados decorrentes de congestão conjuntiva e edema de córnea podem ser sinais de glaucoma de ângulo fechado. Desenvolvendo-se qualquer desses sintomas, deve-se procurar um especialista imediatamente.

Os pacientes devem ser orientados quanto à correta administração deste medicamento.

ATROVENT N solução pressurizada para inalação:

Deve-se tomar cuidado para que o medicamento não entre em contato com os olhos. Como a solução é administrada através de bocal e controlada manualmente, o risco da névoa entrar em contato com os olhos é mínimo.

ATROVENT solução para nebulização:

Deve-se tomar cuidado para que o medicamento não entre em contato com os olhos. Recomenda-se que a solução nebulizada seja administrada através de um bocal. Se este não estiver disponível e for utilizada



ATROVENT N e ATROVENT PROFISSIONAL

uma máscara para nebulização, esta deve ajustar-se perfeitamente. Pacientes com predisposição à glaucoma devem ser alertados especificamente a proteger os olhos.

Efeitos renais e urinários

ATROVENT N e ATROVENT devem ser usados com cautela em pacientes com patologia obstrutiva do trato urinário inferior pré-existente (como obstrução do colo da bexiga ou hiperplasia da próstata).

Distúrbios da motilidade gastrintestinal

Pacientes com fibrose cística podem estar mais sujeitos a distúrbios na motilidade gastrintestinal.

Efeitos locais

ATROVENT solução para nebulização contém cloreto de benzalcônio como conservante e edetato dissódico di-hidratado como estabilizante. Quando inalados, estes componentes podem causar broncoespasmo em pacientes sensíveis com hiper-reatividade das vias aéreas.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. No entanto, os pacientes devem ser advertidos de que durante o tratamento com ATROVENT N e ATROVENT podem ocorrer efeitos indesejáveis tais como tonturas, distúrbio de acomodação visual, midríase e visão turva. Portanto, deve-se recomendar cautela ao dirigir automóveis ou operar máquinas.

Gravidez, Lactação e Fertilidade

Gravidez

A segurança do uso de ATROVENT N e ATROVENT durante a gravidez não está estabelecida. Os benefícios com o uso de ATROVENT N e ATROVENT durante a gravidez ou quando há suspeita de gravidez devem ser considerados contra o possível perigo ao feto. Estudos pré-clínicos não mostraram efeitos embriotóxicos nem teratogênicos após inalação ou aplicação intranasal de doses consideravelmente mais altas que as recomendadas para o ser humano.

ATROVENT N e ATROVENT 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.

Lactação

Não se sabe se o brometo de ipratrópio é excretado no leite materno. Não se espera que o brometo de ipratrópio alcance o lactente de maneira importante, especialmente quando administrado por via inalatória à lactante. Entretanto, ATROVENT N e ATROVENT devem ser administrados com cuidado a lactantes.

Fertilidade

Não há dados clínicos disponíveis para o brometo de ipratrópio sobre a fertilidade. Estudos pré-clínicos realizados com brometo de ipratrópio não mostraram nenhum efeito na fertilidade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A coadministração crônica de ATROVENT N e ATROVENT com outros medicamentos anticolinérgicos não foi estudada. Portanto, não é recomendada a coadministração crônica de ATROVENT N e ATROVENT com outros medicamentos anticolinérgicos.

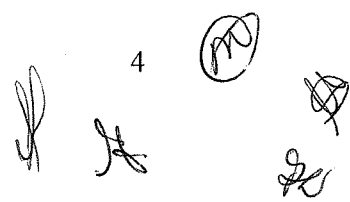
Agentes beta-adrenérgicos (como fenoterol, salbutamol, isoxsuprina, piperidolato e terbutalina) e derivados de xantina (como aminofilina e bamifilina) podem intensificar o efeito broncodilatador.

O risco de glaucoma agudo em pacientes com histórico de glaucoma de ângulo fechado pode aumentar com a administração simultânea de brometo de ipratrópio nebulizado e betamiméticos (como fenoterol, salbutamol, salmeterol).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ATROVENT N:

Mantenha em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). O recipiente do aerossol encontra-se sob pressão e não deve ser forçado, exposto a temperaturas acima de 50 °C ou congelado. O frasco, mesmo vazio, não deve ser perfurado. Guardar em ambiente ventilado.



ATROVENT N e ATROVENT PROFISSIONAL

O prazo de validade de ATROVENT N é de 36 meses a partir da data de fabricação.
ATROVENT N solução pressurizada para inalação é um líquido límpido, incolor, livre de partículas suspensas. Possui odor de álcool.

ATROVENT:

Mantenha em temperatura ambiente (15 °C e 30 °C). Protegido da luz.

O prazo de validade de ATROVENT é de 36 meses a partir da data de fabricação.

ATROVENT solução para nebulização é um líquido claro, incolor ou quase incolor com odor quase imperceptível.

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

A posologia deve ser adaptada conforme as necessidades do paciente, que deve ser mantido sob supervisão médica durante o tratamento.

Aconselha-se não exceder a dose diária recomendada durante o tratamento de manutenção ou da crise aguda.

Se o tratamento não produzir melhora significativa, ou se houver piora do paciente, o médico deverá determinar um novo esquema terapêutico. Os pacientes devem ser instruídos a procurar imediatamente o médico em caso de dispnéia aguda ou piora rápida da mesma.

ATROVENT N

ATROVENT N solução pressurizada para inalação deve ser inalado por via oral.

Cada dose (puff) de ATROVENT N solução pressurizada para inalação contém 20 mcg de brometo de ipratrópio, correspondentes a 16,1 mcg de ipratrópio.

A menos que seja prescrito de modo diferente, recomenda-se a seguinte posologia:

Tratamento de manutenção

Adultos e crianças acima de 6 anos: 2 doses (2 puffs – 40 mcg), 4 vezes ao dia.

Visto que a exigência de dosagens maiores pode indicar a necessidade de terapias adicionais, não se deve exceder a dose diária de 12 doses (puffs) (240 mcg).

No caso de exacerbações agudas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, pode-se utilizar ATROVENT solução para nebulização.

Devido à falta de dados, ATROVENT N solução pressurizada para inalação só deve ser administrado a crianças sob orientação médica e supervisão de um adulto.

Modo de usar

As instruções de uso devem ser cuidadosamente lidas para garantir o uso correto do medicamento.

O uso correto é essencial para o sucesso do tratamento.

- Antes do primeiro uso, a válvula deve ser pressionada duas vezes para preparar o inalador.
- Antes de cada uso, as seguintes recomendações devem ser observadas:

1. Retire a tampa protetora.
2. Expire profundamente.
3. Segure o inalador conforme mostrado na figura 1 e feche os lábios ao redor do bocal. A base do frasco deve estar virada para cima.



ATROVENT N e ATROVENT PROFISSIONAL

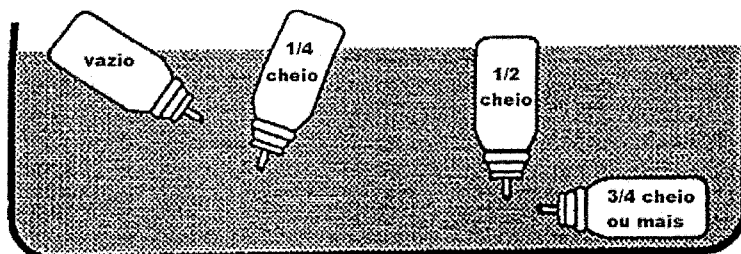
(figura 1)

4. Inspire o mais profundamente possível, pressionando a base do frasco firmemente ao mesmo tempo em que libera uma dose. Segure a respiração por alguns segundos, então remova o bocal e expire. Os mesmos passos devem ser seguidos para a segunda inalação.
5. Recoloque a tampa protetora após o uso.
6. Se o inalador não for utilizado por 3 dias, a válvula deve ser acionada uma vez antes do próximo uso.

Como o frasco não é transparente, não é possível visualizar quando ele estiver vazio. O inalador libera 200 doses (puffs). Quando todas essas doses tiverem sido liberadas, o frasco ainda parecerá conter uma pequena quantidade de líquido. Porém, o inalador deve ser substituído porque você pode não mais receber a quantidade certa para o seu tratamento.

A quantidade no seu inalador pode ser verificada conforme segue:

- Agitando o inalador, pode ser observado se ainda resta algum líquido.
- Alternativamente, remova o frasco do bocal plástico e coloque-o em um vasilhame com água. O conteúdo do frasco pode ser estimado pela observação de sua posição na água.

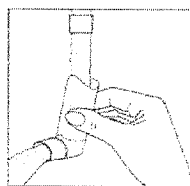


(figura 2)

Limpe seu inalador pelo menos uma vez por semana.

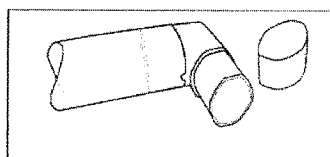
É importante manter o bocal de seu inalador sempre limpo para garantir que o medicamento não acumule nas paredes e bloqueie o spray.

Para a limpeza, primeiramente retire a tampa e remova o frasco do inalador. Passe água morna pelo inalador até que este não apresente mais medicamento acumulado em suas paredes e/ou sujeira visível.



(figura 3)

Após a limpeza, sacuda o inalador e deixe-o secar sem usar nenhum sistema de aquecimento. Uma vez que o bocal estiver seco, reintroduza o frasco e coloque a tampa.



(figura 4)

ATENÇÃO: o bocal foi desenvolvido especialmente para ATROVENT N solução pressurizada para inalação, para assegurar que o paciente receba a quantidade correta do medicamento. O bocal de

ATROVENT N e ATROVENT PROFISSIONAL

ATROVENT N não deve ser usado com nenhuma outra solução pressurizada para inalação, e ATROVENT N não se deve utilizado com nenhum outro bocal que não o fornecido com o produto.

ATROVENT

Cada 1 mL (20 gotas) de ATROVENT solução para nebulização contém 0,25 mg de brometo de ipratrópio, que correspondem a 0,20 mg de ipratrópio. Cada gota contém 0,0125 mg de brometo de ipratrópio

A menos que seja prescrito de modo diferente, recomenda-se a seguinte posologia:

Tratamento de manutenção

- **Adultos** (incluindo idosos e adolescentes acima de 12 anos): 2,0 mL (40 gotas = 0,5 mg), 3 a 4 vezes ao dia.
- **Crianças entre 6-12 anos**: 1,0 mL (20 gotas = 0,25 mg), 3 a 4 vezes ao dia.
- **Crianças com menos de 6 anos**: 0,4 -1,0 mL (8-20 gotas = 0,1mg a 0,25 mg), 3 a 4 vezes ao dia.

Devido à informação limitada nesta faixa etária, ATROVENT só deve ser administrado a crianças até 12 anos sob supervisão médica.

Tratamento da crise aguda

- **Adultos** (incluindo idosos e adolescentes acima de 12 anos): 2,0 mL (40 gotas = 0,5 mg).
- **Crianças entre 6-12 anos**: 1,0 mL (20 gotas = 0,25 mg).
- **Crianças com menos de 6 anos**: 0,4 -1,0 mL (8-20 gotas = 0,1mg - 0,25 mg).

As doses acima podem ser repetidas até que o paciente se estabilize. O intervalo entre as doses deve ser determinado pelo médico. ATROVENT pode ser administrado em associação com um beta-agonista inalatório, desde que prescritos pelo médico.

Doses diárias acima de 2 mg para adultos e crianças acima de 12 anos, e 1 mg para crianças menores de 12 anos de idade, devem ser administradas sob supervisão médica.

Devido à informação limitada nesta faixa etária, ATROVENT só deve ser administrado a crianças até 12 anos sob supervisão médica.

Modo de usar

As instruções de uso devem ser cuidadosamente lidas para garantir o uso correto do medicamento.

O frasco de ATROVENT vem com um moderno gotejador fácil de usar: rompa o lacre da tampa e vire o frasco na posição vertical. Para começar o gotejamento bata levemente com o dedo no fundo do frasco e deixe gotejar a quantidade desejada.

A dose recomendada deve ser diluída em solução fisiológica até um volume final de 3-4 mL. A solução diluída deve ser nebulizada e inalada até ser totalmente consumida. A solução sempre deve ser diluída antes de cada utilização. Qualquer quantidade residual da solução deve ser descartada.

A dose pode depender do modo de inalação e da qualidade da nebulização.

A duração da inalação pode ser controlada pelo volume de diluição.

ATROVENT pode ser utilizando com qualquer aparelho de nebulização comercialmente disponível.

Onde houver oxigênio disponível pode ser usado um fluxo de 6 a 8 litros/minuto, ou a critério médico.

ATROVENT solução para nebulização pode ser combinado com mucolíticos como o ambroxol (MUCOSOLVAN) e a bromexina (BISOLVON) e com beta-2-agonistas como o fenoterol (BEROTEC) em solução para nebulização.

ATROVENT não deve ser misturado com cromoglicato dissódico no mesmo nebulizador, pois pode ocorrer precipitação do produto.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Muitos dos eventos adversos listados podem ser atribuídos às propriedades anticolinérgicas de ATROVENT N e ATROVENT. Assim como acontece com toda terapia inalatória, no tratamento com ATROVENT N e ATROVENT podem ocorrer sintomas de irritação local. Os eventos adversos foram identificados a partir de dados obtidos em estudos clínicos e pela farmacovigilância durante o uso após a aprovação do medicamento.



ATROVENT N e ATROVENT PROFISSIONAL

- Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): cefaleia, tontura, irritação na garganta, tosse, boca seca, náusea e distúrbios da motilidade gastrointestinal.
- Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): hipersensibilidade, reação anafilática, visão turva, midríase, aumento da pressão intraocular; glaucoma, dor ocular, visão de halos, hiperemia conjuntival, edema de córnea, palpitações, taquicardia supraventricular, broncoespasmo, broncoespasmo paradoxal, espasmo da laringe, edema orofaríngeo, garganta seca, diarreia, constipação, vômito, estomatite, edema da mucosa oral, rash, prurido, edema angioneurótico e retenção urinária.
- Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): distúrbios na acomodação visual, fibrilação atrial, aumento da frequência cardíaca (taquicardia) e urticária.

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

Até o momento não foram observados sintomas específicos de superdose. Em vista da ampla faixa terapêutica e da administração local de ATROVENT N e ATROVENT, não é de se esperar que ocorram sintomas anticolinérgicos de maior gravidade. Podem ocorrer manifestações sistêmicas menores da ação anticolinérgica como boca seca, distúrbio da acomodação visual e taquicardia.

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

MS-1.0367.0004

Farm. Resp.: Dímitra Apostolopoulou – CRF-SP 08828

ATROVENT N

Importado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.
Rod. Régis Bittencourt, km 286
Itapecerica da Serra – SP
CNPJ 60.831.658/0021-10

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.
Ingelheim am Rhein – Alemanha

ATROVENT

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.
Rod. Régis Bittencourt, km 286
Itapecerica da Serra – SP
CNPJ 60.831.658/0021-10
Indústria Brasileira

SAC 0800 701 6633

Venda sob prescrição médica.



20150728
HFA/S 15-00

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
04/09/2015	0792511155	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	RESULTADOS DE EFICÁCIA CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Solução (gotas) Solução aerossol
17/09/2013	0783358/13-0	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Incial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Reenvio da Inclusão Inicial de Texto de Bula para adequação à formatação da - RDC 47/09	VPS	Solução (gotas) Solução aerossol
12/04/2013	0278678/13-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Incial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	VPS	Solução (gotas) Solução aerossol

011380

Biosintética
uma empresa **achē**

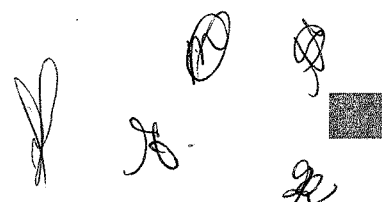
Bula
item 130
item 131
item 132

BUSONID

Biosintética Farmacêutica Ltda.

Suspensão aquosa

32 mcg e 64 mcg

Handwritten signatures and initials, including a stylized signature on the left, a circled 'R' in the top middle, a signature in the bottom middle, a signature in the top right, a signature in the bottom right, and a small black square in the bottom right.

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

BUSONID
budesonida

APRESENTAÇÕES

Suspensão aquosa 32 mcg/dose: frasco-spray com válvula dosadora contendo 3 mL (60 doses) e 6 mL (120 doses).

Suspensão aquosa 64 mcg/dose: frasco-spray com válvula dosadora contendo 3 mL (60 doses) e 6 mL (120 doses).

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

USO INTRANASAL

COMPOSIÇÃO

Busonid 32 mcg:

Cada dose contém 32 mcg de budesonida.

Busonid 64 mcg:

Cada dose contém 64 mcg de budesonida.

Excipientes: celulose microcristalina, carmelose sódica, glicose, polissorbato 20, edetato dissódico de cálcio di-hidratado, água purificada e ácido clorídrico.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Busonid é indicado para pacientes com rinites não-alérgica e alérgica perenes e alérgica sazonal, tratamento de pólipos nasal e prevenção de pólipos nasal após polipectomia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Rinite

A budesonida uma vez ao dia é efetiva no tratamento de rinite sazonal e perene em adultos e crianças, como demonstrado pelos resultados de estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo. A budesonida possui um rápido início de ação, com efeitos significativos em sintomas específicos após 3-5 horas, com eficácia geral atingida muito rapidamente em 7 horas. A budesonida também possui duração de ação prolongada, permitindo a administração diária única (DAY J et al. Am J Rhinol 1997; 11:77; PEDERSEN S et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 1998; 81:128)

Rinite alérgica sazonal

Na rinite sazonal diversos estudos clínicos suportam a efetividade da budesonida em dosagens de 32-64 mcg 1-2 doses em cada narina, administrado inicialmente em uma dose inicial maior e depois ajustado para a dose de manutenção mínima (DAY J et al. Am J Rhinol 1997; 11:77; MELTZER E. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 81:128). Por exemplo, em um estudo em pacientes com rinite alérgica sazonal induzida por ambrósia, 64 mcg de budesonida uma vez ao dia foi dose mínima efetiva durante a estação de polinização (CRETICOS P et al. Allergy Asthma Proc 1998; 19:285). A melhora significativa devida ao tratamento com budesonida foi demonstrada em avaliação de qualidade de vida (OSTINELLI J et al. J Allergy Clin Immunol 1998; 101: S97).

Rinite alérgica perene

A budesonida é também bem documentada na rinite perene com alívio de sintomas como, por exemplo, obstrução nasal, coriza, espirros, prurido nasal e melhoria na saúde relacionada ao escore de qualidade de vida (DAY J et al. J Allergy Clin Immunol 1998; 102:902, MELTZER E. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 81:128, STÄHL E et al. J Allergy Clin Immunol 2000; 105(1): S94 (abstract 279)).

Rinite perene não-alérgica

Rinite perene não-alérgica é caracterizada por sintomas nasais persistentes que não resultam de eventos imunopatológicos mediados por IgE. O diagnóstico da rinite não alérgica é frequentemente um diagnóstico de exclusão, quando uma etiologia alérgica pode ser substanciada por testes diagnósticos. Os sintomas podem ser similares à rinite alérgica, mas com menor quantidade de prurido nasal, de número de episódios de espirros e queixas conjuntivais. Rinite vasomotora e rinite não-alérgica eosinofílica são causas comuns.

A budesonida mostrou ser eficaz em estudos clínicos (até 12 meses) demonstrando sintomas nasais reduzidos em doses de 200 - 400 mcg. Em estudos em pacientes com rinite não-alérgica perene, uma redução de secreção nasal induzida por metacolina e escores de sintomas foi demonstrada (MALM L et al. *Allergy* 1981; 36 (3):209). Em estudos de 12 meses, com dosagem de 400 mcg uma vez ao dia, reduziu efetivamente todos os sintomas nasais mensurados por escalas de pontuação de 4 pontos incluindo rinoscopia (SYNNERSTAD B et al. *Br J Clin Pract.* 1996; 50(7):363). Em um estudo de 6 meses de eficácia e 12 meses de segurança, no qual a maioria dos pacientes possuíam rinite perene não alérgica, tratamento efetivo e seguro foram concluídos na dosagem de 200-400 mcg uma vez ao dia (LINDQVIST N et al. *Eur J Respir Dis* 1982; 63 (Suppl 122):270; LINDQVIST N et al. *Allergy* 1986; 41(3):179). Um efeito significativo foi também confirmado em um estudo de 12 meses em comparação com cetirizina (RINNE J et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109(3):426).

Tratamento de pólipos nasais. Prevenção de pólipos nasais após polipectomia

Pólipos nasais causam obstrução nasal e sintomas relacionados, como hiper-reatividade nasal não específica, rinorreia, espirros e perda do olfato. A maioria dos casos de pólipos nasais respondem bem ao tratamento de glicocorticosteroides nasais. Uma estratégia terapêutica combinada com cirurgia e tratamento com glicocorticosteroides nasais é comumente praticada. Após a remoção cirúrgica dos pólipos nasais, polipose nasal sintomática pode reocorrer.

Diversos estudos controlados demonstraram que a budesonida reduz o tamanho dos pólipos, melhora os sintomas nasais e reduz a frequência de recorrência de cirurgias (LILDHOLDT T et al. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 1997; 123:595; RUHNO J et al. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:946-53; TOS M et al. *Am J Rhinol* 1998; 12:183).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Propriedades Farmacodinâmicas**

A budesonida é um glicocorticosteroide com grande efeito anti-inflamatório local.

O mecanismo de ação exato dos glicocorticosteroides no tratamento da rinite não está totalmente elucidado. Ações anti-inflamatórias, como a inibição da liberação do mediador inflamatório e das respostas imunes mediadas pela citocina são provavelmente importantes. A potência intrínseca da budesonida, medida como a afinidade pelo receptor de glicocorticoide, é cerca de 15 vezes maior que da prednisolona.

Um estudo clínico em rinite sazonal comparando budesonida intranasal e oral com placebo mostrou que o efeito terapêutico da budesonida pode ser totalmente explicado pela ação local.

A budesonida, administrada profilaticamente, demonstrou ter efeito protetor contra a eosinofilia e a hiperresponsividade induzidas por provocação nasal.

Nas doses recomendadas, a budesonida não causa qualquer alteração clínica importante, nem nos níveis de cortisol plasmático basal, nem na resposta à estimulação com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) em pacientes com rinite. Entretanto, supressão dose-relacionada do cortisol plasmático e urinário tem sido observada em voluntários sadios após um curto período de administração da budesonida.

Propriedades Farmacocinéticas**Absorção**

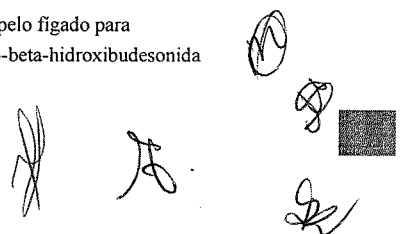
A disponibilidade sistêmica da budesonida, com referência à dose medida, é de 33%. Em adultos, a concentração plasmática máxima após a administração de 256 mcg de Busonid é de 0,64 nmol/L e é alcançada em 0,7 horas (42 minutos). A área sob a curva de concentração plasmática versus tempo (AUC) após administração de 256 mcg de Busonid é 2,7 nmol.h/L em adultos.

Distribuição

A budesonida tem um volume de distribuição de aproximadamente 3 L/kg. A taxa de ligação às proteínas plasmáticas é em média 85-90%.

Biotransformação

A budesonida sofre um extenso grau de biotransformação hepática (aproximadamente 90%) na primeira passagem pelo fígado para metabólitos com baixa atividade glicocorticosteroide. A atividade glicocorticosteroide dos principais metabólitos, 6-beta-hidroxibudesonida



e 16-alfa-hidroxiprednisolona, é menor que 1% da atividade da budesonida. O metabolismo da budesonida é mediado principalmente pela CYP3A, uma subfamília do citocromo P450. A budesonida não sofre inativação metabólica local no nariz.

Eliminação

Os metabólitos são excretados como tal ou na forma conjugada, principalmente pela via renal. Não foi detectada budesonida íntegra na urina. A budesonida tem alta depuração sistêmica (aproximadamente 1,2 L/min) e a meia-vida plasmática após administração intravenosa é de 2-3 horas.

Linearidade

A cinética da budesonida é proporcional às doses clinicamente relevantes.

Crianças

A AUC após administração de 256 mcg de budesonida, é 5,5 nmol.h/L em crianças, indicando uma exposição sistêmica maior ao glicocorticosteroide em crianças do que em adultos. Esta diferença observada na farmacocinética entre adultos e crianças, contudo, não resulta em efeitos sistêmicos mais pronunciados, nem em aumento da frequência de reações adversas.

Dados de segurança pré-clínica

Resultados de estudos de toxicidade aguda, subaguda e crônica, mostraram que os efeitos sistêmicos da budesonida, como redução de ganho de peso e atrofia dos tecidos linfoides e do córtex adrenal, são menos graves ou similares aos observados após administração de outros glicocorticosteroides.

A budesonida, avaliada em seis diferentes sistemas de teste, não mostrou efeito mutagênico ou clastogênico.

Um aumento da incidência de gliomas cerebrais de ratos machos em um estudo de carcinogênese não pôde ser verificado em um "repeat study", no qual incidência de gliomas não diferiu entre qualquer um dos grupos com tratamento ativo (budesonida, prednisolona, triancinolona acetona) e grupo controle.

Alterações hepáticas (neoplasias hepatocelulares primárias) encontradas em ratos no estudo original de carcinogênese foram observadas novamente em um "repeat study" com budesonida, assim como com os glicocorticoides de referência. Estes efeitos são mais provavelmente relacionados a um efeito do receptor e, portanto, representam um efeito de classe.

A experiência clínica disponível mostra que não há indicações de que a budesonida ou outros glicocorticosteroides induzam gliomas no cérebro ou neoplasmas hepatocelulares primários no homem.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Histórico de hipersensibilidade à budesonida ou a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso de doses excessivas ou o tratamento em longo prazo com glicocorticosteroides pode levar ao aparecimento de sinais ou sintomas de hipercorticismo, supressão da função hipotálamo-hipófise-adrenal e/ou inibição do crescimento em crianças.

Os efeitos em longo prazo dos glicocorticosteroides nasais em crianças não são totalmente conhecidos. O médico deve acompanhar de perto o crescimento das crianças recebendo glicocorticosteroides por tempo prolongado por qualquer via e avaliar os benefícios do tratamento de glicocorticosteroides e a possibilidade de inibição do crescimento.

A função hepática reduzida pode afetar a eliminação dos glicocorticosteroides. A farmacocinética da budesonida intravenosa, entretanto, é similar em pacientes cirróticos e em indivíduos saudáveis. A farmacocinética após a ingestão oral da budesonida foi alterada devido ao comprometimento da função hepática, como evidenciado pelo aumento da disponibilidade sistêmica. Entretanto, esse fato é de importância clínica limitada para Busonid, pois, após a inalação nasal, a contribuição oral para a disponibilidade sistêmica é relativamente pequena.

Pode ser necessária especial atenção aos pacientes com tuberculose pulmonar.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir autos e operar máquinas

Busonid não afeta a habilidade de dirigir veículos e de operar máquinas.

Uso durante a gravidez e lactação

Resultados de estudos epidemiológicos prospectivos e experiência pós-comercialização indicam que não há aumento do risco de má formação com o uso de budesonida intranasal ou inalada durante todo o período de gestação, inclusive na fase inicial.

Assim como outros fármacos a administração de budesonida durante a gravidez requer que os benefícios para a mãe sejam avaliados contra os riscos para o feto.

A budesonida é excretada no leite materno. Entretanto, em doses terapêuticas, Busonid não tem efeito no lactente. Busonid pode ser usado durante a lactação.

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

Busonid não deve entrar em contato com os olhos. Caso isto ocorra, enxágue os olhos imediatamente com água.

Crianças

As crianças somente devem utilizar Busonid sob supervisão de um adulto para assegurar que a dose seja corretamente administrada e esteja de acordo com a prescrição do médico.

Atenção: este medicamento contém açúcar (cada dose contém 0,45 mg de glicose), portanto, deve ser usado com cautela e a critério do médico em pacientes portadores de diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foi observada interação da budesonida com qualquer fármaco usado para o tratamento da rinite.

O metabolismo da budesonida é mediado principalmente pela CYP3A, uma subfamília do citocromo P450. Portanto, inibidores desta enzima, como o cetozazol, podem aumentar a exposição sistêmica à budesonida. No entanto, o uso concomitante de cetozazol com Busonid por períodos mais curtos tem importância clínica limitada.

A cimetidina nas doses recomendadas tem efeito discreto, mas clinicamente insignificante sobre a farmacocinética da budesonida oral.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

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

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

Características do medicamento

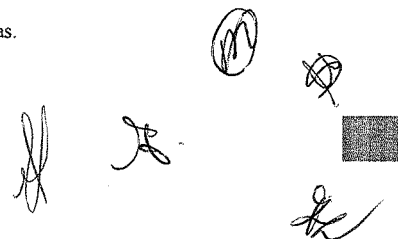
Busonid é uma suspensão homogênea e de cor branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose deve ser individualizada e titulada para a menor dose necessária para a manutenção do controle dos sintomas.



Posologia

Rinites

Adultos, idosos e crianças a partir de 6 anos: recomenda-se iniciar com dose de 256 mcg /dia (2 aplicações de 64 mcg em cada narina ou 4 aplicações de 32 mcg em cada narina). A dose pode ser administrada 1 vez ao dia pela manhã, ou dividida em 2 administrações, pela manhã e à noite.

Não há dados indicando que uma dose diária superior a 256 mcg aumentaria a eficácia.

Em pacientes com rinite alérgica sazonal e perene, budesonida demonstrou melhora nos sintomas nasais (vs. placebo) em até 10 horas após a primeira dose. Isto é baseado em dois estudos de grupos paralelos, duplos-cegos, placebo-controlados, randomizados, sendo que um realizado com pacientes com rinite alérgica sazonal, expostos ao pólen da Erva-de-Santiago em uma Unidade de Exposição Ambiental (UEA) e o outro, um estudo multicêntrico de quatro semanas em pacientes com rinite alérgica perene.

Depois que o efeito clínico desejado é obtido, geralmente dentro de 1-2 semanas, a dose de manutenção deve ser reduzida à menor dose necessária para o controle dos sintomas. Estudos clínicos sugerem que uma dose de manutenção de 32 mcg em cada narina pela manhã pode ser suficiente em alguns pacientes.

NOTA: O tratamento da rinite sazonal, sempre que possível, deve ser iniciado antes da exposição aos alérgenos. Algumas vezes, pode ser necessário tratamento concomitante para controlar os sintomas oculares causados pela alergia.

Tratamento ou prevenção de pólipos nasais

A dose recomendada é de 256 mcg /dia (2 aplicações de 64 mcg em cada narina ou 4 aplicações de 32 mcg em cada narina). A dose pode ser administrada 1 vez ao dia pela manhã, ou dividida em 2 administrações, pela manhã e à noite.

Quando o efeito clínico desejado for obtido, a dose de manutenção deve ser reduzida à menor dose necessária ao controle dos sintomas.

Modo de usar

Busonid é um tratamento preventivo, de uso diário, que se prolonga durante vários meses. Por esta razão é muito importante utilizá-lo de acordo com as seguintes instruções:

1. Antes do uso, lave as narinas e assoe suavemente o nariz.

Figura 1



2. Agitar suavemente 3 vezes e remover a tampa.

Figura 2



3. Segure o frasco na posição vertical, mantendo o polegar na sua base e colocando os dedos médio e indicador em torno do bico aplicador, pressione para baixo. Se estiver usando pela primeira vez, pressione a válvula até que ocorra a liberação uniforme do medicamento.

Figura 3



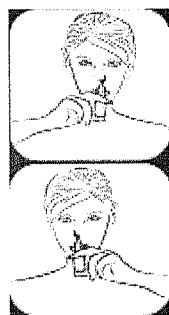
4. Incline levemente a cabeça para baixo.

Figura 4



5. Introduza a ponta do aplicador na narina esquerda, utilizando a mão direita. Pressione a válvula o número de vezes prescrito pelo médico e respire fundo. Introduza a ponta do aplicador na narina direita, utilizando a mão esquerda. Pressione a válvula o número de vezes prescrito pelo médico e respire fundo.

Figura 5



6. Limpe o aplicador e recoloque a tampa.

Figura 6

**Atenção:**

A válvula do produto não permite que todo o conteúdo seja retirado do frasco. Para que seja possível retirar o número de doses informadas (60 doses ou 120 doses), é colocado um volume extra de produto. Desta forma, é normal que ainda haja uma quantidade remanescente de produto no frasco quando o mesmo não sair mais através da válvula.

A válvula do medicamento não é removível. O medicamento já vem pronto para o uso. Portanto, não deve ser perfurado e nem introduzido objetos pontiagudos no aplicador, pois isto irá danificá-lo e irá alterar a dose do medicamento liberada, além de permitir uma possível contaminação.

Os frascos de Busonid (budesonida) contêm doses suficientes para garantir as doses necessárias ao preenchimento da válvula, nos períodos de não uso. Desta maneira, não ocorrerá perda das doses então declaradas (60 ou 120 doses) ao se fazer o procedimento de preenchimento.

Não utilizar o medicamento mais vezes que o prescrito.

Interrupção do tratamento: não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico, trata-se de um medicamento de uso prolongado e ação preventiva

9. REAÇÕES ADVERSAS

Comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$):

Alterações Respiratória, Torácica e no Mediastino: secreção hemorrágica e epistaxe, irritação nasal.

Incomum ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$):

Alterações no Sistema Imunológico: reações de hipersensibilidade imediata e tardia incluindo urticária, exantema, dermatite, angioedema e prurido.

Muito rara ($< 1/10000$):

Alterações respiratória, torácica e no mediastino: ulcerações da membrana da mucosa e perfuração de septo nasal;

Alterações no Sistema Imunológico: reação anafilática.

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

Não é esperado que a superdosagem aguda com Busonid, seja um problema clínico, mesmo em doses excessivas.

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

III – DIZERES LEGAIS

MS - 1.1213.0173

Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães - CRF-SP nº 12.449

Biosintética Farmacêutica Ltda.

Av. das Nações Unidas, 22.428

São Paulo - SP

CNPJ 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



0800 701 6900

cac@ache.com.br

8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)



011384

Biosintética
uma empresa **achē**

BUSONID

Biosintética Farmacêutica Ltda.

Suspensão aquosa

50 mcg e 100 mcg

Handwritten signatures and a stamp in the bottom right corner. The signatures are in black ink and appear to be initials or names. There is a small, dark rectangular stamp or mark to the right of the signatures.

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

BUSONID

budesonida

APRESENTAÇÕES

Suspensão aquosa 50 mcg/dose: frasco-spray com válvula dosadora contendo 3 mL (60 doses) e 6 mL (120 doses).

Suspensão aquosa 100 mcg/dose: frasco-spray com válvula dosadora contendo 3 mL (60 doses) e 6 mL (120 doses).

USO INTRANASAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO

Busonid 50 mcg:

Cada dose contém 50 mcg de budesonida.

Busonid 100 mcg:

Cada dose contém 100 mcg de budesonida.

Excipientes: celulose microcristalina, carmelose sódica, glicose, polissorbato 20, edetato dissódico de cálcio di-hidratado, água purificada e ácido clorídrico.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Busonid é destinado à profilaxia e tratamento de rinite alérgica sazonal e perene, rinites não alérgicas e no tratamento de pólipos nasais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Day et al. (2000) desenharam um estudo duplo cego randomizado de grupos paralelos, a budesonida spray aquosa nasal foi testada nas doses de 64 a 256 mcg versus placebo, em 217 pacientes com história de sensibilidade a pólen há pelo menos 1 ano e com provocação nasal como teste de controle, observou-se que entre 7 a 12 horas os usuários da budesonida apresentaram redução na obstrução nasal e nos sintomas quando comparados ao grupo placebo, sendo que o início de ação (por volta de 3 horas) foi menor no grupo que fez uso das maiores doses de budesonida quando comparado ao placebo. O grupo que fez uso da dose de 64 mcg apresentou resultados semelhantes, porém com início de ação por volta de 3 a 5 horas. A eficácia do tratamento foi maior para budesonida em comparação ao placebo a partir de 5 horas. Todos os tratamentos foram bem tolerados e nenhum evento adverso específico foi relatado.

Com base no uso da budesonida tópica nasal para alívio dos sintomas da rinite alérgica, Gurevich et al. (2005) realizaram estudo cruzado, duplo-cego, placebo controlado com objetivo primário de avaliar a melhora do sono, diminuição da sonolência e da fadiga em pacientes tratados com budesonida intranasal spray. Os pesquisadores selecionaram 26 pacientes (n=26) que foram tratados com 128 mcg/dia de budesonida ou com placebo, e que foram avaliados segundo a Escala de Sonolência de Epworth, diário pessoal, e questionários com foco nos sintomas nasais, qualidade do sono, sonolência e fadiga diurna, durante o período de 8 semanas. Os resultados do estudo mostraram que os pacientes tratados com budesonida intranasal spray apresentaram melhora dos parâmetros analisados e que esta melhora foi estatisticamente significativa para a congestão nasal (p = 0.04), sonolência diurna (p = 0.01) e redução na fadiga diurna (p= 0.08) quando comparada ao controle. As medidas do sono também mostraram melhora estatisticamente significativa dos parâmetros analisados (p=0,04). Budesonida intranasal spray foi efetiva na redução da congestão nasal, sonolência e fadiga diurna, além de melhorar a qualidade do sono do paciente com rinite alérgica perene.

Em uma revisão de estudos no MEDLINE (abril de 1966 - 2003), Stanaland (2004) analisou os resultados de estudos clínicos controlados, duplo-cegos e randomizados, considerando a eficácia, perfil de segurança, efeitos sobre a qualidade de vida, preferência do paciente e custo-efetividade da budesonida aquosa intranasal spray, aplicada uma vez ao dia, no tratamento da Rinite Alérgica. Com base nos resultados dos

estudos analisados, a budesonida intranasal administrada uma vez ao dia foi considerada um tratamento eficaz para rinite alérgica sazonal e perene, mesmo em doses baixas como 64 mcg (32 mcg em cada narina). A budesonida intranasal foi bem tolerada nos estudos analisados, com um perfil de eventos adversos similar ao placebo, e não causou, clinicamente, supressão significativa da função do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, em doses 4 vezes superiores à dose inicial recomendada.

Em conclusão, a budesonida intranasal uma vez por dia, é altamente eficaz e bem tolerada para a rinite alérgica sazonal e perene em adultos e crianças, com uma gama de eventos adversos similares a do placebo.

Day, H. et al., Onset of action of intranasal budesonide (Rhinocort Aqua) in seasonal allergic rhinitis studies in a controlled exposure model. *J Allergy Clin Immunol* . 105:489-94,2000

Gurevich F. et al. The Effect of Intranasal Steroid Budesonide on the Congestion-Related Sleep Disturbance and Daytime Somnolence in Patients with Perennial Allergic Rhinitis . *Allergy and Asthma Proc.* 26:268 –274, 2005.

Stanaland, B. E. et al. Once-Daily Budesonide Aqueous Nasal Spray for Allergic Rhinitis: A Review. *Clin Ther.* vol. 26 (4):473-492,2004.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Modo de ação

Busonid contém em sua fórmula um único princípio ativo, a budesonida, glicocorticoide não halogenado de síntese, cuja principal propriedade consiste na elevada relação entre sua potente atividade anti-inflamatória local e atividade sistêmica muito baixa. Seu início de ação ocorre em cerca de 10 a 24 horas após a administração, com pico de ação de 1 dia a 2 semanas.

Os corticosteroides têm vários mecanismos de ação, incluindo atividade anti-inflamatória, propriedades imunossupressoras e ações antiproliferativas. Os efeitos anti-inflamatórios resultam da redução da formação, liberação e atividade dos mediadores inflamatórios (ex.: cininas, histamina, liposomas, prostaglandinas e leucotrienos). Assim, ocorre a redução das manifestações iniciais do processo inflamatório.

Os corticoides inibem a marginação e subsequente migração celular para o sítio inflamatório e também revertem a dilatação e o aumento da permeabilidade vascular local, levando à redução do acesso celular ao sítio. Essa ação vasoconstritora reduz o extravasamento vascular, o edema e o desconforto local.

Propriedades Farmacodinâmicas

A budesonida é um glicocorticosteroide com grande efeito anti-inflamatório local.

O mecanismo de ação exato dos glicocorticosteroides no tratamento da rinite não está totalmente elucidado. Ações anti-inflamatórias, como a inibição da liberação do mediador inflamatório e das respostas imunes mediadas pela citocina são provavelmente importantes. A potência intrínseca da budesonida, medida como a afinidade pelo receptor de glicocorticoide, é aproximadamente 15 vezes maior que da prednisolona. Um estudo clínico em rinite sazonal comparando budesonida intranasal e oral com placebo mostrou que o efeito terapêutico da budesonida pode ser totalmente explicado pela ação local.

A budesonida, administrada profilaticamente, demonstrou ter efeito protetor contra a eosinofilia e a hiper-responsividade induzidas por provocação nasal.

Nas doses recomendadas, não causa qualquer alteração clínica importante, nem nos níveis de cortisol plasmático basal, nem na resposta a estimulação com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) em pacientes com rinite. Entretanto, supressão dose-relacionada do cortisol plasmático e urinário tem sido observada em voluntários saudáveis após um curto período de administração.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O produto não deve ser administrado a pacientes sensíveis à budesonida, outros corticoides e também a outros componentes de sua fórmula.

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Busonid deve ser administrado com cautela em pacientes com tuberculose pulmonar ativa ou quiescente; infecções fúngicas virais e bacterianas graves ou sem tratamento e herpes ocular simples.



Deve-se ter cautela em portadores de glaucoma, catarata, cirrose hepática, osteoporose e úlcera péptica.

A passagem de um tratamento oral com corticosteroides para um tratamento com Busonid inalatório deve ser lenta e gradual, devido principalmente à lenta normalização da função adrenal, previamente alterada pela corticoterapia oral. Essa transferência pode desmascarar condições alérgicas ocultadas pela terapia sistêmica. Evitar esta transferência em situações de "stress" como cirurgia, infecção e trauma.

Pode ser utilizado em pacientes com úlceras de septo recentes, epistaxes recorrentes, trauma nasal e cirurgias nasais recentes, desde que o quadro esteja controlado e sob controle médico rigoroso.

A velocidade do crescimento em crianças que usaram budesonida inalatória foi diferente das que tomaram placebo durante o primeiro ano de tratamento. Após 4 anos de tratamento, no entanto, a velocidade de crescimento entre pacientes tratados com budesonida e placebo foi similar.

Deve-se tomar cuidado em caso de altas doses de corticosteroides inalatórios, como o Busonid, pois podem interferir no controle da diabetes, podendo causar hiperglicemia.

Pacientes que recebem tratamento em longo prazo devem tomar cuidado, pois os corticosteroides diminuem a absorção intestinal do cálcio e fósforo, além de aumentarem a excreção urinária do cálcio, podendo causar osteoporose.

Em casos de irritação, infecções fúngicas ou bacterianas locais pode-se descontinuar o tratamento com Busonid, enquanto o tratamento específico é instalado.

Crianças possuem tendência de absorver proporcionalmente maiores quantidades da medicação e estão mais suscetíveis à toxicidade sistêmica.

A terapia com corticosteroides pode aumentar o risco de desenvolvimento de infecção grave ou fatal em indivíduos expostos a patologias virais como varicela ou sarampo. Evitar o contato do produto com os olhos.

Gravidez e lactação

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

Os estudos em animais demonstraram que os corticosteroides podem produzir vários tipos de malformações fetais, mas que não foram confirmadas em estudos controlados com mulheres grávidas. GLUCK et cols (2005), publicaram uma revisão sobre os efeitos da exposição à budesonida inalatória ou intranasal em gestantes. Concluiu-se que a exposição materna à budesonida inalatória durante a gestação não está associada a um aumento no risco de malformações congênitas ou outros efeitos nocivos ao feto, em estudos com mais de 6600 recém-nascidos. Os dados disponíveis com o uso de budesonida nasal são limitados, porém as evidências indicam uma menor exposição sistêmica após a administração intranasal demonstrando um perfil de segurança ao menos similar à budesonida administrada por via inalatória. Baseados nestes dados, a budesonida inalatória, esta poderá ser recomendada, caso um corticoide intranasal precise ser iniciado durante a gestação.

Os potenciais riscos e benefícios devem ser analisados antes de ser prescrito o tratamento às mulheres durante o período de aleitamento. A budesonida é excretada no leite materno. Assim, deve-se ter atenção quando o uso de budesonida spray nasal for prescrito durante o aleitamento.

GLUCK, P.A.; GLUCK, J.C. A review of pregnancy outcomes after exposure to orally inhaled or intranasal budesonide. Cur Med Res Opin, v. 21, n. 7, p. 1075-1084, 2005.

Atenção: este medicamento contém açúcar (glicose), portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

Cada dose (0,05 ml) de Busonid contém 0,45 mg de glicose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Seguem as principais interações de Busonid:

Interação Medicamento-Medicamento

Gravidade: Maior

Efeito da interação: diminuição do limiar convulsivo.

Medicamento: bupropiona.

Biosintética
uma empresa achê

Gravidade: Moderada

Efeito da interação: aumenta a concentração plasmática da budesonida.

Medicamento: claritromicina, eritromicina, itraconazol, cetoconazol.

Efeito da interação: aumenta o efeito mieloproliferativo do sargramostim.

Medicamento: sargramostim.

Gravidade: Menor

Efeito da interação: aumenta o risco de desenvolver a síndrome de Cushing.

Medicamento: amiodarona.

Interação medicamento-alimento: o uso concomitante de Busonid spray nasal e suco de grapefruit (toranja) pode aumentar os níveis séricos deste medicamento.

Não há dados que indiquem interação com álcool.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

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

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

Características do medicamento

Busonid é uma suspensão homogênea e de cor branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Busonid é um tratamento preventivo, de uso diário, que se prolonga durante vários meses. Por esta razão é muito importante utilizá-lo de acordo com as seguintes instruções:

1. Antes do uso, lave as narinas e assoe suavemente o nariz.

Figura 1



2. Agitar suavemente 3 vezes e remover a tampa.

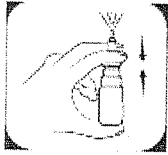
Figura 2



Handwritten signatures and marks, including a circled 'M' and a small square.

3. Segure o frasco na posição vertical, mantendo o polegar na sua base e colocando os dedos médio e indicador em torno do bico aplicador, pressione para baixo. Se estiver usando pela primeira vez, pressione a válvula até que ocorra a liberação uniforme do medicamento.

Figura 3



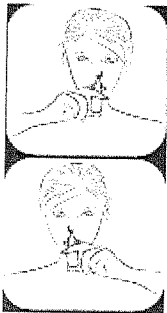
4. Incline levemente a cabeça para baixo.

Figura 4



5. Introduza a ponta do aplicador na narina esquerda, utilizando a mão direita. Pressione a válvula o número de vezes prescrito pelo médico e respire fundo. Introduza a ponta do aplicador na narina direita, utilizando a mão esquerda. Pressione a válvula o número de vezes prescrito pelo médico e respire fundo.

Figura 5



6. Limpe o aplicador e recoloque a tampa.

Figura 6



Atenção:

A válvula do produto não permite que todo o conteúdo seja retirado do frasco. Para que seja possível retirar o número de doses informadas (60 doses ou 120 doses), é colocado um volume extra de produto. Desta forma, é normal que ainda haja uma quantidade remanescente de produto no frasco quando o mesmo não sair mais através da válvula.

011387
C9

Biosintética
uma empresa achē

A válvula do medicamento não é removível. O medicamento já vem pronto para o uso. Portanto, não deve ser perfurado e nem introduzido objetos pontiagudos no aplicador, pois isto irá danificá-lo e irá alterar a dose do medicamento liberada, além de permitir uma possível contaminação.

Os frascos de Busonid (budesonida) contêm doses suficientes para garantir as doses necessárias ao preenchimento da válvula, nos períodos de não uso. Desta maneira, não ocorrerá perda das doses então declaradas (60 ou 120 doses) ao se fazer o procedimento de preenchimento.

Não utilizar o medicamento mais vezes que o prescrito.

Antes de iniciar o uso de Busonid é importante que você leia o item "Modo de Usar". Siga as instruções corretamente. Crianças somente devem usar Busonid com a supervisão de um adulto.

Posologia

Tratamento de rinites

Adultos e crianças a partir de 6 anos:

Suspensão aquosa nasal 50 mcg/dose: 2 aplicações em cada narina, 2 vezes ao dia ou 4 aplicações em cada narina pela manhã (400 mcg/dia).
A dose máxima estabelecida é de 4 jatos por narina ao dia (400 mcg/dia);

Crianças a partir de 12 anos e adultos:

Suspensão aquosa nasal 100 mcg/dose: 1 aplicação em cada narina, 2 vezes ao dia ou 2 aplicações em cada narina, 1 vez ao dia. (400 mcg/dia).

Tratamento ou prevenção de pólipos nasais: a dose recomendada é a partir de 200 a 400 mcg, 2 vezes ao dia.

Quando o efeito clínico desejado for obtido, geralmente dentro de 3 a 7 dias, a dose de manutenção deve ser reduzida à menor dose necessária ao controle dos sintomas.

NOTA: O tratamento da rinite sazonal, sempre que possível, deve ser iniciado antes da exposição aos alérgenos. Algumas vezes, pode ser necessário tratamento concomitante para controlar os sintomas oculares causados pela alergia.

Não estão estabelecidas a eficácia e segurança da budesonida intranasal em crianças menores de 6 anos.

As crianças devem utilizar Busonid (budesonida) sob supervisão de um adulto, a fim de assegurar sua correta administração e que a dose seja correspondente à dose prescrita pelo médico

Agite antes de usar.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Efeitos Cardiovasculares

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): palpitações, síncope e taquicardia.

Efeitos Dermatológicos

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): dermatite de contato, dermatite, irritação e urticária.

Efeitos Endócrinos/Metabólicos

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): hipocalcemia, ganho de peso.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): Síndrome de Cushing hipoglicemia, alteração na taxa de lipídios e hiperglicemia.

Efeitos Gastrointestinais

Reação muito comum (> 1/10): náusea.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): dor abdominal, candidíase oral, indigestão, gastroenterite viral, vômito e xerostomia.

Reação muito rara (< 1/10.000): candidíase do esôfago.

Efeitos Hematológicos

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): equimose, leucocitose.

Efeitos Imunológicos

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): doença infecciosa, doença viral.

Reação rara ($> 1/10.000$ e < 1.000): reação imune de hipersensibilidade.

Efeitos Musculoesqueléticos

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): artralgia e mialgia.

Efeitos Neurológicos

Reação muito comum ($> 1/10$): dor de cabeça.

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): astenia, sonolência, insônia, enxaqueca.

Efeitos Oftálmicos

Reação rara ($> 1/10.000$ e < 1.000): catarata, glaucoma e aumento de pressão ocular.

Efeitos Otológicos

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): otite média.

Efeitos Psiquiátricos

Reação rara ($> 1/10.000$ e < 1.000): ansiedade, depressão, irritabilidade, problemas de comportamento e psicoses.

Efeitos Respiratórios

Reação muito comum ($> 1/10$): disfonia, infecção do trato respiratório, sinusite.

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): rinite alérgica, alteração da voz, tosse, dificuldade na fala, epistaxe, congestão nasal, irritação nasal, nasofaringite, faringite, rinite.

Reação rara ($> 1/10.000$ e < 1.000): broncoespasmo, irritação da garganta.

Outros

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): febre, dor e boca seca.

A literatura cita ainda as seguintes reações adversas, sem frequência conhecida: Acesso de espirros imediatamente após o uso do spray, rouquidão, aumento da tosse, alteração do paladar.

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

Sua baixa atividade sistêmica faz com que o risco de intoxicação com a suspensão aquosa nasal seja muito improvável, principalmente a intoxicação aguda e não sendo dose-dependente.

De qualquer forma, a interrupção do tratamento seria suficiente para fazer desaparecer os sintomas de intoxicação.

Se em alguma circunstância especial aparecerem sintomas de hipercortisolismo ou de insuficiência adrenal, deve-se descontinuar gradualmente o uso de Busonid (como na corticoterapia sistêmica) e corrigir o desequilíbrio eletrolítico com diuréticos que não afetem o potássio, tais como a espirolactona e o triantereno.

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

III – DIZERES LEGAIS

MS - 1.1213.0173

Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães - CRF-SP n° 12.449


011388
CG

Biosintética
uma empresa **achē**

Biosintética Farmacêutica Ltda.
Av. das Nações Unidas, 22.428
São Paulo - SP
CNPJ 53.162.095/0001-06
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



0800 701 6900 
cac@ache.com.br
8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)



A series of handwritten signatures and a solid black square located at the bottom right of the page.

Biosintética
uma empresa **achē**

BUSONID

Biosintética Farmacêutica Ltda.
Cápsula dura com pó para inalação
200 mcg e 400 mcg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**BUSONID**

budesonida

APRESENTAÇÕES

Busonid Caps 200 mcg: embalagem contendo 15 e 60 cápsulas com inalador.

Busonid Caps 200 mcg: embalagem contendo 15 e 60 cápsulas (Refil).

Busonid Caps 400 mcg: embalagem contendo 15 e 60 cápsulas com inalador.

Busonid Caps 400 mcg: embalagem contendo 15 e 60 cápsulas de (Refil)

USO INALATÓRIO ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO DE IDADE****COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula com pó para inalação de 200 mcg contém:

budesonida 200 mcg

Excipiente: lactose monoidratada.

Cada cápsula com pó para inalação de 400 mcg contém:

budesonida 400 mcg

Excipiente: lactose monoidratada.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Para tratamento profilático de moléstias do aparelho respiratório que tenham atividade inflamatória como base fisiopatológica, tais como a asma brônquica, produzindo alívio dos sintomas e prevenção da deterioração da função pulmonar.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A budesonida 200 µg, em comparação com o placebo, resultou em melhora significativa da resposta das vias aéreas respiratórias dos pacientes à bronco provocação com metilcolina no final do tratamento ($p < 0.001$). Entre os pacientes tratados com budesonida 200µg, a taxa de hospitalização foi de 43% menor ($p=0.04$) do que entre aqueles que usaram placebo. Também houve uma redução significativamente maior no uso de broncodilatador para alívio dos sintomas ($p < 0.001$).

Outros estudos demonstraram que os grupos tratados com budesonida, comparados com aqueles que receberam placebo, tiveram melhoras estatisticamente significativas na média dos níveis do pico do fluxo expiratório matinal e noturno ($p < 0.01$) e na média dos valores do volume expiratório forçado ($p < 0.016$).

Em um estudo, pacientes adultos com asma persistente leve que nunca fizeram uso de corticosteroide receberam budesonida inalatório 100µg duas vezes ao dia ou placebo por 12 meses. Pode-se observar que o início da terapia com budesonida reduziu significativamente o risco de ter uma primeira exacerbação grave da asma em 60% dos pacientes. O número de dias com asma mal controlada foi reduzido em 48%, comparado com placebo. Os pacientes demonstraram também melhora significativa na média diária e noturna dos níveis do pico do fluxo expiratório com budesonida 400 ou 800µg/dia, comparado com placebo (ambos $p < 0.01$). Outro estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa nos níveis do pico de fluxo expiratório em pacientes que começaram a terapia com budesonida nos estágios iniciais da doença, comparado com aqueles que tinham sido diagnosticados com asma por um longo período de tempo ($p < 0.05$).

Muitos estudos sugerem que, para a manutenção do controle dos sintomas da asma em lactantes e crianças com asma leve, a administração de budesonida uma vez ao dia é mais efetiva do que a administração duas vezes ao dia.

Conclui-se que os estudos realizados em adultos e crianças têm demonstrado que a formulação de budesonida é altamente eficaz no tratamento de rinite sazonal e perene, com uma gama de eventos adversos similares a do placebo.

A budesonida inalatória mostrou ser poupadora de corticosteroide oral em pacientes com asma grave, reduzindo assim a dose de corticosteroide total e o risco de efeitos colaterais sistêmicos. Em outro estudo com mulheres grávidas com asma, o grupo que usou budesonida inalatória ou beclometasona demonstrou ter reduzido a incidência das exacerbações de asma aguda (4% dos pacientes), comparado a mulheres que não foram tratadas com corticosteroides inalatório (18% dos pacientes) $p < 0.0001$.

Eigen H: Efficacy of Budesonide in Inhaled Corticosteroid-Naive Patients and Patients with mild Persistent Asthma. Clin Therapeutics, 2002; 24 n° 7: 1035-47.

O'Connell EJ: Efficacy of Budesonide in Moderate to Severe Asthma. Clin Therapeutics, 2002; 24 n°6: 887-905.

Szefler S, Pedersen S: Role of Budesonide as maintenance Therapy for children with Asthma. Pediatr Pulmonol. 2003; 36:13-21.

Gluck PA, Gluck JC: A review of pregnancy outcomes after exposure to orally inhaled or intranasal budesonide. Cur Med Res and opin. 2005; 21 (7): 1075-1084.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A budesonida é um glicocorticoide de síntese, não halogenado, dotado de potente atividade anti-inflamatória tópica (local) e atividade sistêmica muito pequena (quando comparada com outros glicocorticoides). Isto garante melhor eficácia com menor risco de efeitos adversos típicos resultantes do uso de corticoides.

Seu início de ação ocorre cerca de 20 horas após a administração, com pico de ação de 1 a 2 semanas e duração de ação de 12 a 24 horas, sendo que sua meia-vida de excreção é de 2 a 3 horas.

Os corticosteroides têm vários mecanismos de ação, incluindo atividade anti-inflamatória, propriedades imunossupressoras e ações anti proliferativas. Os efeitos anti-inflamatórios resultam da redução da formação, liberação e atividade dos mediadores inflamatórios (ex.: cininas, histamina, liposomas, prostaglandinas e leucotrienos). Assim há redução das manifestações iniciais do processo inflamatório. Os corticoides inibem a marginação e subsequente migração celular para o sítio inflamatório e também revertem a dilatação e o aumento da permeabilidade vascular local, levando à redução do acesso celular ao sítio. Essa ação vasoconstritora reduz o extravasamento vascular, o edema e o desconforto local.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não deve ser administrado a pacientes sensíveis a budesonida ou a outros corticoides e também a outros componentes de sua fórmula. Também está contraindicado no estado de mal asmático ou durante os episódios agudos de asma.

Este medicamento é contraindicado para menores de 1 ano de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Busonid Caps deve ser administrado com precaução em pacientes com tuberculose pulmonar ativa ou quiescente, infecções fúngicas, bacterianas ou virais graves com ou sem tratamento, catarata, glaucoma, cirrose hepática, osteoporose e úlcera péptica. Nestes casos o controle médico deve ser rigoroso.

A passagem de um tratamento sistêmico com corticosteroides para um tratamento com BUSONID CAPS deve efetivar-se com especial precaução em relação à redução progressiva da dose do corticoide oral, devido à lenta normalização da função hipotalâmica-hipofisária, previamente alterada pela corticoterapia sistêmica. Da mesma forma, esta transferência pode desmascarar condições alérgicas ocultas previamente.

Deve-se ter cautela durante situações de stress como cirurgias, infecções e traumas.

Deve-se ter atenção especial com contactantes de infecções virais como varicela e sarampo.

Cabe ao médico decidir a idade mínima para iniciar o tratamento com BUSONID CAPS já que as apresentações em pó seco são iniciadas a partir dos 6 anos de idade (devido ao eventual baixo fluxo inalatório obtido pelo paciente). Deve-se ter atenção especial com as crianças, pois elas podem absorver quantidades maiores do medicamento e são mais suscetíveis à toxicidade sistêmica.

A velocidade do crescimento em crianças que usaram budesonida inalatória foi diferente das que tomaram placebo durante o primeiro ano de tratamento. Após 4 anos de tratamento, no entanto, a velocidade de crescimento entre pacientes tratados com budesonida e placebo foi similar.

Você deve tomar cuidado em caso de altas doses de corticosteroides inalatórios, como o BUSONID CAPS, pois podem interferir no controle da diabetes, podendo causar hiperglicemia (aumento de açúcar no sangue).

Pacientes que recebem tratamento por longo prazo devem tomar cuidado, pois os corticosteroides diminuem a absorção intestinal do cálcio e fosfato, além de aumentarem a excreção urinária do cálcio, podendo causar osteoporose (doença que causa redução da massa óssea).

Gravidez e lactação

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

Os estudos em animais têm demonstrado que os corticosteroides podem produzir vários tipos de malformações fetais, mas não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas. Baseado em dados obtidos em humanos com a budesonida inalatória, esta poderá ser recomendada como corticoide inalatório para o tratamento da asma durante a gestação. Estudos retrospectivos, epidemiológicos, randomizados, placebos-controlados e multicêntricos realizados com mais de 6600 lactentes, dos quais as mães foram expostas a budesonida inalatória oral durante a gravidez, não encontraram nenhum efeito estatisticamente significativo nos resultados fetais. As mulheres que reportaram ter usado budesonida inalatória oral durante o início da gravidez ou durante toda a gravidez deram à luz a bebês de idade gestacional, peso e comprimento normais, sem aumento da taxa de natimortos, malformações congênicas ou nascimentos múltiplos. Os resultados de um grande estudo populacional prospectivo de coorte com 2968 gestantes, conduzido na Suécia, não indicou aumento no risco de malformações congênicas com o uso de budesonida inalatória.

A budesonida, tal como os outros corticosteroides é excretada no leite materno. Dados disponíveis com o uso de budesonida inalatória indicam que da dose total administrada, apenas 0,3 a 1% estão presentes no leite materno. O médico deve avaliar o benefício da manutenção da amamentação frente ao potencial risco da exposição da criança ao corticosteroide.

Gluck PA, Gluck JC: A review of pregnancy outcomes after exposure to orally inhaled or intranasal budesonide. *Curr Med Res and Opin.* 2005; 21 (7): 1075-1084.

Norjavaara E: Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2968 pregnant women exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 111, nº 4: 736-742

Atenção: este medicamento contém açúcar (lactose), portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

Uso em idoso: apesar de não haver estudos adequados com corticoides na população geriátrica, não são esperadas que as alterações comuns desta faixa etária limitem o benefício máximo deste tipo de medicamento, desde que sejam respeitadas as suas precauções. Não se faz necessário reajuste de dose para esta população.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

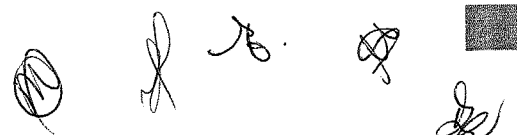
Seguem as principais interações de Busonid Caps:

Interação Medicamento-Medicamento

Gravidade: Maior

Efeito da interação: diminuição do limiar convulsivo.

Medicamento: bupropiona.



Gravidade: Moderada

Efeito da interação: aumenta a concentração plasmática da budesonida.

Medicamento: claritromicina, eritromicina, itraconazol, cetoconazol.

Efeito da interação: aumenta o efeito mieloproliferativo do sargramostim.

Medicamento: sargramostim.

Gravidade: Menor

Efeito da interação: aumenta o risco de desenvolver a síndrome de Cushing.

Medicamento: amiodarona.

Não há dados que indiquem interação com alimento ou com álcool.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

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

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

Características do medicamento

Busonid Caps apresenta-se como cápsulas gelatinosas dura, com tampa e corpo transparente, preenchida parcialmente com pó branco (pó para inalação).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

É importante entender que a cápsula de gelatina pode fragmentar-se e que pequenos pedaços de gelatina podem atingir a boca ou a garganta após a inalação, sem consequências. As cápsulas só devem ser retiradas do blíster e manuseadas, imediatamente antes do uso, para não sofrerem ação da umidade das mãos. Um adulto deve sempre supervisionar o uso pelas crianças.

Atenção: não engula as cápsulas, use exclusivamente para inalação.

Modo de usar

1. Retire a tampa do inalador (vide Figura 1).
2. Segure a base do inalador e, para abri-lo, levante o bocal na direção indicada pela seta existente na lateral do bocal (vide Figura 2).
3. Remova a cápsula do blíster e coloque-a no compartimento interno, na base do inalador. É importante que a cápsula somente seja retirada do blíster imediatamente antes do uso do inalador (vide Figura 3).
4. Feche o inalador (vide Figura 4).
5. Pressione completamente o botão frontal do inalador para a perfuração da cápsula. Solte o botão (vide Figura 5).
6. Solte o ar dos pulmões o máximo possível (vide Figura 6).
7. Coloque o bocal do inalador na boca e feche os lábios ao redor dele. Incline levemente a cabeça para baixo (aproximadamente 45°). Inspire de maneira rápida e o mais profundamente possível. Você deverá ouvir um som de vibração, pois a cápsula gira no compartimento interno dispersando o medicamento (vide Figura 7).

Obs: Se não ouvir o ruído da cápsula girando, essa pode estar grudada; então, abra novamente o compartimento interno, desprenda a cápsula e repita o procedimento.

8. Segure a respiração contando mentalmente até 10 (aproximadamente 10 segundos); enquanto isso retire o inalador da boca. Em seguida respire normalmente. Abra o inalador e verifique se ainda há resíduo de pó na cápsula. Caso ainda reste pó, repita os procedimentos de 4 a 8 (vide Figura 8).

9. Após o uso, abra o inalador, remova e descarte a cápsula vazia. Feche o bocal e recoloca a tampa (vide Figura 9).

Importante: Lave a boca com água e/ou escove os dentes imediatamente após o uso do medicamento

Obs.: A cápsula é feita de gelatina e pode se partir em pequenos fragmentos que poderão atingir a boca e a garganta. A gelatina é comestível e, portanto, não é prejudicial. Da mesma forma, fragmentos da cápsula podem permanecer no fundo do compartimento interno e estes resíduos deverão ser removidos com auxílio de uma escovinha ou pincel macio.

Conservação e limpeza do inalador: Para melhor conservação de seu inalador, faça uso de escova ou pincel macio, removendo resíduos após cada uso. Após o último uso do dia, limpe o bocal e o compartimento da cápsula com uma haste flexível de algodão, podendo ocasionalmente umedecê-la em solução antisséptica (como, por exemplo, água oxigenada 10 volumes). Não utilize álcool, pois poderá danificar a superfície plástica. Seguindo estes cuidados de conservação, a vida útil estimada de seu inalador é de 3 meses.

Figura 1

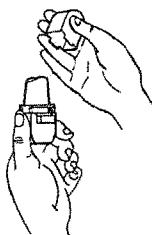


Figura 2



Figura 3

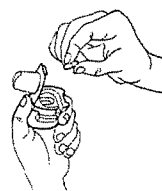


Figura 4

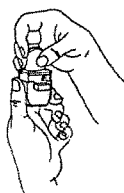


Figura 5

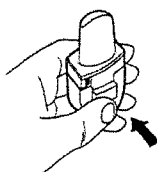


Figura 6



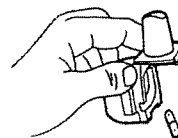
Figura 7



Figura 8



Figura 9



Na deflagração da cápsula, a quantidade de budesonida liberada é equivalente à quantidade da medicação contida na cápsula.

Quando o efeito desejado for obtido, a dose de manutenção pode ser reduzida para a menor dose necessária ao controle terapêutico.

Crianças abaixo de 6 anos: cabe ao médico decidir a idade mínima para iniciar o tratamento com Busonid Caps já que as apresentações em pó seco são iniciadas a partir dos 6 anos de idade (devido ao eventual baixo fluxo inalatório obtido pelo paciente). A dose recomendada é de aproximadamente 100 a 400 mcg, 2 vezes ao dia, podendo ser aumentada até no máximo 500 mcg, 2 vezes ao dia (1000 mcg diários). Para



pacientes previamente tratados com corticoterapia oral: 1000 mcg/dia. A budesonida inalada está recomendada para o tratamento da asma brônquica a partir de 1 ano de idade.

Crianças a partir de 6 anos: em terapia prévia só com broncodilatador (se necessário): 200 mcg, 2 vezes ao dia (400 mcg/dia). Em terapia prévia com corticoide inalatório ou corticoide oral: 400 mcg, 2 vezes ao dia (800 mcg/dia). Em pacientes asmáticos leves a moderados, que estão bem controlados com corticoide inalatório: 200 ou 400 mcg, em dose única diária (de manhã ou à noite).

Crianças a partir de 12 anos e adultos: Em terapia prévia só com broncodilatador, se necessário, ou corticoide inalatório: 200 a 400 mcg, 2 vezes ao dia (400 a 800 mcg/dia).

Em terapia prévia com corticoide oral: 400 a 800 mcg, 2 vezes ao dia (800 a 1600 mcg/dia). Para asmáticos, leves a moderados, que estão bem controlados com corticoide inalatório: 200 ou 400 mcg, em dose única diária.

A dose máxima recomendada é de 800 mcg duas vezes ao dia (1600 mcg diários).

Busonid Caps deve ser utilizado sob a supervisão de um adulto, pois a eficácia do tratamento depende da habilidade da criança em utilizar o inalador corretamente.

Não é necessário o ajuste de dose em idosos ou em nefropatas e hepatopatas.

Este medicamento não deve ser aberto.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Efeitos Cardiovasculares

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): palpitações, síncope e taquicardia.

Efeitos Dermatológicos

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): dermatite de contato, dermatite, irritação e urticária.

Efeitos Endócrinos/Metabólicos

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): hipocalcemia, ganho de peso.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): Síndrome de Cushing (acne, suscetível a hematomas, rosto de lua, edema de tornozelo, hirsutismo), hipoglicemia, alteração na taxa de lipídios e hiperglicemia.

Efeitos Gastrointestinais

Reação muito comum (> 1/10): náusea.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): dor abdominal, candidíase oral, indigestão, gastroenterite viral, vômito e xerostomia.

Reação muito rara (< 1/10.000): candidíase do esôfago.

Efeitos Hematológicos

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): equimose, leucocitose.

Efeitos Imunológicos

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): doença infecciosa, doença viral.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): reação imune de hipersensibilidade.

Efeitos Musculoesqueléticos

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): artralgia e mialgia.

Efeitos Neurológicos

Reação muito comum (> 1/10): dor de cabeça.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): astenia, sonolência, insônia, enxaqueca.

011392
cg

Biosintética
uma empresa **achē**

Efeitos Oftálmicos

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): catarata, glaucoma e aumento de pressão ocular.

Efeitos Otológicos

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): otite média.

Efeitos Psiquiátricos

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): ansiedade, depressão, irritabilidade, problemas de comportamento e psicoses.

Efeitos Respiratórios

Reação muito comum (> 1/10): disfonia, infecção do trato respiratório, sinusite.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): rinite alérgica, alteração da voz, tosse, dificuldade na fala, epistaxe, congestão nasal, irritação nasal, nasofaringite, faringite, rinite.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): broncoespasmo, irritação da garganta.

Outros

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): febre, dor e boca seca.

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

A sua baixa atividade sistêmica faz com que o risco de intoxicação com Busonid Caps seja muito improvável. De qualquer forma, a interrupção do tratamento seria suficiente para fazer desaparecer os sintomas de intoxicação. Se, em alguma circunstância especial, aparecerem sintomas de hipercortisolismo ou de insuficiência adrenal, deve-se descontinuar gradualmente o uso de Busonid Caps e corrigir o desequilíbrio eletrolítico com diuréticos que não afetem o potássio, tais como: espironolactona e triantereno.

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

III – DIZERES LEGAIS

MS - 1.1213.0173

Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães - CRF-SP nº 12.449

Biosintética Farmacêutica Ltda.

Av. das Nações Unidas, 22.428

São Paulo - SP

CNPJ 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



0800 701 6900
cac@ache.com.br
8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)



BUSONID CAP_BU 01

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/06/2014	0512035/14-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A - Inclusão Inicial	VP/VPS	50 MCG/DOSE SUS AQU NAS CT FR PLAS OPC X 3 ML (60 DOSES) 50 MCG/DOSE SUS AQU NAS CT FR PLAS OPC X 6 ML (120 DOSES) 100 MCG/DOSE SUS AQU NAS CT FR PLAS OPC X 3 ML (60 DOSES) 100 MCG/DOSE SUS AQU NAS CT FR PLAS OPC X 6 ML (120 DOSES)
03/07/2014	0529031/14-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A - Inclusão Inicial	VP/VPS	200 MCG CAP DURA PO INAL CT BL AL PLAS TRANS PVDC X 15 OU 60 (REFIL) 200 MCG CAP DURA PO INAL CT BL AL PLAS TRANS PVDC X 15 OU 60 C/ INAL 400 MCG CAP DURA PO INAL CT BL AL PLAS TRANS PVDC X 15 OU 60 (REFIL) 400 MCG CAP DURA PO INAL CT BL AL PLAS TRANS PVDC X 15 OU 60 C/ INAL
08/08/2014	0648332/14-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	vp	50 MCG/DOSE SUS AQU NAS CT FR PLAS OPC X 3 ML (60 DOSES) 50 MCG/DOSE SUS AQU NAS CT FR PLAS OPC X 6 ML (120 DOSES) 100 MCG/DOSE SUS AQU NAS CT FR PLAS OPC X 3 ML (60 DOSES) 100 MCG/DOSE SUS AQU NAS CT FR PLAS OPC X 6 ML (120 DOSES)

06/11/2014	1001216/14-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A - Inclusão Inicial	VP/VPS	32 MCG/DOSE SUS AQU NAS CT FR PLAS OPC X 3 ML (60 DOSES) 32 MCG/DOSE SUS AQU NAS CT FR PLAS OPC X 6 ML (120 DOSES) 64 MCG/DOSE SUS AQU NAS CT FR PLAS OPC X 3 ML (60 DOSES) 64 MCG/DOSE SUS AQU NAS CT FR PLAS OPC X 6 ML (120 DOSES)
14/11/2018	Gerado após protocolo	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	APRESENTAÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	32 MCG/DOSE SUS AQU NAS CT FR PLAS OPC X 3 ML OU 6 ML (60 OU 120 DOSES) 64 MCG/DOSE SUS AQU NAS CT FR PLAS OPC X 3 ML OU 6 ML (60 OU 120 DOSES) 50 MCG/DOSE SUS AQU NAS CT FR PLAS OPC X 3 ML OU 6 ML (60 OU 120 DOSES) 100 MCG/DOSE SUS AQU NAS CT FR PLAS OPC X 3 ML OU 6 ML (60 OU 120 DOSES)

(Handwritten signatures and initials)



011394

pharma 109

Libbs

Bula
item 140

VENZER HCT

Libbs Farmacêutica Ltda.

Comprimidos
8 mg + 12,5 mg
16 mg + 12,5 mg

© R. J. S.

22

VENZER HCT
candesartana cilexetila + hidroclorotiazida

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Comprimidos com 8 mg +12,5 mg em embalagem com 30 comprimidos.
Comprimidos com 16 mg +12,5 mg em embalagem com 30 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém 8 mg de candesartana cilexetila e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

ou

Cada comprimido contém 16 mg de candesartana cilexetila e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes: hiprolose, macrogol, óxido férrico amarelo, óxido férrico vermelho, lactose monoidratada, amido, carmelose cálcica e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

VENZER HCT é indicado para o tratamento da hipertensão arterial essencial, 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 na mortalidade cardiovascular, na função cognitiva e na qualidade de vida foram avaliados em 4.937 pacientes idosos (70 a 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)	Controle*	Risco relativo (IC 95%)	Valor de 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 ≥ 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 16 mg e hidroclorotiazida 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 a associação

candesartana + 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 vasoativo primário do sistema renina-angiotensina-aldosterona e exerce um papel significante na fisiopatologia 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 hidroeletrolítica 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 dose dos 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, cloreto 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, a associação candesartana + 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.

VENZER HCT é igualmente eficaz nos pacientes, independentemente da idade e do sexo.

Propriedades Farmacocinéticas

- candesartana cilexetila

Absorção e distribuição: 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_{máx}) 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 (ASC) 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 bile 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 ASC e na $C_{máx}$ da candesartana quando administrada juntamente com hidroclorotiazida. Não ocorre acúmulo de candesartana após repetidas doses da combinação comparada 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 ^{14}C , aproximadamente 26% da dose são excretadas 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 são eliminadas 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.

Farmacocinética em populações especiais

- candesartana cilexetila

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

Em pacientes com insuficiência renal de leve a moderada, a $C_{máx}$ e a ASC 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 a 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 ASC da candesartana de aproximadamente 20%. Em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave o aumento na ASC 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 VENZER HCT, 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.

VENZER HCT, administrado 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

VENZER HCT é contraindicado 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 VENZER HCT;
- Gravidez e lactação (ver item Advertências e Precauções).
- Insuficiência renal grave (depuração 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 < 60 mL/min/1,73 m²) e que fazem uso de medicamentos contendo alisquireno.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) com medicamentos contendo alisquireno**

O bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona pela combinação de candesartana cilexetila com alisquireno não é recomendado uma vez que há um risco aumentado de hipotensão, hipercalemia e alterações na função renal.

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

Estenose da artéria renal

Outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, como por exemplo, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), podem aumentar a taxa de ureia 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 descrita para outros agentes que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona. Portanto, o uso desta associação não é recomendado até que esta condição esteja corrigida.

Anestesia e cirurgia

Pode 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 VENZER HCT.

Transplante renal

Existem evidências clínicas limitadas sobre o uso de VENZER HCT em pacientes que sofreram transplante renal.

Estenose das válvulas mitral e aórtica ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva: como com outros vasodilatadores, indicam-se cuidados especiais nos pacientes que sofrem de estenose das válvulas aórtica ou mitral hemodinamicamente relevante ou de cardiomiopatia hipertrófica 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, hipocalemia, 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 VENZER HCT com inibidores da ECA, alisquireno, diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio ou outros fármacos que podem aumentar os níveis séricos de potássio, 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 VENZER HCT, 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 VENZER HCT sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas não foi estudado, mas baseado nas propriedades farmacodinâmicas de VENZER HCT, 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

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.

O uso deste medicamento é contraindicado durante a gravidez.

Pacientes recebendo este medicamento devem estar cientes de que, antes de considerar a possibilidade de engravidar, devem-se discutir as opções adequadas para o tratamento com o médico. Quando a gravidez é diagnosticada, o tratamento com VENZER HCT 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 fetotoxicidade humana (redução da função renal, oligoâmnios, retardamento na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão e hipercalcemia) (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 deste medicamento for considerado essencial, o aleitamento materno deve ser descontinuado.

Este medicamento pode causar doping.

Este medicamento contém lactose, portanto, deve ser usado com cautela por pacientes com intolerância à lactose. Cada comprimido de 8 mg + 12,5 mg contém, em média, 77 mg de lactose. Cada comprimido de 16 mg + 12,5 mg contém, em média, 70 mg de lactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A combinação de candesartana cilexetila com medicamentos contendo alisquireno é contraindicado em pacientes com diabetes mellitus (tipo I ou II) ou insuficiência renal moderada a grave (TGF <60mL/min/1,73m²) e não é recomendado em outros pacientes (ver itens Contraindicações e Advertências e Precauções).

As substâncias que foram investigadas com candesartana cilexetila em estudos de farmacocinética clínica incluem: hidroclorotiazida, varfarina, digoxina, contraceptivos orais (etinilestradiol/levonorgestrel, glibenclamida 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 VENZER HCT pode ser aumentada 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).

Hipocalcemia e hipomagnesemia induzidas por diurético predis põem aos efeitos cardiotoxicos potenciais de glicosídeos digitálicos e antiarrítmicos. É recomendada monitoração periódica de potássio sérico quando este medicamento 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 da 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 este medicamento, 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.

Não há interação clinicamente significativa entre a hidroclorotiazida e alimentos.

Exames laboratoriais

Em geral, não foram detectadas influências clinicamente importantes de VENZER HCT 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 este medicamento (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 VENZER HCT. Foram observados aumento de creatinina, de ureia ou potássio e diminuição de sódio.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

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 8 mg + 12,5 mg são circulares, biconvexos e de cor bege claro.



6



Os comprimidos de 16 mg + 12,5 mg são circulares, biconvexos e de cor bege.

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 VENZER HCT é de um 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 VENZER HCT.

Uso em pacientes com insuficiência renal: uma titulação da dose é recomendada em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (depuração de creatinina 30-80 mL/min/1,73 m² de superfície corpórea).

Este medicamento 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 leve a moderada.

Este medicamento 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 VENZER HCT em crianças.

Se o paciente se esquecer de tomar uma dose de VENZER HCT, 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.

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, ureia 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 (>1/1.000 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, disfunção renal e nefrite intersticial.

Frequência desconhecida: miopia aguda e glaucoma agudo de ângulo fechado, lúpus 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/hotsite/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 câibras musculares.

Controle

Não há informações específicas disponíveis para o tratamento de superdosagem com VENZER HCT. 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 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 hemodiálise. Não se sabe em qual extensão a hidroclorotiazida pode ser removida por hemodiálise.

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



é marca da Libbs Farmacêutica Ltda.

DIZERES LEGAIS

MS nº: 1.0033.0182.

Farmacêutica Responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125

Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

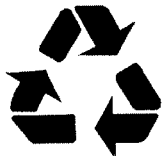
Fabricado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu das Artes – SP

Indústria Brasileira

www.libbs.com.br

Venda sob prescrição médica.



0800-0135044
libbs@libbs.com.br

VENZ_V.05-15



8



Libbs**Histórico de alteração para a bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/09/2015	-	10457 – MEDICAMENTO SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Inclusão inicial de texto de bula	VP/VPS	Comprimidos 8 mg + 12,5 mg 16 mg + 12,5 mg

Bula
item 147
item 148

011399

[Handwritten signature]

Tegretol®
(carbamazepina)

Novartis Biociências AS

Comprimidos 200 mg e 400 mg

Comprimidos de liberação controlada 200 mg e
400 mg

Suspensão oral 20 mg/mL (100 mL)

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

TEGRETOL®
TEGRETOL® CR
carbamazepina

APRESENTAÇÕES

Tegretol®:

Comprimidos convencionais de 200 mg – Embalagens com 20 ou 60 comprimidos.

Comprimidos convencionais de 400 mg – Embalagens com 20 comprimidos.

Suspensão oral a 2% – Embalagem com 1 frasco de 100 mL + 1 seringa dosadora.

Tegretol® CR:

Comprimidos de liberação prolongada de 200 mg e 400 mg – Embalagens com 20 ou 60 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Tegretol®

Comprimidos: cada comprimido contém 200 mg ou 400 mg de carbamazepina.

Excipientes: celulose microcristalina, carmelose sódica, dióxido de silício e estearato de magnésio.

Tegretol® Suspensão oral a 2%: cada 1 mL contém 20 mg de carbamazepina.

Excipientes: estearato de macrogol 400, celulose microcristalina, sorbitol, metilparabeno, propilparabeno, sacarina sódica, hietelose, ácido sórbico, propilenoglicol, aromatizante caramelo e água purificada. A suspensão contém sorbitol, que é lentamente convertido à glicose, podendo, portanto ser administrado a diabéticos.

Tegretol® CR: cada comprimido contém 200 mg ou 400 mg de carbamazepina.

Excipientes: dióxido de silício, croscarmelose sódica, hipromelose, celulose microcristalina, polimetacrilicocopoliacrilato de etila, polissorbato 80, dióxido de titânio, estearato de magnésio, etilcelulose, álcool cetílico, laurilsulfato de sódio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo e talco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- Epilepsia
 - Crises parciais complexas ou simples (com ou sem perda da consciência) com ou sem generalização secundária.
 - Crises tônico-clônicas generalizadas. Formas mistas dessas crises.
- Tegretol® é adequado para monoterapia e terapia combinada.
- Tegretol® geralmente não é eficaz em crises de ausência e em crises mioclônicas (veja "Advertências e precauções").
- Mania aguda e tratamento de manutenção em distúrbios afetivos bipolares para prevenir ou atenuar recorrências.
- Síndrome de abstinência alcoólica.
- Neuralgia idiopática do trigêmeo e neuralgia trigeminal em decorrência de esclerose múltipla (típica ou atípica). Neuralgia glossofaríngea idiopática.
- Neuropatia diabética dolorosa.
- Diabetes insípida central. Poliúria e polidipsia de origem neuro-hormonal.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos clínicos de Tegretol® administrado como monoterapia em pacientes com epilepsia – em particular, crianças e adolescentes - tem sido relatada a ação psicotrópica, incluindo um efeito positivo sobre os sintomas de ansiedade e depressão, tão bem quanto uma diminuição na irritabilidade e agressividade. Quanto à performance psicomotora e cognitiva, efeitos negativos ou equivocados foram relatados em alguns estudos, dependendo também da dose administrada. Em outros estudos, foram observados efeitos benéficos sobre a atenção, performance cognitiva / memória.

Como agente neurotrópico, Tegretol® é clinicamente eficaz nas crises paroxísticas de dor em neuralgia idiopática e neuralgia trigeminal secundária; adicionalmente, é utilizado no alívio de dor neurogênica em condições variadas, incluindo tabes dorsal, parestesia pós-traumática e neuralgia pós-herpética. Na síndrome de abstinência alcoólica, aumenta o limiar de convulsão e melhora os sintomas de abstinência (por ex.: hiperexcitabilidade, tremor, andar prejudicado). Na diabetes insípida central, Tegretol® reduz o volume urinário e alivia os sintomas da sede.

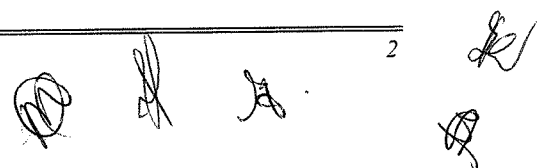
Como agente psicotrópico, comprovou eficácia clínica em distúrbios afetivos, ou seja, no tratamento da mania aguda tão bem quanto no tratamento de manutenção do distúrbio afetivo bipolar (maníaco-depressivo), tanto administrado em



monoterapia quanto em combinação com neurolépticos, antidepressivos ou lítio, em distúrbio esquizo-afetivo excitado e mania excitada em combinação com outros neurolépticos e em episódios cíclicos rápidos.

Referências Bibliográficas

1. Kruse R. Stellenwert des Carbamazepins in der antiepileptischen Langzeit-Therapie bei Kindern und Jugendlichen. In: Krämer G, Hopf HC, editors. Carbamazepin in der Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1987:156-69. [24]
2. G 32 883 – Reproduction Study, Rat, Segment II. Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 19 Apr 74. [27] (dados em arquivo)
3. Blank R. Carbamazepin und seine psychischen Wirkungen bei Kindern und Jugendlichen. In: Müller-Oerlinghausen B, Haas S, Stoll KD, editors. Carbamazepin in der Psychiatrie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1989:218-24. [52]
4. Blankenhorn V, Bülau P, Krämer G, Kreiten K, Stefan H. Tegretal 400 retard versus Tegretal 200 in der Behandlung schwerverlaufender partieller Epilepsien. Eine Einjahresstudie. In: Krämer G, Hopf HC, editors. Carbamazepin in der Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1987:254-8. [63]
5. Cano JP, Bun H, Iliadis A, Dravet C, Roger J, Gastaut H. Influence of antiepileptic drugs on plasma levels of clobazam and des methylclobazam: application of research on relations between doses, plasma levels and clinical efficacy. In: Hindmarch I, Stonier PD, editors. Clobazam. Royal Society of Medicine International Congress Symposium Series No. 43. London: Academic Press 1981:169-74. [97]
6. Macphee GJA, McPhail EM, Butler E, Brodie MJ. Controlled evaluation of a supplementary dose of carbamazepine on psychomotor function in epileptic patients. Eur J Clin Pharmacol 1986;31:195-9. [166]
7. Loiseau P, Duche B. Carbamazepine. Clinical use. In: Levy RH, Dreifuss FE, Mattson RH, Meldrum BS, Penry 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, Kurashige T. A case of protein-losing gastroenteropathy probably induced by carbamazepine. Proc. 5th meeting Shoni Shinkei Gakkai Kenkyukai 23.07.94. Brain and Development 1995;27(1):60-62.. [223]
10. Trimble MR. Carbamazepine and mood: Evidence from patients with seizure disorders. J Clin Psychiatry 1988;49 Suppl 4:7-11. [78]
11. Andrewes DG, Bullen JG, Tomlinson L, Elwes RDC, Reynolds EH. A comparative study of the cognitive effects of phenytoin and carbamazepine in new referrals with epilepsy. Epilepsia 1986;27:128-34. [168]
12. Dodrill CB, Troupin AS. Psychotropic effects of carbamazepine in epilepsy: A double-blind comparison with phenytoin. Neurology 1977;27:1023-8. [169]
13. Loiseau P, Duche B. Carbamazepine. Clinical use. Psychotropic effects in patients with epilepsy. In: Levy RH, Dreifuss, Mattson RH, Meldrum BS, Penry JK, editors. Antiepileptic drugs. New York: Raven Press, 541-4. [176]
14. Sillanpää M. Das klinische Profil von Carbamazepin Nutzen, Risiken und Optimierung der Therapie. In: Krämer G, Hopf HC, editors. Carbamazepin in der Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1987:92-106. [47b]
15. Riva R, Contin M, Albani F, Perucca E, Procaccianti G, Baruzzi A. Free concentration of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in children and adults. Influence of age and pheno-barbitone co-medication. Clin Pharmacokinet 1985;10:524-31. [18]
16. Trimble MR, Cull C. Children of school age: The influence of antiepileptic drugs on behavior and intellect. Epilepsia 1988;29 Suppl 3:15-9. [74]



17. O'Dougherty M, Wright FS, Cox S, Walson P. Carbamazepine plasma concentration. Relationship to cognitive impairment. *Arch Neurol* 1987;44:863-7. [170]
18. Gillham RA, Williams N, Wiedmann KD, Butler E, Larkin JG, Brodie MJ. Cognitive function in adult epileptic patients established on anticonvulsant monotherapy. *Epilepsy Res* 1990;7:219-25. [197]
19. Aman MG, Werry JS, Paxton JW, Turbott SH, Stewart AW. Effects of carbamazepine on psychomotor performance in children as a function of drug concentration, seizure type, and time of medication. *Epilepsia* 1990;31:51-60. [198]
20. Thompsom PJ, Trimble MR. Anticonvulsant drugs and cognitive functions. *Epilepsia* 1982;23:531-44. [53]
21. Seetharam 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, Hopf HC, editors. *Carbamazepin in der Neurologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1987:107-29. [23]~
24. Klein E, Bental E, Lerer B, Belmaker 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* 1997;8:123-143. [209]
26. Levy RH, Lane EA, Guyot M, Brachet-Liermain A, Cenraud 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. Malcolm R, Ballenger JC, Sturgis ET, Anton R. Double-blind controlled trial comparing carbamazepine to oxazepam 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, Hopf HC, editors. *Carbamazepin in der Neurologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1987:202-9. [155]
30. Schmidt St, Greil W. Carbamazepin in der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen. Uebersicht zum gegenwärtigen Stand der Forschung. *Nervenarzt* 1987;58:719-36. [50]
31. Gonçalves N. Carbamazepin bei affektiven Störungen unter besonderer Berücksichtigung manischer Syndrome. In: Müller-Oerlinghausen B, Haas S, Stoll KD, editors. *Carbamazepin in der Psychiatrie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1989:95-9. [59]
32. Stoll KD, Haas S. Der antimanische Effekt des Carbamazepins: Evaluation unter Bezug auf methodische Aspekte. In: Müller-Oerlinghausen B, Haas S, Stoll KD, editors. *Carbamazepin in der Psychiatrie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1989:86-94. [60]
33. Placidi 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. Ballenger JG. The use of anticonvulsants in manic-depressive illness. *J Clin Psychiatry* 1988;9:21-4. [64]
35. Post RM, Kramlinger KG, Uhde WT. Carbamazepine-Lithium combination: clinical efficacy and side effects. *Int Drug Ther News Lett* 1987;22:5-8. [82]

36. Dose M, Bremer DE, Raptis C, Weber M, Emrich HM. Akut antimanische Wirkung von Carbamazepin-Suspension. In: Müller-Oerlinghausen Bhaas S, Stoll KD, editors. Carbamazepin in der Psychiatrie. Stuttgart: Gorg Thieme Verlag, 1989:100-4. [156]
37. Stoll KD, Bisson HE, Fischer E, Gammel G, Goncalves N, Kröber HL et al. Carbamazepine versus haloperidol in manic syndromes - First report of a multicentric study in germany. In: Shagass C, et al, editors. Biological psychiatry. Amsterdam: Elsevier, 1986:332-4. [157]
38. Okuma T, Yamashita I, Takahashi T, Itoh H, Otsuki S, Wtanabe S, et al. A double-blind study of adjunctive carbamazepine versus placebo on excited states of schizophrenic and schizoffective disorders. Acta Psychiatr Scand 1989;80:250-259. [211]
39. Brodie MJ, Johnson FN. Carbamazepine in the treatment of seizure disorders: Efficacy, pharmacokinetics and adverse event profile. Rev Contemp Pharmacother 1997;8:87-122. [213]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico, ATC

Classe terapêutica: antiepilético, neurotrópico e agente psicotrópico (código ATC: N03 AF01). Derivado dibenzazepínico.

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da carbamazepina, a substância ativa de Tegretol®, só foi parcialmente elucidado. A carbamazepina estabiliza a membrana do nervo hiperexcitado, inibe a descarga neuronal repetitiva e reduz a propagação sináptica dos impulsos excitatórios. Considera-se que a prevenção de estímulos repetitivos dos potenciais de ação sódio-dependentes na despolarização dos neurônios via bloqueio do canal de sódio voltagem-dependente pode ser o principal mecanismo de ação.

Enquanto a redução da liberação de glutamato e a estabilização das membranas neuronais podem ser consideradas responsáveis principalmente pelos efeitos antiepiléticos, o efeito depressivo no *turnover* (quantidade metabolizada) de dopamina e noradrenalina poderia ser responsável pelas propriedades antimaníacas da carbamazepina.

Farmacodinâmica

Como agente antiepilético, o espectro de atividade de Tegretol® inclui: crises parciais (simples e complexas) com ou sem generalização secundária; crises tônico-clônicas generalizadas, bem como combinações destes tipos de crises.

Farmacocinética

▪ Absorção

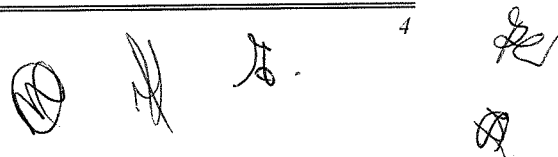
A carbamazepina administrada na forma de comprimidos é absorvida quase completamente, porém, de maneira relativamente lenta. Os comprimidos convencionais apresentam um pico plasmático médio da substância inalterada em 12 horas após uma dose oral única. Com a suspensão oral, as concentrações médias dos picos plasmáticos são alcançadas em 2 horas. Em relação à quantidade de substância ativa absorvida, não há diferenças clinicamente relevantes entre as formas farmacêuticas 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 mcg/mL.

Ao se administrar os comprimidos de Tegretol® CR, unitária e repetidamente, estes apresentam picos de concentração da substância ativa 25% mais baixo no plasma do que os comprimidos convencionais, sendo que estes picos são atingidos em 24 horas. Os comprimidos CR promovem redução do índice de flutuação estatisticamente significativa, mas não uma redução significativa na C_{min} no *steady-state* (estado de equilíbrio). A flutuação das concentrações plasmáticas com um regime posológico de duas administrações diárias é baixa. A biodisponibilidade para os comprimidos CR é cerca de 15% mais baixa do que a de outras formas farmacêuticas orais.

As concentrações plasmáticas de *steady-state* (estado de equilíbrio) da 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, relatou-se um intervalo entre 4 e 12 µg/mL correspondente a 17 a 50 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 farmacêutica de Tegretol®.



▪ **Distribuição**

Assumindo a absorção completa de carbamazepina, o volume aparente de distribuição varia entre 0,8 e 1,9 L/kg. A carbamazepina atravessa a barreira placentária.

A carbamazepina está ligada às proteínas séricas em 70 a 80%. A concentração de substância inalterada no líquido cerebrospinal e na saliva reflete a parte da ligação 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-trans-diol e seu glicuronídeo como os principais metabólitos. O citocromo P4503A4 foi identificado como a principal isoforma responsável pela formação de carbamazepina-10,11-epóxido a partir da carbamazepina. O epóxido hidroxilase microsomal humano foi identificado como a enzima responsável pela formação do derivado 10,11-trans-diol a partir da carbamazepina-10,11-epóxido. O 9-hidroxi-metil-10-carbamoil acridan é um metabólito secundário relacionado a esta via. Após uma dose oral única de carbamazepina, cerca de 30% aparece na urina como produto final da via epóxido. Outras vias de biotransformação importantes para a carbamazepina levam a vários compostos monoidroxilados, bem como ao N-glicuronídeo da carbamazepina produzido pelo UGT2B7.

▪ **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 monooxigenase hepática), dependendo da duração do tratamento. Em pacientes que recebem tratamento concomitante com outros fármacos indutores de enzimas hepáticas (por ex.: fenitoína, 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 distúrbio de função 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 e repetida, genotoxicidade e potencial carcinogênico. No entanto, os estudos com animais não foram suficientes para descartar um efeito teratogênico 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.

Genotoxicidade

A carbamazepina não foi genotóxica em vários estudos padrões de mutagenicidade em bactérias e mamíferos

Toxicidade reprodutiva

Para toxicidade reprodutiva, ver "Advertências e Precauções – Gravidez, Lactação, Homens e Mulheres com Potencial Reprodutivo"

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 átrio-ventricular.
- Pacientes com histórico de depressão da medula óssea.
- Pacientes com histórico de porfirias hepáticas (por ex.: porfiria intermitente aguda, porfiria variegada, porfiria cutânea tardia).
- O uso de Tegretol® é contraindicado em associação com inibidores da monoamino-oxidase (IMAO) (veja "Interações medicamentosas").

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Tegretol® deverá ser administrado somente sob supervisão médica. Tegretol® 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 Tegretol®.

Efeitos hematológicos

Agranulocitose e anemia aplástica foram associadas ao uso de Tegretol®. Entretanto, em função da incidência muito baixa destas doenças, estimativas de risco significativas para Tegretol® 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 aplástica.

A diminuição transitória ou persistente de leucócitos ou plaquetas ocorre de ocasional a frequente em associação com o uso de Tegretol®. Contudo, na maioria dos casos, estes efeitos mostram-se transitórios e são indícios improváveis de um princípio de anemia aplástica ou agranulocitose. Todavia, periodicamente, deverá ser obtido o valor basal da contagem de células sanguíneas no pré-tratamento, incluindo plaquetas e possivelmente reticulócitos 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 monitorizados. Tegretol® 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, úlceras na boca, equimose, púrpura petequiral ou hemorrágica, o paciente deve consultar seu médico imediatamente.

Efeitos dermatológicos graves

Foram reportadas reações dermatológicas graves muito raramente com Tegretol®, 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 SSJ/NET aparece nos primeiros meses de tratamento com Tegretol®. 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.: SSJ, síndrome de Lyell/NET), Tegretol® deverá ser retirado imediatamente e uma terapia alternativa deve ser considerada.

Farmacogenômica

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

Associação com HLA-B*1502

Estudos retrospectivos em pacientes chineses Han e de origem Tailandesa encontraram uma forte correlação entre reações dermatológicas SSJ/NET associadas com carbamazepina e a presença nestes 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 tailandesas. As maiores taxas de relatos de SSJ (raros mais que muito raros) 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 de até aproximadamente 2% e 6% foi relatada na Coreia e Índia, respectivamente. A frequência do alelo HLA-B* 1502 é insignificante em pessoas de descendência europeia, várias populações africanas, pessoas indígenas das Américas, amostra de população hispânica e em japoneses (<1%).

As frequências dos alelos listadas aqui representam a porcentagem de cromossomos na população especificada que possui o alelo de interesse, o que significa que a porcentagem de pacientes portadores de uma cópia do alelo em pelo menos um dos seus dois cromossomos (isto é, a "frequência portadora") é quase duas vezes tão elevada quanto à frequência de alelos. Portanto, a porcentagem de pacientes que podem estar em risco é quase o dobro da frequência do alelo.

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 Tegreto[®] (veja abaixo "Informação ao Profissional de Saúde"). O uso de Tegreto[®] deve ser evitado em pacientes testados que forem 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 da SSJ/NET em pacientes chineses tomando outros medicamentos antiepiléticos associados com SSJ/NET. Portanto, considerações devem ser feitas para evitar o uso de outros medicamentos associados com SSJ/NET em pacientes HLA-B*1502 positivo, quando terapias alternativas são, no entanto, igualmente aceitáveis. A triagem não é geralmente recomendada em pacientes provenientes de populações nas quais a prevalência de HLA-B*1502 é baixa e para nenhum usuário atual de Tegreto[®], pois o risco de SSJ/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 nesses indivíduos demonstrou diminuir a incidência de carbamazepina induzida por SSJ / NET.

Associação com HLA-A *3101

O Antígeno leucocitário humano (HLA)-A*3101 pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de reações adversas cutâneas como SSJ, NET, DRESS, AGEP e erupção cutânea maculopapular.

Estudos retrospectivos em japoneses e em populações norte europeias relataram associação entre reações cutâneas graves (SSJ, NET, DRESS, AGEP 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 australianas, asiáticas, africanas e da América do Norte com algumas exceções dentro de 5-12%. Prevalência acima de 15% foi estimada em alguns grupos étnicos na América do Sul (Argentina e Brasil), América do Norte (EUA – Navajo e Sioux; e México – Sonora Seri) e sul da Índia (Tamil Nadu) e entre 10-15% em outras etnias nessas mesmas regiões.

As frequências dos alelos listadas aqui representam a porcentagem de cromossomos em específica população que possui o alelo de interesse, o que significa que a porcentagem de pacientes portadores de uma cópia do alelo em pelo menos um dos seus dois cromossomos (isto é, a "frequência portadora") é quase duas vezes tão elevada quanto a frequência de alelos. Portanto, a porcentagem de pacientes que podem estar em risco é quase o dobro da frequência do alelo.

Antes de iniciar o tratamento com Tegreto[®], 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 que pertencem a populações indígenas das Américas, populações Hispânicas, pessoas do sul da Índia e de ascendência árabe). O uso de Tegreto[®] 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 Tegreto[®], já que os riscos de SSJ/ NET, AGEP, 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 Tegreto[®] não desenvolverão SSJ/NET, e pacientes negativos para HLA-B*1502 de qualquer etnia podem ainda desenvolver SSJ/NET. Da mesma forma que muitos pacientes positivos para HLA-A * 3101 e tratados com Tegreto[®], não desenvolverão SSJ, NET, AGEP DRESS, ou erupção 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 antiepiléticos, aderência, medicação concomitante, comorbidades e o nível de monitoramento dermatológico não foram estudados.

Informação ao profissional da saúde

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 macular 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 mantido sob cuidadosa supervisão, considerando a retirada imediata do medicamento devido à piora da reação com a continuidade do uso.

O alelo HLA-A*3101 está associado a reações adversas cutâneas menos graves de carbamazepina e pode prever o risco destas reações de carbamazepina, como a síndrome de hipersensibilidade do anticonvulsivo ou erupções cutâneas não sérias (erupção maculopapular). No entanto o alelo HLA-B*1502 não foi considerado para prever o risco das reações adversas mencionadas.

Hipersensibilidade

Tegretol® pode desencadear reações de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), distúrbio de hipersensibilidade tardia em múltiplos órgãos com febre, erupção cutânea, vasculite, linfadenopatia, pseudo linfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, testes de função hepática anormais e síndrome de desaparecimento do ducto biliar (destruição 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, cólon) (veja "Reações adversas").

O alelo HLA-A*3101 está associado com a ocorrência de síndrome de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea maculopapular.

Pacientes que demonstraram reações de hipersensibilidade à carbamazepina devem ser informados de que aproximadamente 25 a 30% destes pacientes podem sofrer reações de hipersensibilidade à oxcarbazepina (Trileptal®).

Pode ocorrer hipersensibilidade cruzada entre a carbamazepina e fármacos antiepiléticos aromáticos (como por exemplo fenitoína, primidona e fenobarbital).

Geralmente, se ocorrerem sinais e sintomas sugestivos de reações de hipersensibilidade, Tegretol® deve ser descontinuado imediatamente.

Crises convulsivas

Tegretol® deve ser utilizado com cautela em pacientes com crises mistas que incluam crises de ausência típica ou atípica. Em todas essas condições, Tegretol® pode exacerbar as crises. Nestes casos, Tegretol® deve ser descontinuado.

Função hepática

O estado basal e as avaliações periódicas da função hepática devem ser monitorados durante o tratamento com Tegretol®, 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 ativas.

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 renais associadas com baixo teor de sódio pré-existent 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. Subsequentemente, os níveis séricos de sódio devem ser medidos após aproximadamente duas semanas e depois em intervalos mensais 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.

Hipotireoidismo

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

Efeitos anticolinérgicos

Tegretol® demonstrou leve atividade anticolinérgica. Portanto, pacientes com aumento da pressão intraocular e retenção urinária devem ser rigorosamente observados durante a terapia (veja “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 antiepilépticos em várias indicações. Uma meta-análise randomizada, controlada com placebo de drogas antiepilépticas, mostrou um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. O mecanismo deste risco não é conhecido.

Portanto, os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais de ideação e comportamento suicida 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 endocrinológicos

Foi relatado sangramento de escape em mulheres que usavam Tegretol® concomitantemente com contraceptivos hormonais. A ação esperada dos anticoncepcionais pode ser adversamente afetada por Tegretol®, comprometendo a confiabilidade do método. Portanto, mulheres com potencial de engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos alternativos, enquanto estiverem sendo tratadas com Tegretol®.

Monitoramento de níveis plasmáticos

Apesar da correlação entre a posologia e os níveis plasmáticos de carbamazepina, e entre níveis plasmáticos e a eficácia clínica ou tolerabilidade serem muito tênues, 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 distúrbio de absorção, na suspeita de toxicidade, quando mais de um medicamento estiver sendo utilizado (veja “Interações medicamentosas”).

Efeitos da redução da dose ou retirada

A interrupção abrupta do tratamento com Tegretol® 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 antiepiléptica deverá ser feita sob proteção de um medicamento adequado.

Interações

A coadministração de inibidores da CYP3A4 ou inibidores da epóxido hidrolase com carbamazepina podem induzir reações adversas (aumento da carbamazepina ou carbamazepina-10, 11 epóxido nas concentrações plasmáticas respectivamente). A dose de Tegretol® deve ser ajustada de acordo e / ou os níveis plasmáticos monitorados.

A coadministração 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 posologia de Tegretol® 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 medicações concomitantes metabolizadas principalmente pelo CYP3A4, por indução do seu metabolismo. Veja “Interações medicamentosas”.

Pacientes do sexo feminino com potencial de engravidar devem ser advertidas de que o uso concomitante de Tegretol® com contraceptivos hormonais pode tornar este tipo de contraceptivo ineficaz (ver “Interações medicamentosas” e “Gravidez, Lactação, Homens e Mulheres com Potencial Reprodutivo”). Formas alternativas não-hormonais de contracepção são recomendadas quando se utiliza Tegretol®.

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, acomodação visual debilitada e visão turva reportadas com Tegretol®, 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.

Quedas

O tratamento com Tegretol® tem sido associado a ataxia, tontura, sonolência, hipotensão, estado confusional, sedação (ver "Reações Adversas") o que pode levar a quedas e, conseqüentemente, fraturas ou outras lesões. Para pacientes com doenças, condições ou medicamentos que possam exacerbar esses efeitos, a avaliação de risco de queda deve ser considerada de forma recorrente para pacientes com tratamento prolongado com Tegretol®.

Excipientes especiais

Tegretol® suspensão oral contém para-hidroxibenzoatos que podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas). Também contém sorbitol e, portanto, não deve ser administrada a pacientes com raros problemas hereditários de intolerância à frutose.

Gravidez, Lactação, Homens e Mulheres com Potencial Reprodutivo

Gravidez

- Sumário de risco

A carbamazepina pode estar associada a dano fetal quando administrada a uma mulher grávida. Tegretol só deve ser usado durante a gravidez se o potencial benefício justificar os potenciais riscos. Um aconselhamento adequado deve ser disponibilizado a todas as mulheres grávidas e mulheres em idade fértil, em relação aos riscos associados à gravidez devido ao potencial risco teratogênico para o feto. As mulheres em idade fértil devem usar contracepção eficaz durante o tratamento com carbamazepina e durante 2 semanas após a última dose.

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 espinha bífida e também outras anomalias congênitas, por ex.: anomalias craniofaciais, malformações cardiovasculares, hipospádia e anomalias envolvendo vários sistemas do organismo, têm sido associados ao uso de Tegretol®. Com base em dados de registro de gravidez na América do Norte, a taxa de malformações congênitas, definidas como uma anormalidade estrutural cirúrgica, médica ou de importância estética, diagnosticada dentro de 12 semanas de nascimento foi 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 anti-epiléptico (risco relativo 2,7, IC 95% 1,1 a 7,0)

- Considerações clínicas

Levando estes dados em consideração:

- Mulheres grávidas com epilepsia devem ser tratadas com cuidado especial. Se durante o tratamento com Tegretol®, a paciente engravidar ou tiver planos de engravidar, ou se a necessidade de se iniciar o tratamento com Tegretol® 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, Tegretol® deve, sempre que possível, ser prescrito em monoterapia, pois a incidência de anormalidades congênitas em filhos de mulheres tratadas com associações de fármacos antiepilépticos é maior do que naqueles cujas mães receberam fármacos isoladamente em monoterapia. O risco de malformações após a exposição a carbamazepina, como politerapia, pode variar dependendo dos tipos de medicamentos usados e pode ser mais elevado em combinações de politerapias que incluem valproato.
- Devem-se administrar doses mínimas eficazes e recomenda-se a monitorização dos níveis plasmáticos. A concentração no plasma pode ser mantida na parte inferior do lado da faixa terapêutica 4-12 microgramas / mL, desde que controle das convulsões seja mantido. Há evidências que sugerem que o risco de malformação com a carbamazepina possa ser dependente da dose, isto é, com uma dose de <400 mg por dia, as taxas de malformação foram mais baixas do que com as doses mais elevadas de carbamazepina.
- Pacientes devem ser informadas quanto à possibilidade de maior risco de malformações e, portanto, a necessidade de acompanhamento pré-natal na gravidez.
- Durante a gravidez, o tratamento antiepiléptico efetivo não deve ser interrompido, uma vez que o agravamento da doença é prejudicial para a mãe e o feto. Tegretol® enquadra-se na categoria D de risco na gravidez (BPI - FDA).

Monitoramento e prevenção

A deficiência de ácido fólico geralmente ocorre durante a gravidez. Os fármacos antiepilépticos 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 ao recém-nascido.

Existem poucos casos relatados de crises convulsivas em recém-nascidos e/ou depressão respiratória associadas ao Tegretol® administrado em gestantes e outros fármacos anticonvulsivantes de uso concomitante. Foram relatados alguns casos em recém-nascidos de vômito, diarreia e/ou desnutrição, associados ao uso de Tegretol® pela mãe. Estas reações podem representar a síndrome de abstinência do recém-nascido.

Dados em animais

A evidência acumulada de vários estudos animais em camundongos, ratos e coelhos indicam que a carbamazepina não tem nenhum ou apenas potencial mínimo teratogênico 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.

Lactação

- Sumário de risco

A carbamazepina passa para o leite materno (cerca de 25 a 60% da concentração plasmática). O benefício da amamentação deve ser avaliado contra a remota possibilidade de ocorrerem efeitos adversos no lactente. Mães em terapia com Tegretol® podem amamentar, mas a criança deve ser observada em relação a possíveis reações adversas (por ex.: sonolência excessiva e reação alérgica cutânea). Houve alguns casos de hepatite colestática 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.

Homens e Mulheres com Potencial Reprodutivo

- Contracepção

Devido à indução enzimática, Tegretol® pode resultar em uma falha do efeito terapêutico dos medicamentos contraceptivos orais contendo estrogênio e/ou progesterona. Mulheres com potencial de engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos alternativos durante o tratamento com Tegretol®.

As mulheres em idade fértil devem usar métodos anticoncepcionais eficazes durante o tratamento com Tegretol e durante 2 semanas após a última dose.

Este medicamento pertence à categoria D de risco de gravidez.

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

Infertilidade

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 coadministração de inibidores de CYP3A4 pode resultar em aumento de concentrações plasmáticas de carbamazepina, o que pode induzir reações adversas. A coadministração de indutores de CYP3A4 pode aumentar a proporção do metabolismo de Tegretol®, causando diminuição no nível sérico de carbamazepina e do efeito terapêutico. Da mesma forma, a descontinuação do indutor de CYP3A4 pode diminuir a proporção do metabolismo de carbamazepina, levando a um aumento do nível plasmático deste fármaco.

A carbamazepina é um potente indutor de CYP3A4 e de outros sistemas enzimáticos de fase I e II do fígado, e pode, portanto, reduzir as concentrações plasmáticas de medicações concomitantes, principalmente, as metabolizadas pela CYP3A4 através da indução dos seus metabolismos.

O epóxido hidroxilase microsossomal humano foi identificado como a enzima responsável pela formação do derivado 10,11-trans-diol a partir da carbamazepina-10,11-epóxido. A coadministração do inibidor do epóxido hidroxilase microsossomal humano pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de carbamazepina-10,11-epóxido.

Interações resultando em contraindicação

O uso de Tegretol® é contraindicado em combinação com inibidores da monoamino-oxidase (IMAOs). Antes da administração de Tegretol®, os IMAOs devem ser descontinuados por no mínimo 2 semanas ou, se a condição clínica permitir por um período maior (veja "Contraindicações").

Agentes que podem aumentar o nível plasmático de carbamazepina

Uma vez que o aumento dos níveis plasmáticos de carbamazepina pode resultar em reações adversas (por ex.: tontura, sonolência, ataxia, diplopia), a posologia de Tegretol® deve ser ajustada adequadamente e/ou os níveis plasmáticos monitorizados, quando for administrado concomitantemente com as substâncias descritas a seguir.

Fármacos analgésicos e anti-inflamatórios: dextropropoxifeno, ibuprofeno.

Andrógenos: danazol.

Antibióticos: antibióticos macrolídeos (por ex.: eritromicina, troleandomicina, josamicina, claritromicina e ciprofloxacina).

Antidepressivos: possivelmente desipramina, fluoxetina, fluvoxamina, nefazodona, paroxetina, trazodona, viloxazina.

Antiepilépticos: estiripentol, vigabatrina.

Antifúngicos: azóis (por ex.: itraconazol, cetoconazol, fluconazol, voriconazol). Anticonvulsivantes alternativos podem ser recomendados em pacientes tratados com voriconazol ou itraconazol.

Anti-histamínicos: loratadina, terfenadina.

Antipsicóticos: olanzapina.

Antituberculosos: isoniazida.

Antivirais: inibidores da protease para o tratamento do HIV (por ex.: ritonavir).

Inibidores anidrase carbônicos: acetazolamida.

Fármacos cardiovasculares: diltiazem, verapamil.

Fármacos gastrintestinais: possivelmente cimetidina, omeprazol.

Relaxantes musculares: oxibutinina, dantroleno.

Inibidores agregação plaquetária: ticlopidina.

Outras interações: suco de toranja (*grapefruit*), nicotinamida (somente em dose elevada).

Agentes que podem aumentar o nível plasmático do metabólito ativo carbamazepina-10,11-epóxido

Uma vez que o aumento do nível plasmático de carbamazepina-10,11-epóxido pode resultar em reações adversas (por ex.: tontura, sonolência, ataxia, diplopia), a dose de Tegretol® deve ser ajustada de acordo e/ou nível plasmático monitorado quando usado concomitantemente com as substâncias descritas abaixo:

loxapina, quetiapina, primidona, progabida, ácido valproico, valnoctamida e valpromida.

Agentes que podem diminuir o nível plasmático de carbamazepina

A dose de Tegretol® pode precisar de ajuste, quando houver administração concomitante com as seguintes substâncias:

Antiepilépticos: felbamato, metossuximida, oxcarbazepina, fenobarbital, fensuximida, fenitoína (para evitar a intoxicação de fenitoína e concentrações subterapêuticas de carbamazepina, recomenda-se a ajustar a concentração plasmática de fenitoína para 13 microgramas / ml antes da adição de carbamazepina para o tratamento) e fosfenitoína, primidona e, apesar dos dados serem parcialmente contraditórios, possivelmente também por clonazepam.

Antineoplásicos: cisplatina ou doxorubicina.

Antituberculosos: rifampicina.

Fármacos broncodilatadores ou antiasmáticos: teofilina, aminofilina.

Fármacos dermatológicos: isotretinoína.

Outras interações: preparações herbais contendo erva de São João (*Hypericum perforatum*).

Efeito de Tegretol® nos níveis plasmáticos de agentes concomitantes

A carbamazepina pode diminuir o nível plasmático ou, até mesmo, abolir a atividade de certos fármacos. A posologia dos seguintes fármacos pode sofrer ajustes, conforme a exigência clínica.

Agentes analgésicos e anti-inflamatórios: buprenorfina, metadona, paracetamol (administração a longo prazo de carbamazepina e paracetamol (acetaminofeno) pode estar associada a hepatotoxicidade), fenazona (antipirina), tramadol.

Antibióticos: doxiciclina, rifabutina.

Anticoagulantes: anticoagulantes orais (por ex.: varfarina, femprocumona, dicumarol, acenocumarol, rivaroxaban, dabigatran, apixaban e edoxaban).

Antidepressivos: bupropiona, citalopram, mianserina, nefazodona, sertralina, trazodona, antidepressivos tricíclicos (por ex.: imipramina, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina).

Antieméticos: aprepitanto.

Antiepilépticos: clobazam, clonazepam, etossuximida, felbamato, lamotrigina, eslicarbazepina, oxcarbazepina, primidona, tiagabina, topiramato, ácido valproico, zonisamida. Para evitar a intoxicação de fenitoína e concentrações subterapêuticas de carbamazepina, recomenda-se a ajustar a concentração plasmática de fenitoína para 13 microgramas / ml antes da adição de carbamazepina para o tratamento. Há raros relatos também de aumento dos níveis plasmáticos da mefenitoína.

Antifúngicos: itraconazol, voriconazol. Alternativas anti-convulsivantes podem ser recomendadas em pacientes tratados com voriconazol e itraconazol.

Anti-helmínticos: praziquantel, albendazol.

Antineoplásicos: imatinibe, ciclofosfamida, lapatinib, temsirolimus.

Antipsicóticos: clozapina, haloperidol e bromperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona, aripiprazol, paliperidona.

Antivirais: inibidores da protease para o tratamento do HIV (por ex.: indinavir, ritonavir, saquinavir).

Ansiolíticos: alprazolam, midazolam.

Fármacos broncodilatadores e antiasmáticos: teofilina.

Anticoncepcionais: hormônios contraceptivos (métodos anticoncepcionais alternativos devem ser considerados).

Fármacos cardiovasculares: bloqueadores dos canais de cálcio (grupo diidropiridina), por ex.: felodipina, digoxina, sinvastatina, atorvastatina, lovastatina, cerivastatina, ivabradina

Corticosteroides: corticosteroides (por ex.: prednisolona, dexametasona).

Droga usada na disfunção erétil: tafalafil.

Imunossupressores: ciclosporina, everolimo, tacrolimos, sirolimos.

Agentes tireoides: levotiroxina.

Outras interações: medicamentos contendo estrógenos e/ou progesteronas.

Combinações que requerem consideração específica:

Foi reportado que o uso concomitante de carbamazepina e levetiracetam aumenta a toxicidade induzida por carbamazepina.

Observou-se que o uso concomitante de carbamazepina e isoniazida aumenta a hepatotoxicidade induzida pela isoniazida. O uso combinado de carbamazepina e lítio ou metoclopramida de um lado e carbamazepina e neurolépticos (haloperidol e tioridazina) de outro, pode causar aumento de reações adversas neurológicas (com a combinação posterior, mesmo em presença de níveis plasmáticos terapêuticos).

A administração concomitante de Tegretol® e de alguns diuréticos (hidroclorotiazida e furosemida) pode causar hiponatremia sintomática.

A carbamazepina pode antagonizar os efeitos dos relaxantes musculares não despolarizantes (por ex.: pancurônio). A sua posologia pode necessitar de aumento e os pacientes devem ser monitorizados rigorosamente para recuperação do bloqueio neuromuscular mais rápida do que o esperado.

A carbamazepina, assim como outros fármacos psicoativos, pode reduzir a tolerância ao álcool. Portanto, é aconselhável que o paciente abstenha-se de álcool.

O uso concomitante de carbamazepina com anticoagulante oral de ação direta (rivaroxaban, dabigatran, apixaban, and edoxaban) pode levar a concentrações plasmáticas reduzidas de anticoagulantes orais de ação direta, o que traz risco de trombose. Portanto, se o uso concomitante for necessário, recomenda-se um acompanhamento próximo dos sinais e sintomas de trombose.

Interferência com testes sorológicos

A carbamazepina pode resultar em concentrações falso positivas de perfenazinas em análises por HPLC, devido a interferência.

A carbamazepina e o metabólito 10,11-epóxido podem resultar em concentrações falso-positivas de antidepressivo tricíclico no método de imunensaio de fluorescência polarizada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenagem

Os comprimidos convencionais devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) e protegidos da umidade. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Os comprimidos de liberação prolongada devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

A suspensão oral deve ser conservada em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) e protegida da luz. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Aspecto físico

Comprimidos convencionais 200 mg: comprimidos brancos, circulares e biplanos.

Comprimidos convencionais 400 mg: comprimidos brancos, oblongos e biplanos.

Comprimidos de liberação prolongada 200 mg: comprimidos ovalóides, bege alaranjado, levemente biconvexo.
 Comprimidos de liberação prolongada 400 mg: comprimidos envernizados, oblongos, biconvexos, laranja amarronzado.
 Suspensão oral: suspensão viscosa, branca.

Características organolépticas

Suspensão oral: odor e sabor de caramelo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração

Os comprimidos e suspensão oral (deve ser agitada antes do uso) podem ser tomados durante, após ou entre as refeições. Os comprimidos devem ser tomados com um pouco de líquido.

Os comprimidos de Tegretol® CR (comprimidos inteiros ou, se assim prescrito, meio comprimido) devem ser engolidos sem mastigar com um pouco de líquido. A suspensão oral (uma medida = 5 mL = 100 mg; meia medida = 2,5 mL = 50 mg) é, particularmente, adequada aos pacientes com dificuldade na deglutição de comprimidos ou que necessitam de ajustes cuidadosos de dose.

Como resultado da liberação lenta e controlada de substância ativa dos comprimidos de Tegretol® CR, estes são destinados à prescrição na posologia de 2 vezes ao dia.

Uma vez que determinadas doses de Tegretol® suspensão oral produzirão níveis de pico mais elevados que a mesma dose em comprimidos, é recomendável iniciar o tratamento com doses baixas e aumentá-las lentamente para evitar reações adversas.

Para os pacientes que estejam passando de Tegretol® comprimidos para suspensão oral: deve-se administrar a mesma quantidade em mg/dia, em doses menores e mais frequentes (por ex.: suspensão oral, 3 vezes ao dia, ao invés de comprimidos, 2 vezes ao dia).

Em pacientes que estejam passando de Tegretol® comprimidos convencionais para comprimidos de liberação prolongada (Tegretol® CR): a experiência clínica mostra que, em alguns casos, a posologia na forma de comprimidos CR pode necessitar de um aumento.

É importante tomar o medicamento regularmente. Se o paciente se esquecer de tomar uma dose, deverá tomá-la logo que possível e então, voltar ao esquema habitual. Se já for hora de tomar a próxima dose, deve tomá-la normalmente sem dobrar o número de comprimidos ou medidas de suspensão.

A retirada do produto deve ser gradual e de acordo com a orientação médica.

Depois de aberto, manter o medicamento fechado e em lugar seguro.

Dosagem e Administração

▪ Epilepsia

Quando possível, Tegretol® deve ser prescrito em monoterapia.

O tratamento deve ser iniciado com uma posologia diária baixa, e aumentada gradualmente até que se obtenha um efeito ótimo.

A dose de carbamazepina deve ser ajustada às necessidades individuais do paciente para obter um controle adequado das convulsões. A determinação dos níveis plasmáticos pode ajudar no estabelecimento da posologia ótima. No tratamento de epilepsia, a dose de carbamazepina geralmente requer concentrações de carbamazepina totais no plasma de cerca de 4 a 12 microgramas / mL (17-50 micromoles / litro) (veja "Advertências e precauções").

Quando Tegretol® for adicionado a terapias antiepilépticas já existentes, a adição deve ser gradual, enquanto se mantém ou, se necessário, se adapta a posologia do(s) outro(s) antiepiléptico(s) (veja "Interações medicamentosas").

População alvo geral/Adultos

▪ Dosagem na epilepsia

Inicialmente, 100 a 200 mg, 1 a 2 vezes ao dia; a dose deve ser gradualmente aumentada (geralmente até 400 mg, 2 a 3 vezes ao dia) até que se obtenha uma resposta ótima. Em alguns pacientes, a dose de 1.600 ou mesmo 2.000 mg/dia pode ser apropriada.

▪ Dosagem na mania aguda e tratamento de manutenção em distúrbios afetivos bipolares

O intervalo de dose é de 400 a 1.600 mg/dia, sendo que a posologia usual é de 400 a 600 mg/dia, em 2 a 3 doses divididas. Em mania aguda, a posologia deve ser aumentada mais rapidamente, enquanto que para a terapia de manutenção em distúrbios bipolares, são recomendados pequenos aumentos de dose, a fim de garantir tolerabilidade ótima.

▪ **Dosagem na síndrome de abstinência alcoólica**

A dosagem média é de 200 mg, 3 vezes ao dia. Em casos graves, esta dosagem pode ser elevada durante os primeiros dias (por ex.: 400 mg, 3 vezes ao dia). No início do tratamento de manifestações de abstinência grave, Tegretol® deve ser administrado em combinação com fármacos sedativo-hipnóticos (por ex.: clometiazol, clordiazepóxido). Após o alívio da fase aguda, Tegretol® pode ser continuado em monoterapia.

▪ **Dosagem na neuralgia do trigêmeo**

A posologia inicial 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 dosagem deve, então, ser reduzida gradualmente para o menor nível de manutenção possível. A dose máxima recomendada é de 1200 mg/dia. Quando o alívio da dor for obtido, devem ser feitas gradualmente tentativas para interromper o tratamento, até que outro ataque ocorra.

▪ **Dosagem na neuropatia diabética dolorosa**

A dosagem média é de 200 mg, 2 a 4 vezes ao dia.

▪ **Dosagem na diabetes insípida central**

A dosagem média para adultos é de 200 mg, 2 a 3 vezes ao dia. Em crianças, a dosagem 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.

Pediatria/Crianças e adolescentes

▪ **Dosagem 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 = 2x 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 1000 mg, aumente uma medida extra de 5mL))
- >15 anos de idade	800 a 1200 mg por dia (mesma dose de adultos)

Dose máxima recomendada

Até 6 anos de idade: 35 mg/kg/dia

6-15 anos de idade: 1000 mg/dia

>15 anos de idade: 1200 mg/dia

▪ **Dosagem na diabetes insípida central**

Em crianças, a dosagem deve ser reduzida proporcionalmente à idade e ao peso corporal. A dosagem média para adultos é de 200 mg, 2 a 3 vezes ao dia.

Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

▪ **Dosagem na neuralgia do trigêmeo**

Devido a interações medicamentosas e farmacocinéticas diferentes de medicamentos antiepilépticos, a dose de Tegretol® 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 a 4 vezes por dia). A dose deve ser gradualmente reduzida para o nível de manutenção mais baixo possível. Dose máxima

recomendada é de 1200 mg/dia. Quando o alívio da dor for obtido, devem ser feitas tentativas para interromper o tratamento gradualmente, até que outro ataque ocorra.

O comprimido de Tegretol® não deve ser mastigado.

O comprimido de Tegretol® CR não deve ser mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Particularmente no início do tratamento com Tegretol®, 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, cefaleia, ataxia, sonolência, fadiga e diplopia); distúrbios gastrintestinais (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 superdose 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 MedDRA. Dentro de cada classe de 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 ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $<1/10$); incomum ($\geq 1/1000$ a $<1/100$); rara ($\geq 1/10000$, $<1/10000$), muito rara ($<1/10000$).

Tabela 1 - Reações adversas

Distúrbios do sangue e sistema linfático	
Muito comum:	leucopenia.
Comum:	trombocitopenia, eosinofilia.
Rara:	leucocitose, linfadenopatia.
Muito rara:	agranulocitose, anemia aplástica, pancitopenia, aplasia de eritrócito pura, 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, linfadenopatia, pseudo linfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, teste da função hepática anormal e síndrome do desaparecimento do ducto biliar (destruição e desaparecimento dos ductos biliares intrahepáticos), ocorrendo em várias combinações. Outros órgãos também podem ser afetados (por ex.: pulmões, rins, pâncreas, miocárdio e cólon).
Muito rara:	reação anafilática, angioedema, hipogamaglobulinemia.
Distúrbios endócrinos	
Comum:	edema, retenção de líquido, aumento de peso, hiponatremia e redução de osmolaridade do sangue causada por um efeito semelhante ao do hormônio antidiurético (ADH), conduzindo em casos raros, à intoxicação hídrica acompanhada de letargia, vômito, cefaleia, confusão e distúrbios neurológicos.
Muito rara:	galactorreia e ginecomastia.
Distúrbios de metabolismo e nutrição	
Rara:	Deficiência de folato e diminuição do apetite.
Muito rara:	Porfíria aguda (porfíria aguda intermitente e porfíria variegada), porfíria não aguda (porfíria cutânea tardia)
Distúrbios psiquiátricos	
Rara:	alucinações (visuais ou auditivas), depressão, agressão, agitação, inquietação e estado de confusão.
Muito rara:	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, tiques) e nistagmo.
Rara:	discinesia, distúrbios de movimento dos olhos, distúrbios da fala (por ex.: disartria ou pronúncia desarticulada da fala), coreoatetose, neuropatia periférica, parestesia, parestesia.
Muito rara:	síndrome neuroléptica maligna, meningite asséptica com mioclonia e eosinofilia periférica, disgeusia
Distúrbios visuais	
Comum:	distúrbio de acomodação (por ex.: visão borrada)
Muito rara:	opacidade lenticular, conjuntivite, pressão intraocular aumentada.
Distúrbios do ouvido e labirinto	
Muito rara:	distúrbios auditivos, por ex.: zumbido, hiperacusia, hipoacusia e mudança na percepção do espaço.
Distúrbios cardíacos	
Rara:	distúrbios de condução cardíaca.
Muito rara:	arritmia, bloqueio átrio-ventricular com síncope, bradicardia, insuficiência cardíaca congestiva, agravamento da doença coronariana.
Distúrbios vasculares	
Rara:	hipertensão ou hipotensão.
Muito rara:	colapso circulatório, embolismo (por ex.: embolismo pulmonar), tromboflebite.
Distúrbios respiratórios torácicos e mediastínicos	
Muito rara:	hipersensibilidade pulmonar caracterizada, por ex.: por febre, dispneia, pneumonite ou pneumonia.
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comum:	vômito, náusea.
Comum:	boca seca.
Incomum:	diarreia, constipação.
Rara:	dor abdominal.
Muito rara:	pancreatite, glossite, estomatite.
Distúrbios hepatobiliares	
Rara:	hepatite colestática e parenquimatosa (hepatocelular) ou de tipo mista, síndrome do desaparecimento do ducto biliar, icterícia.
Muito rara:	insuficiência hepática, doença do fígado granulomatosa.
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Muito comum:	urticária que em alguns casos pode ser grave, dermatite alérgica.
Incomum:	dermatite esfoliativa.
Rara:	lupus eritematoso sistêmico, prurido.
Muito rara:	síndrome de <i>Stevens-Johnson*</i> , necrólise epidérmica tóxica, reação de fotossensibilidade, eritema multiforme, eritema nodoso, distúrbio de pigmentação, púrpura, acne, hiperidrose, alopecia, hirsutismo.
Distúrbios músculo-esqueléticos, tecidos conectivos e ósseos	
Rara:	fraqueza muscular.
Muito rara:	distúrbios do metabolismo ósseo (diminuição do cálcio plasmático e sanguíneo 25-hidroxi-colecalciferol), levando a osteomalacia / osteoporose, artralgia, mialgia, espasmos musculares.
Distúrbios renais e urinários	
Muito rara:	nefrite tubulointerstitial, insuficiência renal, disfunção renal (por ex.: albuminúria, hematúria, oligúria e ureia sanguínea aumentada/azotemia elevada), retenção urinária, frequência urinária alterada.
Distúrbios reprodutivos	
Muito rara:	/disfunção sexual / disfunção erétil, espermatogênese anormal (com contagem diminuída do esperma e/ou motilidade).
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Rara:	fadiga.
Investigações	
Muito comum:	

Comum:	Aumento da gama-glutamil transferase (devido à indução de enzima hepática), geralmente não é clinicamente relevante
Incomum:	Aumento da fosfatase alcalina do sangue.
Muito rara:	Aumento das transaminases.
	Aumento da pressão intraocular, aumento do colesterol no sangue, aumento da lipoproteína de alta densidade, aumento dos triglicérides no sangue. Teste de função da tireoide anormal: diminuição da L-tiroxina (tiroxina livre, tiroxina, triiodotironina) e aumento no sangue do hormônio estimulante da tireoide, geralmente sem manifestações, aumento na prolactina no sangue.

* Em alguns países asiáticos, também reportadas como raras. Veja “Advertências e precauções”.

Reações adversas a medicamentos adicionais a partir de relatos espontâneos (frequência não conhecida)

As seguintes reações adversas são derivadas de experiência pós-comercialização com Tegretol® via relatos de casos espontâneos e literatura. Estas 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.

Tabela 2 – Reações adversas a partir de relatos espontâneos e literatura (frequência não conhecida)

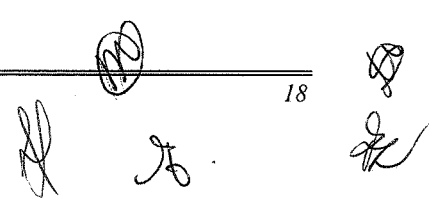
Infecções e Infestações Reativação da infecção por herpes vírus 6 humano.
Distúrbios hematológicos e do sistema linfático Insuficiência da medula óssea
Lesões, envenenamento e complicações processuais Queda (associada a ataxia induzida pelo tratamento com Tegretol®, tontura, sonolência, hipotensão, estado confusional, sedação) (ver “Advertências e Precauções)
Distúrbios do sistema nervoso Sedação, perda de memória
Distúrbios gastrointestinais Colite
Doenças do sistema imune Erupção à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Pustulose Aguda Exantemática Generalizada (AGEP), queratose liquenoide, onicomadese
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos Fraturas
Investigações Diminuição da densidade óssea

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

10. SUPERDOSE

▪ **Sinais e sintomas**

Os sinais e sintomas de superdose geralmente envolvem os sistemas nervoso central, cardiovascular, respiratório e as reações adversas a medicamentos mencionadas em “Reações Adversas”



Sistema nervoso central: depressão do SNC; desorientação, nível reduzido de consciência sonolência, agitação, alucinação, coma, visão borrada, distúrbio da fala, disartria, nistagmo, ataxia, discinesia, hiper-reflexia inicial, hiporeflexia tardia, convulsões, distúrbios psicomotores, mioclonia, hipotermia, midríase.

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 gastrintestinal: 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 hemoperfusão com carvão. A hemodiálise 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 em função da absorção retardada.

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

DIZERES LEGAIS

MS -1.0068.0085

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer - CRF-SP 18.150

Registrado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Anovis Industrial Farmacêutica Ltda., Taboão da Serra, SP

© = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça

[Handwritten signature]



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

CDS 01.12.17
2017-PSB/GLC-0902-s
VPS10

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

[Handwritten signature]

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/04/2013	0272741/13-2	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA	VPS4	200 MG COM CT BL AL PLAS INC x 20 200 MG COM CT BL AL PLAS INC x 60 400 MG COM CT BL AL PLAS INC x 20 20 MG/ML SUS OR CT FR VID AMB x 100 ML + SER DOS 200 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 20 200 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 60 400 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 20 400 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 60
								VP4	200 MG COM CT BL AL PLAS INC x 20 200 MG COM CT BL AL PLAS INC x 60 400 MG COM CT BL AL PLAS INC x 20 20 MG/ML SUS OR CT FR VID AMB x 100 ML + SER DOS 200 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 20 200 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 60 400 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 20 400 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 60

TegretoI®(carbamazepina) / Suspensão Oral, Comprimidos simples / 2%, 200 mg e 400mg
 TegretoI®CR (carbamazepina) / Comprimidos de liberação prolongada / 200 mg e 400mg

011410

									AL PLAS INC x 60
19/08/2013	0685502/13-4	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS5	200 MG COM CT BL AL PLAS INC x 20 200 MG COM CT BL AL PLAS INC x 60 400 MG COM CT BL AL PLAS INC x 20 20 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB x 100 ML + SER DOS 200 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 20 200 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 60 400 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 20 400 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 60
							- apresentações (COM LIB PROL)	VP5	200 MG COM CT BL AL PLAS INC x 20 200 MG COM CT BL AL PLAS INC x 60 400 MG COM CT BL AL PLAS INC x 20 20 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB x 100 ML + SER DOS 200 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 20 200 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 60 400 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 20 400 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 60
22/04/2014	0301203144	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Posologia e modo de usar - Dizeres Legais	VPS6	200 MG COM CT BL AL PLAS INC x 20 200 MG COM CT BL AL PLAS

Tegretol®(carbamazepina) / Suspensão Oral, Comprimidos simples / 2%, 200 mg e 400mg
Tegretol®CR (carbamazepina) / Comprimidos de liberação prolongada / 200 mg e 400mg

									INC x 60 400 MG COM CT BL AL PLAS INC x 20 20 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB x 100 ML + SER DOS 200 MG COM LIB PROL CT BI AL PLAS INC x 20 200 MG COM LIB PROL CT BI AL PLAS INC x 60 400 MG COM LIB PROL CT BI AL PLAS INC x 20 400 MG COM LIB PROL CT BI AL PLAS INC x 60
							- Como devo usar este medicamento? (COM) - Dizeres Legais	VP6	200 MG COM CT BL AL PLAS INC x 20 200 MG COM CT BL AL PLAS INC x 60 400 MG COM CT BL AL PLAS INC x 20 20 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB x 100 ML + SER DOS 200 MG COM LIB PROL CT BI AL PLAS INC x 20 200 MG COM LIB PROL CT BI AL PLAS INC x 60 400 MG COM LIB PROL CT BI AL PLAS INC x 20 400 MG COM LIB PROL CT BI AL PLAS INC x 60
19/01/2015	0047912158	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/11/2014	1031862/14-3	Alteração Local Fab. Medicamento Lib. Convencional c/ prazo análise	22/12/2014	- Dizeres Legais	VPS7	200 MG COM CT BL AL PLAS INC x 20 200 MG COM CT BL AL PLAS INC x 60 400 MG COM CT BL AL PLAS INC x 20 20 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB x 100 ML + SER DOS

Tegretol®(carbamazepina) / Suspensão Oral, Comprimidos simples / 2%, 200 mg e 400mg
 Tegretol®CR (carbamazepina) / Comprimidos de liberação prolongada / 200 mg e 400mg

011411

				1035273/14-2	Alteração Local Fab. Medicamento Lib. Modificada c/ prazo análise	22/12/2014	- Dizeres Legais	VPS7	200 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 20 200 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 60 400 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 20 400 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 60
				1031862/14-3	Alteração Local Fab. Medicamento Lib. Modificada c/ prazo análise	22/12/2014	- Dizeres Legais	VP7	200 MG COM CT BL AL PLAS INC x 20 200 MG COM CT BL AL PLAS INC x 60 400 MG COM CT BL AL PLAS INC x 20 20 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB x 100 ML + SER DOS
				1035273/14-2	Alteração Local Fab. Medicamento Lib. Modificada c/ prazo análise	22/12/2014	- Dizeres Legais	VP7	200 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 20 200 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 60 400 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 20 400 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 60
13/12/2016	2596725/16-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2016	2590282/16-2	Redução do prazo de validade com manutenção dos cuidados de conservação	09/12/2016	- Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS8	200 MG COM CT BL AL PLAS INC x 20 200 MG COM CT BL AL PLAS INC x 60 400 MG COM CT BL AL PLAS INC x 20 20 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB x 100 ML + SER DOS 200 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 20 200 MG COM LIB PROL CT BL

Tegretol®(carbamazepina) / Suspensão Oral, Comprimidos simples / 2%, 200 mg e 400mg
Tegretol®CR (carbamazepina) / Comprimidos de liberação prolongada / 200 mg e 400mg

									AL PLAS INC x 60 400 MG COM LIB PROL CT BI AL PLAS INC x 20 400 MG COM LIB PROL CT BI AL PLAS INC x 60
			NA	NA	NA	NA	NA	VP7	200 MG COM CT BL AL PLAS INC x 20 200 MG COM CT BL AL PLAS INC x 60 400 MG COM CT BL AL I INC x 20 20 MG/ML SUS OR CT FR V(D) AMB x 100 ML + SER DOS 200 MG COM LIB PROL CT BI AL PLAS INC x 20 200 MG COM LIB PROL CT BI AL PLAS INC x 60 400 MG COM LIB PROL CT BI AL PLAS INC x 20 400 MG COM LIB PROL CT BI AL PLAS INC x 60
08/08/2017	1662986/17-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/08/2017	1662986/17-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/08/2017	<ul style="list-style-type: none"> - Composição - Características farmacológicas - Advertências e Precauções - Interações medicamentosas - Cuidados de armazenamento do medicamento - Posologia e modo de usar - Reações adversas 	VPS9	200 MG COM CT BL AL PLAS INC x 20 200 MG COM CT BL AL PLAS INC x 60 400 MG COM CT BL AL PLAS INC x 20 20 MG/ML SUS OR CT FR V(D) AMB x 100 ML + SER DOS 200 MG COM LIB PROL CT BI AL PLAS INC x 20 200 MG COM LIB PROL CT BI AL PLAS INC x 60 400 MG COM LIB PROL CT BI AL PLAS INC x 20 400 MG COM LIB PROL CT BI AL PLAS INC x 60

Tegretol®(carbamazepina) / Suspensão Oral, Comprimidos simples / 2%, 200 mg e 400mg
Tegretol®CR (carbamazepina) / Comprimidos de liberação prolongada / 200 mg e 400mg

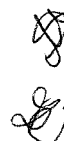


						<ul style="list-style-type: none"> - Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? 	VP8	200 MG COM CT BL AL PLAS INC x 20 200 MG COM CT BL AL PLAS INC x 60 400 MG COM CT BL AL PLAS INC x 20
						<ul style="list-style-type: none"> - Composição - Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? 	VP8	200 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 20 200 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 60 400 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 20 400 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 60
						<ul style="list-style-type: none"> - Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? 	VP8	20 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB x 100 ML + SER DOS

Tegretol®(carbamazepina) / Suspensão Oral, Comprimidos simples / 2%, 200 mg e 400mg

Tegretol®CR (carbamazepina) / Comprimidos de liberação prolongada / 200 mg e 400mg



12/12/17	NA	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/17	NA	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/17	- Advertências e Precauções	VPS10	200 MG COM CT BL AL PLAS INC x 20 200 MG COM CT BL AL PLAS INC x 60 400 MG COM CT BL AL PLAS INC x 20 20 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB x 100 ML + SER DOS 200 MG COM LIB PROL C AL PLAS INC x 20 200 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 60 400 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 20 400 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 60
							- O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP9	200 MG COM CT BL AL PLAS INC x 20 200 MG COM CT BL AL PLAS INC x 60 400 MG COM CT BL AL PLAS INC x 20
							- O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP9	200 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 20 200 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 60 400 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 20 400 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC x 60
							- O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP9	20 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB x 100 ML + SER DOS

TegretoI®(carbamazepina) / Suspensão Oral, Comprimidos simples / 2%, 200 mg e 400mg
TegretoI®CR (carbamazepina) / Comprimidos de liberação prolongada / 200 mg e 400mg

011413

achē

mais vida para você

Bula
item 173

FOXIS

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Cápsula dura

200 mg

10

11

12

13

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

Foxis
celecoxibe

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Cápsula dura 200 mg: embalagens com 2, 10, 15 e 30 cápsulas duras

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura de 200 mg contém:

celecoxibe.....200 mg

Excipientes: lactose monidratada, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, povidona, estearato de magnésio, dióxido de titânio, amarelo de tartrazina, amarelo crepúsculo e gelatina.

I- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Foxis está indicado para o tratamento dos sinais e sintomas da osteoartrite (OA) e da artrite reumatoide (AR); alívio dos sinais e sintomas da espondilite anquilosante (EA); alívio da dor aguda (principalmente no pós-operatório de cirurgia ortopédica ou dental e em afecções musculoesqueléticas), alívio dos sintomas da dismenorrea primária e da lombalgia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Osteoartrite (OA)

O celecoxibe demonstrou uma redução significativa na dor articular em comparação com o placebo. O celecoxibe foi avaliado para o tratamento dos sinais e sintomas da osteoartrite do joelho e quadril em aproximadamente 4.200 pacientes de estudos clínicos controlados por placebo e por agente ativo com até 12 semanas de duração. Em pacientes com osteoartrite, o tratamento com celecoxibe 100 mg duas vezes ao dia ou 200 mg em dose única diária resultou em melhora do índice de osteoartrite de WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities*), um índice composto de dor, rigidez, e medidas funcionais em osteoartrite. Em três estudos de 12 semanas de duração em osteoartrite acompanhada de dor e vermelhidão, as doses de celecoxibe de 100 mg duas vezes ao dia ou 200 mg duas vezes ao dia proporcionaram redução significativa da dor dentro de 24 a 48 horas após o início da administração. Em doses de 100 mg duas vezes ao dia ou 200 mg duas vezes ao dia, a eficácia do celecoxibe mostrou ser semelhante à do naproxeno 500 mg duas vezes ao dia. Doses de 200 mg duas vezes ao dia não proporcionaram benefício adicional acima do observado com 100 mg duas vezes ao dia.

Uma dose diária total de 200 mg mostrou ser igualmente eficaz quer seja administrada como 100 mg duas vezes ao dia ou como 200 mg em dose única diária.

Foi alcançado alívio similar e significativo da dor com celecoxibe 100 mg ou 200 mg duas vezes por dia e naproxeno 500 mg duas vezes por dia em um ensaio de 12 semanas, controlado com placebo, de fase III. Foi alcançado alívio similar e significativo da dor com celecoxibe 100 mg ou 200 mg duas vezes por dia e naproxeno 500 mg duas vezes por dia em 1.003 pacientes com osteoartrite do joelho. Além de alívio da dor, houve melhora significativa no funcionamento físico e rigidez articular.

Artrite Reumatoide (AR)

O celecoxibe demonstrou uma redução significativa na sensibilidade/dor articular e no inchaço articular em comparação com o placebo. O celecoxibe foi avaliado para o tratamento dos sinais e sintomas de artrite reumatoide em aproximadamente 2.100 pacientes em estudos clínicos controlados por placebo e por agente ativo com até 24 semanas de duração. O celecoxibe mostrou ser superior ao placebo nestes estudos, quando se utilizou o Índice de Resposta do *American College of Rheumatology 20* (ACR20), um índice composto de medidas clínicas, laboratoriais e funcionais da artrite reumatoide.

As doses de celecoxibe 100 mg duas vezes ao dia e 200 mg duas vezes ao dia apresentaram eficácia semelhante e ambas foram comparáveis à eficácia do naproxeno 500 mg duas vezes ao dia.

Embora o celecoxibe nas doses de 100 mg duas vezes ao dia e 200 mg duas vezes ao dia tenha proporcionado eficácia global semelhante, alguns pacientes obtiveram benefício adicional com a dose de 200 mg duas vezes ao dia. Doses de 400 mg duas vezes ao dia não proporcionaram benefício adicional acima do observado com 100 mg a 200 mg duas vezes ao dia.

O celecoxibe foi igualmente eficaz quanto o naproxeno e superior ao placebo na superação de sinais e sintomas da artrite reumatoide em um estudo multicêntrico, duplo-cego (n=1.149). O celecoxibe 100 mg duas vezes por dia, 200 mg duas vezes por dia, 400 mg duas vezes por dia e naproxeno 500 mg duas vezes por dia foram igualmente eficazes e superiores ao placebo na superação de sinais e sintomas da artrite reumatoide. O celecoxibe, em todas as doses, foi mais seguro do que o naproxeno no que diz respeito à ocorrência de úlceras gastrintestinais.

Analgesia em dor aguda, incluindo Dismenorrea Primária

Nos modelos de analgesia aguda de dor pós-cirúrgica oral, ortopédica e dismenorrea primária, o celecoxibe aliviou a dor classificada pelos pacientes como moderada a grave. Doses únicas de celecoxibe proporcionaram alívio da dor dentro de um período de 60 minutos (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

- Dor pós-operatória

Em uma revisão sistemática de 10 estudos randomizados (9 dentais, 1 ortopédica; n=1.785 pacientes), significativamente mais pacientes tratados com uma dose única pós-operatória de celecoxibe 400 mg alcançaram pelo menos 50% de alívio da dor em 4 a 6 horas (43%) em comparação ao celecoxibe 200 mg (34%) ou placebo (4,7%). A necessidade para a medicação de resgate foi reduzida em ambos os grupos de celecoxibe (400 mg: 63%; 200 mg: 74%; placebo: 91%).

- Dor aguda em lesão nos tecidos moles

Os resultados de estudos mostraram que celecoxibe (dose de ataque de 400 mg seguida de 200 mg duas vezes por dia) foi tão eficaz quanto os AINEs não seletivos no tratamento de dor aguda. Usando medidas de eficácia padrão, os grupos de tratamento de pacientes demonstraram uma redução clinicamente significativa na dor da linha de base e um rápido retorno à função normal.

Espondilite Anquilosante (EA)

O celecoxibe foi avaliado em pacientes com espondilite anquilosante em dois estudos clínicos controlados por placebo e por agente ativo (naproxeno ou cetoprofeno) com 6 e 12 semanas de duração.

O celecoxibe nas doses de 100 mg duas vezes ao dia, 200 mg em dose única diária e 400 mg em dose única diária mostrou ser estatisticamente superior ao placebo nestes estudos para todas as três medidas de eficácia primárias que avaliam a intensidade de dor global (Escala Visual Analógica), atividade da doença global (Escala Visual Analógica) e comprometimento funcional (Índice Funcional de Espondilite Anquilosante de Bath). No estudo de 12 semanas, não houve diferença no nível de melhora entre as doses de 200 mg e 400 mg de celecoxibe em uma comparação de alteração média em relação ao basal, porém houve uma maior porcentagem de pacientes que responderam ao celecoxibe 400 mg (53%) do que ao celecoxibe 200 mg (44%), utilizando-se a Avaliação dos Critérios de Resposta de Espondilite Anquilosante (ASAS 20). A ASAS 20 define resposta de um paciente ao tratamento como melhora em relação ao basal de pelo menos 20% e melhora absoluta de pelo menos 10 mm, em uma escala de 0 a 100 mm, em pelo menos, três de quatro dos seguintes domínios: avaliação global do paciente, dor, Índice Funcional de Espondilite Anquilosante de Bath e inflamação. A análise de resposta também demonstrou ausência de alteração nas taxas de resposta em períodos superiores a 6 semanas.

O celecoxibe reduziu significativamente a dor e incapacidade funcional associadas com espondilite anquilosante em comparação com o placebo, sem diferença na eficácia em comparação ao cetoprofeno, em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego de 6 semanas.

Estudos em Dismenorreia

Dois estudos foram realizados para avaliar a eficácia do celecoxibe em dismenorreia, ambos randômicos, duplo cegos, com 3 braços cruzados, que compararam celecoxibe (n=253) a naproxeno (n=251) e placebo (n=256). Nos dois estudos as pacientes receberam a dose inicial da medicação definida randomicamente (celecoxibe 400 mg, naproxeno 550 mg ou placebo) no primeiro dia do ciclo menstrual e, se necessário, doses das mesmas medicações (celecoxibe 200 mg, naproxeno 550 mg e placebo) eram repetidas a cada 12 horas por 3 dias.

Em todas as medidas de eficácia utilizadas (tempo até o alívio da dor, redução da intensidade da dor nas 8 e 12 horas após a dose inicial; manutenção da intensidade da analgesia durante os 3 dias de tratamento – quando necessário – e o uso de medicação analgésica de resgate) celecoxibe e naproxeno foram estatisticamente superiores ao placebo ($p < 0,001$). A avaliação do paciente em relação à eficácia do tratamento também foi superior ($p < 0,01$) nos braços em que as medicações ativas foram usadas.

Nestes dois estudos desenhados de forma idêntica em mulheres com idades entre 18 a 44 anos, o celecoxibe 400 mg (seguido de 200 mg cada 12h) foi mais eficaz, tal como medido utilizando os escores de dor, no tratamento da dismenorreia primária em comparação com placebo. Em cada estudo, os escores de medida de eficácia primária foram significativamente melhores com celecoxibe e naproxeno em comparação com placebo. Ambos celecoxibe e naproxeno foram bem tolerados e forneceram alívio da dor menstrual dentro de 1 hora de administração.

Lombalgia

O celecoxibe foi utilizado para tratar pacientes que apresentavam lombalgia não neuropática preexistente de duração ≥ 12 semanas. Na tabela a seguir, os resultados de eficácia de 5 estudos clínicos são apresentados utilizando a Escala de Avaliação da Intensidade da Dor do Paciente (escala visual analógica de 100 mm), a partir da linha de base ao fim do tratamento:

Tabela 1: Escala de avaliação da intensidade da dor do paciente em estudo clínico de lombalgia

Estudo ID (Duração) Tratamento (DDT)	n	Linha de base intensidade da dor ^c	Alteração na intensidade da dor ^c	Valor de p para diferença do tratamento ^c
Estudo 244 (12 semanas) ^a Placebo celecoxibe 200 mg	177	76,6	-30,1	-- 0,0503
	183	73,6	-35,9	
Estudo 245 (12 semanas) ^a Placebo celecoxibe 200 mg	191	75,7	-26,2	-- 0,0427
	183	72,8	-32,2	
Estudo 1165 (6 semanas) ^b celecoxibe 400 mg tramadol 200 mg	402	65,5	-34,6	0,008 --
	389	66,1	-30,4	
Estudo 1338 (6 semanas) ^b celecoxibe 400 mg tramadol 200 mg	386	65,9	-34,8	0,595 --
	385	66,6	-34,4	
Estudo 1174 (4 semanas) Placebo celecoxibe 400 mg loxoprofeno 180 mg	410	65,1	-26,2	-- <0,001 Não avaliado
	410	65,0	-31,7	
	407	65,6	-29,3	






N = Número de pacientes fornecendo dados na linha de base e final do tratamento. DDT = Dose diária total.

^a Escala de Avaliação da Intensidade da Dor do Paciente: medida de eficácia coprimária nesses estudos, juntamente com Avaliação Global do Paciente com Lombalgia (diferenças significativas no tratamento favoreceram celecoxibe sobre o placebo nos Estudos 244 e 245) e o Questionário Roland-Morris de Incapacidade (diferença significativa no tratamento favoreceu celecoxibe sobre o placebo no Estudo 244).

^b A medida de eficácia primária nesses estudos foi a porcentagem de pacientes que experimentaram um mínimo de 30% de melhora na Escala de Avaliação Numérica da Dor sendo que os resultados em ambos estudos mostraram superioridade estatística para celecoxibe sobre o tramadol.

^c Baseado no Método de Mínimos Quadrados de modelos de Análise de Covariância, com alterações na intensidade da dor calculadas por subtração do valor na linha de base pelo valor do fim do tratamento; os valores de *p* foram calculados baseados nas diferenças do Método de Mínimos Quadrados entre os grupos de tratamento.

- Lombalgia aguda

O celecoxibe proporciona alívio eficaz para a lombalgia aguda e é tão eficaz quanto diclofenaco com menor incidência de eventos adversos gastrointestinais.

- Lombalgia crônica

Dois estudos de 6 semanas compararam a eficácia analgésica, tolerabilidade e segurança de celecoxibe 200 mg duas vezes por dia e um opioide, o cloridrato de tramadol 50 mg quatro vezes ao dia em indivíduos com lombalgia crônica. No geral, o celecoxibe foi mais eficaz do que o tratamento com tramadol para lombalgia crônica com menos eventos adversos relatados.

Referências

- Derry S, Moore RA: Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013(10):1.
- Simon LS, Weaver AL, Graham DY, et al: Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1999; 282(20):1921-1928.
- Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen J, et al: Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:1095-1105.
- Dougados M, Behier J-M, Jolchine I, et al: Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis. *Arthritis and Rheum* 2001; 44(1):180-185.
- Daniels S, Robbins J, West CR et al: Celecoxib in the treatment of primary dysmenorrhea: results from two randomized, double-blind, active- and placebo-controlled, crossover studies. *Clin Ther.* 2009 Jun;31(6):1192-208.
- Cardenas-Estrada, E. et al. (2009) Efficacy and safety of celecoxib in the treatment of acute pain due to ankle sprain in a Latin American and Middle Eastern population. *J Int Med Res.* 37. p.1937-1951.
- Petri M. et al. (2004) Celecoxib effectively treats patients with acute shoulder tendinitis/bursitis. *J Rheumatol.* 31. p.1614-1620.
- RALHA, L. et al. (2008) Efficacy and tolerability of celecoxib versus diclofenac: Results of a multicenter, randomized, double blind, non-inferiority study in subjects with acute low back pain. *Revista Brasileira de Medicina.* 65 (11). p.378-387.
- O'Donnell JB, Ekman EF, Spalding WM et al : The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res.* 2009 Nov-Dec; 37(6):1789-802.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O mecanismo de ação do celecoxibe é via inibição da síntese das prostaglandinas, principalmente pela inibição da enzima ciclooxigenase 2 (COX-2). Em concentrações terapêuticas em humanos, celecoxibe não inibe a ciclooxigenase 1 (COX-1). A COX-2 é induzida em resposta a estímulos inflamatórios. Isto leva à síntese e ao acúmulo de prostanoídes inflamatórios, em particular a prostaglandina E2, causando inflamação, edema e dor. O celecoxibe age como um agente anti-inflamatório, analgésico e antipirético em modelos animais pelo bloqueio da produção de prostanoídes inflamatórios via inibição da COX-2. Em modelos animais de tumores de colo, celecoxibe reduziu a incidência e a multiplicidade dos tumores.

Estudos *in vivo* e *ex vivo* mostram que celecoxibe tem afinidade muito baixa pela enzima COX-1 de expressão constitutiva. Consequentemente, em doses terapêuticas, celecoxibe não tem efeito sobre prostanoídes sintetizados pela ativação da COX-1, não interferindo, portanto, nos processos fisiológicos relacionados à COX-1 nos tecidos, particularmente no estômago, intestino e plaquetas.

Informações Adicionais de Estudos Clínicos

Estudos Endoscópicos

As avaliações endoscópicas do trato gastrointestinal foram realizadas em mais de 4.500 pacientes com artrite que foram admitidos em 5 estudos randomizados e controlados de 12 a 24 semanas de duração que utilizaram agentes comparativos ativos, 2 dos quais também incluíram controles com placebo. Não houve relação consistente entre a incidência de úlceras gastroduodenais e a dose de celecoxibe dentro do intervalo estudado. A Tabela 2 resume a incidência de úlceras endoscópicas em dois estudos de 12 semanas de duração que admitiram pacientes cujas endoscopias basais revelaram inexistência de úlceras.

Tabela 2 - Incidência de úlceras gastroduodenais nos estudos endoscópicos em pacientes com osteoartrite e artrite reumatoide

	Estudos de 3 Meses	
	Estudo 1 (n=1108)	Estudo 2 (n=1049)
Placebo	2,3% (5/217)	2,0% (4/200)
celecoxibe 50 mg duas vezes ao dia	3,4% (8/233)	---
100 mg duas vezes ao dia	3,1% (7/227)	4,0% (9/223)
200 mg duas vezes ao dia	5,9% (13/221)	2,7% (6/219)
400 mg duas vezes ao dia	---	4,1% (8/197)
naproxeno 500 mg duas vezes ao dia	16,2% (34/210)*	17,6% (37/210)*

**p* ≤ 0,05 versus todos os outros tratamentos

A Tabela 3 resume os dados de dois estudos de 12 semanas que incluiu pacientes cujas endoscopias basais revelaram ausência de úlceras. Os pacientes foram submetidos a intervalos entre as endoscopias a cada 4 semanas para fornecer informações sobre o risco de úlcera em função do tempo.

Tabela 3 - Incidência de úlceras gastroduodenais em estudos de endoscopias seriadas em 3 meses em pacientes com osteoartrite e artrite reumatoide

	Semana 4	Semana 8	Semana 12	Final
Estudo 3 (n=523)				
celecoxibe 200 mg duas vezes ao dia	4,0% (10/252)*	2,2% (5/227)*	1,5% (3/196)*	7,5% (20/266)*
naproxeno 500 mg duas vezes ao dia	19,0% (47/247)	14,2% (26/182)	9,9% (14/141)	34,6% (89/257)
Estudo 4 (n=1.062)				
celecoxibe 200 mg duas vezes ao dia	3,9% (13/337)†	2,4% (7/296)†	1,8% (5/274)†	7,0% (25/356)†
diclofenaco 75 mg duas vezes ao dia	5,1% (18/350)	3,3% (10/306)	2,9% (8/278)	9,7% (36/372)
ibuprofeno 800 mg três vezes ao dia	13,0% (42/323)	6,2% (15/241)	9,6% (21/219)	23,3% (78/334)

*p ≤ 0,05 celecoxibe vs naproxeno com base nos intervalos e análises cumulativas

†p ≤ 0,05 celecoxibe vs ibuprofeno com base nos intervalos e análises cumulativas

Foi conduzido um estudo randomizado e duplo-cego de 6 meses de duração em 430 pacientes com artrite reumatoide, no qual um exame endoscópico foi realizado no 6º mês.

A incidência de úlceras endoscópicas em pacientes recebendo celecoxibe 200 mg duas vezes ao dia foi de 4% versus 15% para pacientes recebendo diclofenaco SR (liberação prolongada) 75 mg duas vezes ao dia (p < 0,001).

Em 4 dos 5 estudos endoscópicos, aproximadamente 11% dos pacientes (440/4.000) estavam tomando ácido acetilsalicílico (≤ 325 mg/dia). Nos grupos celecoxibe, a taxa de úlcera endoscópica pareceu ser maior nos usuários de ácido acetilsalicílico do que nos não usuários. No entanto, a taxa aumentada de úlceras nestes usuários de ácido acetilsalicílico foi menor que a taxa de úlceras endoscópicas observada nos grupos com agentes comparativos ativos, com ou sem ácido acetilsalicílico.

A correlação entre os achados dos estudos endoscópicos e a incidência relativa de eventos sérios clinicamente significativos no trato gastrointestinal superior não foi estabelecida. Sangramento sério clinicamente significativo no trato gastrointestinal superior foi observado, embora infrequentemente, em pacientes recebendo celecoxibe em estudos controlados e abertos (vide item 5. Advertências e Precauções - Efeitos Gastrointestinais).

Meta-análises em segurança gastrointestinal de estudos em osteoartrite e artrite reumatoide

Uma análise de 31 estudos clínicos controlados randomizados em osteoartrite (OA) e artrite reumatoide (AR), envolvendo 39.605 pacientes com osteoartrite (OA) (n=25.903), artrite reumatoide (AR) (n=3.232) ou pacientes com outras condições (n=10.470), comparou a incidência de eventos adversos gastrointestinais em pacientes tratados com celecoxibe à incidência em pacientes recebendo placebo ou AINEs (incluindo naproxeno, diclofenaco e ibuprofeno). A incidência clínica de úlcera e sangramento da úlcera com celecoxibe na dose diária total de 200 mg-400 mg foi de 0,2%, comparada à incidência de 0,6% com AINEs (RR=0,35; 95% IC 0,22-0,56).

Estudo de Segurança Prolongada do celecoxibe em Artrite (CLASS) incluindo o uso concomitante de ácido acetilsalicílico

Em um estudo prospectivo prolongado de resultados da segurança conduzido na fase pós-comercialização em aproximadamente 5.800 pacientes com osteoartrite e 2.200 pacientes com artrite reumatoide, os pacientes receberam celecoxibe 400 mg duas vezes ao dia (4 vezes e 2 vezes as doses recomendadas para osteoartrite e artrite reumatoide, respectivamente, ibuprofeno 800 mg 3 vezes/dia ou diclofenaco 75 mg duas vezes ao dia (doses terapêuticas usuais). As exposições medianas para o celecoxibe (n=3.987) e o diclofenaco (n=1.996) foram de 9 meses enquanto com o ibuprofeno (n=1.985) foi de 6 meses.

As taxas cumulativas de Kaplan-Meier em 9 meses são fornecidas para todas as análises. O desfecho primário deste estudo foi a incidência de úlceras complicadas (sangramento gastrointestinal, perfuração ou obstrução). Os pacientes podiam tomar ácido acetilsalicílico (AAS) em baixa dose concomitante (≤ 325 mg/dia) como profilático cardiovascular (CV) (subgrupos de AAS: celecoxibe, n=882; diclofenaco, n=445; ibuprofeno, n=412). As diferenças de incidência de úlceras complicadas entre o celecoxibe e o grupo combinado de ibuprofeno e diclofenaco não foram estatisticamente significativas. Os pacientes recebendo celecoxibe e AAS em baixa dose concomitante apresentaram taxas 4 vezes maiores de úlceras complicadas em comparação com os que não receberam AAS (vide item 5. Advertências e Precauções - Efeitos Gastrointestinais). Os resultados para celecoxibe encontram-se na Tabela 3.

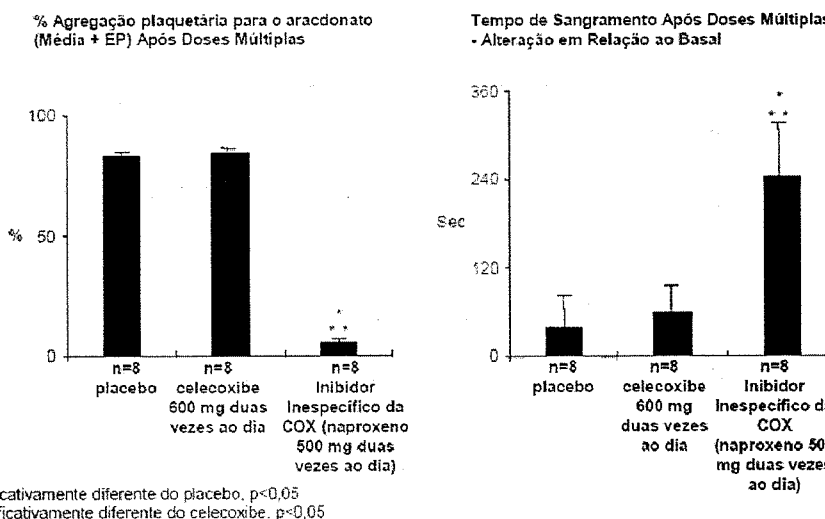
Tabela 4 - Efeitos da coadministração de ácido acetilsalicílico em baixa dose sobre as taxas de úlcera complicada com celecoxibe 400 mg duas vezes ao dia (taxas de Kaplan-Meier em 9 Meses [%])

	Não usuários de ácido acetilsalicílico n=3.105	Usuários de ácido acetilsalicílico n=882
Úlceras Complicadas	0,32	1,12

Função Plaquetária

Em voluntários saudáveis, o celecoxibe em doses terapêuticas e em doses múltiplas de 600 mg duas vezes ao dia (três vezes a dose mais alta recomendada) não apresentou efeito sobre a agregação plaquetária e tempo de sangramento em comparação com o placebo. Todos os controles ativos (inibidores inespecíficos da COX) reduziram significativamente a agregação plaquetária e prolongaram o tempo de sangramento (vide Figura 1).

Figura 1. Efeito da alta dose de celecoxibe (600 mg duas vezes ao dia) na agregação plaquetária e tempo de sangramento em indivíduos saudáveis



Estudo de celecoxibe versus omeprazol e diclofenaco em Pacientes sob Risco de Osteoartrite e Artrite Reumatoide (CONDOR)

Neste estudo prospectivo de 24 semanas em pacientes com idade ≥60 anos ou com histórico de úlcera gastroduodenal (excluindo usuários de ácido acetilsalicílico em baixa dose), a porcentagem de pacientes com eventos gastrointestinais clinicamente significativos (desfecho primário composto) foi menor em pacientes tratados com celecoxibe 200 mg duas vezes ao dia comparado aos pacientes tratados com diclofenaco SR (liberação prolongada) 75 mg duas vezes ao dia + omeprazol 20 mg uma vez ao dia. Este resultado é baseado na diminuição clinicamente significativa na hemoglobina (≥2g/dL) e/ou hematócrito (≥10%) de origem gastrointestinal definida ou suposta. Os resultados dos desfechos individuais desse desfecho composto foram os seguintes:

Desfecho composto gastrointestinal pré-definido	celecoxibe 200 mg duas vezes ao dia (n=2.238)	diclofenaco SR 75 mg duas vezes ao dia + omeprazol 20 mg uma vez ao dia (n=2.246)
Desfechos	N (%) de pacientes	
Hemorragia gastroduodenal	3 (0,1)	3 (0,1)
Hemorragia do intestino grosso	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Hemorragia gastrointestinal aguda de origem desconhecida	1 (<0,1)	0 (0,0)
Diminuição clinicamente significativa na hemoglobina (≥ 2 g/dL) e/ou hematócrito (≥10%) de origem gastrointestinal definida	5 (0,2)	24 (1,1)

Diminuição clinicamente significativa na hemoglobina (≥ 2 g/dL) e/ou hematócrito ($\geq 10\%$) de origem gastrointestinal supostamente oculta	10 (0,4)	53 (2,3)
Total*	20 (0,9)	81 (3,6)

Para os seguintes componentes do desfecho composto gastrointestinal pré-definido, não houve eventos em ambos os grupos de tratamento: obstrução da saída gástrica; perfuração gastroduodenal, do intestino delgado ou do intestino grosso; hemorragia do intestino delgado. Todos os eventos compreendendo o desfecho composto gastrointestinal foram avaliados por um grupo de especialistas independente que não tinha conhecimento de qual grupo randomizado de tratamento o paciente fazia parte.

* Em uma análise de tempo para ocorrência de um desfecho, $p < 0,0001$ para a comparação entre o grupo de tratamento com celecoxibe e o grupo de tratamento com omeprazol + diclofenaco para este desfecho.

Segurança cardiovascular – estudos em longo prazo envolvendo pacientes com pólipos adenomatosos esporádicos

Foram conduzidos dois estudos com celecoxibe envolvendo pacientes com pólipos adenomatosos esporádicos por ex., estudo APC (*Adenoma Prevention with Celecoxib*) e o estudo PreSAP (*Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps*). No estudo APC, houve um aumento relacionada à dose no desfecho composto de morte CV, infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico (julgado) com celecoxibe comparado ao placebo por mais de 3 anos de tratamento. O estudo PreSAP não demonstrou um aumento de risco estatisticamente significativo para o mesmo desfecho.

No estudo APC, os riscos relativos comparados ao placebo para o desfecho composto de morte CV, infarto do miocárdio ou acidente vascular encefálico (julgado) foram 3,4 (IC 95% 1,4-8,5) com celecoxibe 400 mg duas vezes ao dia e 2,8 (IC 95% 1,1-7,2) com celecoxibe 200 mg duas vezes ao dia. As taxas cumulativas para o desfecho composto por mais de 3 anos de estudo foram de 3,0% (20/671) e 2,5% (17/685) para grupos de tratamento com celecoxibe 200 mg e 400 mg duas vezes ao dia, respectivamente, comparadas a 0,9% (6/679) para o grupo placebo. Os aumentos para ambos os grupos de doses de celecoxibe *versus* placebo foram devidos principalmente ao infarto do miocárdio.

No estudo PreSAP, o risco relativo comparado ao placebo para o mesmo desfecho composto foi de 1,2 (IC 95% 0,6-2,4) com celecoxibe 400 mg uma vez ao dia. As taxas cumulativas para o desfecho composto por mais de 3 anos foram de 2,3% (21/933) comparadas a 1,9% (12/628 indivíduos), para o grupo placebo.

Segurança cardiovascular – estudo de longa duração e prevenção da doença de Alzheimer com o uso de anti-inflamatórios (ADAPT)

Dados do estudo ADAPT não apresentaram um aumento significativo do risco CV com o celecoxibe 200 mg duas vezes por dia em comparação com placebo. O risco relativo em comparação ao placebo para um desfecho semelhante (morte por alteração cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral – AVC) foi de 1,14 (IC 95% 0,61-2,12) com celecoxibe 200 mg duas vezes por dia.

Segurança cardiovascular – Meta-análise de estudos com uso crônico

Foi conduzida uma meta-análise dos dados de segurança (eventos adversos considerados sérios pelo investigador) de 39 estudos clínicos completos com celecoxibe, de até 65 semanas de duração, representando 41.077 pacientes (23.030 (56,1%) pacientes expostos ao celecoxibe dose diária total de 200 mg a 800 mg, 13.990 (34,1%) pacientes expostos aos AINEs não seletivos e 4.057 (9,9%) pacientes expostos ao placebo).

Nesta análise, a taxa de eventos considerados para o desfecho composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular encefálico não fatal foi similar entre celecoxibe ($n=19.773$; 0,96 eventos/100 pacientes-ano) e o tratamento com AINEs não seletivos ($n=13.990$; 1,12 eventos/100 pacientes-ano) (RR=0,90; IC 95% 0,60-1,33). Este padrão de efeito foi mantido com ou sem o uso do ácido acetilsalicílico (≤ 325 mg). Houve uma incidência maior de infarto do miocárdio não fatal (RR=1,76; IC 95% 0,93-3,35); entretanto, houve uma tendência de acidente vascular encefálico não fatal menor (RR=0,51; IC 95% 0,23-1,10) e a incidência de morte CV foi similar (RR=0,57; IC 95% 0,28-1,14) para celecoxibe comparado aos AINEs não seletivos combinados.

Nesta análise, a taxa de eventos considerados do desfecho composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular encefálico não fatal foram de 1,42/100 paciente-ano para o tratamento com celecoxibe ($n=7.462$) e 1,20/100 pacientes-ano para placebo ($n=4.057$) (RR=1,11; IC 95% 0,47-2,67). Este padrão de efeito foi mantido com ou sem o uso de ácido acetilsalicílico (≤ 325 mg). Houve uma tendência maior de incidência de infarto do miocárdio não fatal (RR=1,56; IC 95% 0,21-11,90) e de morte CV (RR=1,26; 95% IC 0,33-4,77), e a de acidente vascular encefálico não fatal foi similar (RR=0,80; IC 95% 0,19-3,31) para celecoxibe comparada ao placebo.

Segurança cardiovascular

Os resultados de segurança CV foram avaliados no estudo CLASS (veja acima a descrição do estudo). As taxas cumulativas Kaplan-Meier para os eventos adversos tromboembólicos CV sérios relatados pelo investigador (incluindo infarto do miocárdio, embolia pulmonar, trombose venosa profunda, angina instável, ataque isquêmico transitório e acidente cerebrovascular isquêmico) não demonstraram diferenças entre os grupos de tratamento com celecoxibe, diclofenaco ou ibuprofeno. As taxas cumulativas em todos os pacientes no nono mês para celecoxibe, diclofenaco e ibuprofeno foram 1,2%, 1,4% e 1,1% respectivamente. As taxas cumulativas em pacientes que não estavam utilizando o ácido acetilsalicílico no nono mês em cada um dos 3 grupos de tratamento foram menores que 1%. As taxas cumulativas para infarto do miocárdio em pacientes não usuários de ácido acetilsalicílico no nono mês em cada um dos 3 grupos de tratamento foram menores que 0,2%. Não havia grupo placebo no estudo CLASS, o que limita a possibilidade de determinar se os 3 fármacos testados não tinham aumento de risco de eventos cardiovasculares ou se eles todos tiveram o risco aumentado em um grau similar.

Avaliação randomizada prospectiva da segurança integrada de celecoxibe versus ibuprofeno ou naproxeno (PRECISION)

Desenho do estudo

O estudo PRECISION foi um estudo duplo-cego de segurança cardiovascular em pacientes com OA ou AR com ou em alto risco de doença cardiovascular comparando celecoxibe (200-400 mg por dia) com naproxeno (750-1.000 mg por dia) e ibuprofeno (1.800-2.400 mg por dia). No desfecho primário, a utilização dos critérios de colaboração antiplaquetária de participantes (APTC), foi um composto de morte cardiovascular (incluindo morte hemorrágica) julgado de forma independente, infarto do miocárdio não fatal ou

acidente vascular cerebral não fatal. O estudo foi planejado com 80% de poder para avaliar a não inferioridade. Todos os pacientes receberam o esomeprazol de forma aberta (20-40 mg) para proteção gastrointestinal. Os pacientes que estavam tomando aspirina de baixa dose foram autorizados a continuar a terapia.

Outros desfechos secundários e terciários independentemente considerados incluem desfechos cardiovasculares, gastrointestinais e renais. Além disso, houve um subestudo de 4 meses com foco nos efeitos das três drogas na pressão arterial, conforme medido pelo monitoramento ambulatorial (MAPA).

Resultados

Tabela 6 - População e Dose de Tratamento

Conjunto de Análise	celecoxibe 100-200 mg duas vezes ao dia	ibuprofeno 600-800 mg três vezes ao dia	naproxeno 375-500 mg duas vezes ao dia	Total
Randomizado (ITT)	8,072	8,040	7,969	24,081
Em tratamento (mITT)	8,030	7,990	7,933	23,953
Dose média ¹ (mg/dia)	209±37	2,045±246	852±103	NA

¹ Dose média dispensada

ITT – Intenção de tratar; todos os indivíduos randomizados

mITT – Intenção modificada de tratar; todos os indivíduos randomizados com pelo menos uma dose da medicação do estudo e uma visita após a linha de base

NA – Não aplicável

Desfecho primário

O celecoxibe, em comparação com naproxeno ou ibuprofeno, atendeu aos quatro requisitos pré-especificados de não inferioridade ($p < 0,001$ para não inferioridade em ambas as comparações). A não inferioridade é estabelecida quando a razão de risco (RR) $\leq 1,12$ nas análises ITT e mITT e IC 95% superior $\leq 1,33$ para análise ITT e $\leq 1,40$ para análise mITT.

As análises primárias para ITT e mITT estão descritas abaixo na Tabela 7.

Tabela 7 - Análise primária do desfecho composto APTC

Análise de intenção de tratar (ITT, até o mês 30)			
	celecoxibe 100-200 mg duas vezes ao dia	ibuprofeno 600-800 mg três vezes ao dia	naproxeno 375-500 mg duas vezes ao dia
N	8,072	8,040	7,969
Indivíduos com eventos	188 (2,3%)	218 (2,7%)	201 (2,5%)
Comparação em pares	celecoxibe vs. naproxeno	celecoxibe vs. ibuprofeno	ibuprofeno vs. naproxeno
RR (IC 95%)	0,93 (0,76, 1,13)	0,86 (0,70, 1,04)	1,08 (0,89, 1,31)
Análise de intenção de tratar modificada (mITT, no tratamento até o 43º mês)			
	celecoxibe 100-200 mg duas vezes ao dia	ibuprofeno 600-800 mg três vezes ao dia	naproxeno 375-500 mg duas vezes ao dia
N	8,030	7,990	7,933
Indivíduos com eventos	134 (1,7%)	155 (1,9%)	144 (1,8%)
Comparação em pares	celecoxibe vs. naproxeno	celecoxibe vs. ibuprofeno	ibuprofeno vs. naproxeno
RR (IC 95%)	0,90 (0,72, 1,14)	0,81 (0,64, 1,02)	1,12 (0,889, 1,40)

Principais desfechos secundários e terciários

As análises dos principais eventos cardiovasculares adversos (MACE)* para mITT estão descritas abaixo na Tabela 8.

Tabela 8 - Principais eventos adversos cardiovasculares adjudicados durante o tratamento

	celecoxibe 100-200 mg duas vezes ao dia	ibuprofeno 600-800 mg três vezes ao dia	naproxeno 375-500 mg duas vezes ao dia
N	8,030	7,990	7,933
Número de indivíduos com eventos (%)			
MACE	247 (3,1%)	284 (3,6%)	253 (3,2%)
Morte cardiovascular	35 (0,4%)	51 (0,6%)	49 (0,6%)
Infarto do miocárdio não fatal	58 (0,7%)	76 (1,0%)	53 (0,7%)
Acidente vascular cerebral não fatal	43 (0,5%)	32 (0,4%)	45 (0,6%)

Hospitalização para angina instável	46 (0,6%)	49 (0,6%)	44 (0,6%)
Revascularização	132 (1,6%)	158 (2,0%)	122 (1,5%)
Hospitalização por AIT	12 (0,1%)	21 (0,3%)	16 (0,2%)
Comparação em pares RR (IC 95%)	celecoxibe vs. naproxeno	celecoxibe vs. ibuprofeno	ibuprofeno vs. naproxeno
MACE	0,95 (0,80, 1,13)	0,82 (0,69, 0,97)	1,17 (0,98, 1,38)
Morte cardiovascular	0,69 (0,45, 1,07)	0,64 (0,42, 0,99)	1,08 (0,73, 1,60)
Infarto do miocárdio não fatal	1,06 (0,73, 1,54)	0,72 (0,51, 1,01)	1,48 (1,04, 2,11)
Acidente vascular cerebral não fatal	0,93 (0,61, 1,42)	1,26 (0,79, 1,98)	0,74 (0,47, 1,16)
Hospitalização para angina instável	1,02 (0,67, 1,54)	0,89 (0,59, 1,33)	1,16 (0,77, 1,74)
Revascularização	1,06 (0,83, 1,35)	0,78 (0,62, 0,99)	1,35 (1,07, 1,72)
Hospitalização por AIT	0,73 (0,35, 1,55)	0,54 (0,26, 1,09)	1,38 (0,72, 2,64)

*MACE = desfecho de composto APTC mais revascularização coronariana, ou hospitalização por angina instável, ou ataque isquêmico transitório

Na população ITT para o desfecho MACE não houve diferenças significativas nas comparações entre os regimes de tratamento

As análises dos eventos gastrointestinais para MITT estão descritos abaixo na Tabela 9.

Tabela 9 - Desfechos gastrointestinais durante o tratamento

	celecoxibe 100-200 mg duas vezes ao dia	ibuprofeno 600-800 mg três vezes ao dia	naproxeno 375-500 mg duas vezes ao dia
N	8,030	7,990	7,933
Número de indivíduos com eventos, n(%)			
CSGIE	27 (0,3%)	59 (0,7%)	52 (0,7%)
IDA de origem GI	27 (0,3%)	58 (0,7%)	66 (0,8%)
Comparação em pares RR (IC 95%)	celecoxibe vs. naproxeno	celecoxibe vs. ibuprofeno	ibuprofeno vs. naproxeno
CSGIE	0,51 (0,32, 0,81)	0,43 (0,27, 0,68)	1,16 (0,80, 1,69)
IDA de origem GI	0,39 (0,25, 0,62)	0,43 (0,27, 0,68)	0,91 (0,64, 1,29)

*CSGIE (Eventos gastrointestinais clinicamente significativos) = composto dos seguintes: hemorragia gastroduodenal; obstrução da saída gástrica; perfuração gastroduodenal, do intestino delgado ou do intestino grosso; hemorragia do intestino grosso; hemorragia do intestino delgado; hemorragia gastrointestinal aguda de origem desconhecida, incluindo hemorragia presumida do intestino delgado; úlcera gástrica ou duodenal sintomática.

**IDA (Anemia por deficiência de ferro) = anemia por deficiência de ferro clinicamente significativa de origem gastrointestinal ou diminuição de Hct (hematócrito) e/ou Hgb (hemoglobina) (definida como Hct >10 pontos e ou Hgb >2 g/dL a partir da linha de base).

Na população ITT para o desfecho de CSGIE não houve diferenças significativas nas comparações entre regimes de tratamento (dados não apresentados). Para o desfecho da anemia por deficiência de ferro de origem gastrointestinal, observaram-se diferenças

significativas (celecoxibe vs. naproxeno, celecoxibe vs. ibuprofeno) e diferenças não significativas (ibuprofeno vs. naproxeno) de forma consistente com os dados apresentados acima.

As análises de eventos renais clinicamente significativos*, hospitalização para ICC (Insuficiência Cardíaca Congestiva) e hipertensão para mITT estão descritas abaixo na Tabela 10.

Tabela 10 - Eventos renais, hospitalização por ICC e hipertensão adjudicados durante o tratamento

	celecoxibe 100-200 mg duas vezes ao dia	ibuprofeno 600-800 mg três vezes ao dia	naproxeno 375-500 mg duas vezes ao dia
N	8,030	7,990	7,933
Número de indivíduos com eventos, n(%)			
Eventos renais	42 (0,5%)	73 (0,9%)	62 (0,8%)
Hospitalização por ICC	28 (0,3%)	38 (0,5%)	35 (0,4%)
Hospitalização por hipertensão	25 (0,3%)	37 (0,5%)	32 (0,4%)
Qualquer um dos eventos anteriores	89 (1,1%)	139 (1,7%)	120 (1,5%)
Comparação em pares RR (IC 95%)	celecoxibe vs. naproxeno	celecoxibe vs. ibuprofeno	ibuprofeno vs. naproxeno
Eventos renais	0,66 (0,44, 0,97)	0,54 (0,37, 0,79)	1,21 (0,86, 1,70)
Hospitalização por ICC	0,77 (0,47, 1,27)	0,70 (0,43, 1,13)	1,12 (0,71, 1,77)
Hospitalização por hipertensão	0,76 (0,45, 1,28)	0,64 (0,39, 1,07)	1,18 (0,74, 1,90)
Qualquer um dos eventos anteriores	0,72 (0,55, 0,95)	0,60 (0,46, 0,79)	1,19 (0,93, 1,52)

*N.B: Os eventos renais incluíram um composto de aumentos predefinidos nos níveis de creatinina (creatinina sérica verificada de $\geq 2,0$ mg/dL (177 μ mol/L) e um aumento de $\geq 0,7$ mg/mL (62 μ mol/L)), ou a hospitalização por insuficiência renal aguda (definida como uma duplicação da creatinina sérica, ou confirmação de hipercalemia com $\geq 50\%$ de elevação na creatinina sérica), ou o início de hemodiálise ou diálise peritoneal.

Na população de ITT para o desfecho de eventos renais clinicamente significativos, apenas a comparação em pares de celecoxibe e ibuprofeno foi significativa, RR 0,61 (0,44; 0,85), e não foram observadas diferenças significativas entre os regimes de tratamento na incidência de hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva, e observou-se uma incidência significativamente menor de internação por hipertensão entre celecoxibe e ibuprofeno, RR 0,59 (0,36; 0,99).

Mortalidade por todas as causas

Nas populações de mITT, o celecoxibe, naproxeno e ibuprofeno foram associados a 53 (0,7%), 79 (1,0%) e 73 (0,9%) das mortes, respectivamente. Observaram-se diferenças significativas nas comparações entre celecoxibe e naproxeno RR 0,65 (0,46, 0,92) ou celecoxibe e ibuprofeno RR 0,68 (0,48, 0,97). Na população ITT, o celecoxibe, naproxeno e ibuprofeno foram associados a 132 (1,6%), 163 (2,0%) e 142 (1,8%) das mortes, respectivamente. Não foram observadas diferenças significativas nas comparações em pares entre os tratamentos.

Subestudo ABPM

No subestudo PRECISION-ABPM, entre o total de 444 pacientes analisáveis, no mês 4, os pacientes tratados com celecoxibe apresentaram a menor alteração na pressão arterial sistólica ambulatorial (PAS) de 24 horas em comparação com ibuprofeno e naproxeno: o celecoxibe produziu uma ligeira redução de 0,3 mmHg, enquanto o ibuprofeno e o naproxeno aumentaram a média de 24 horas da PAS em 3,7 e 1,6 mmHg, respectivamente. Essas alterações resultaram em uma diferença estatisticamente significativa e clinicamente significativa de -3,9 mmHg ($p=0,0009$) entre celecoxibe e ibuprofeno; uma diferença não significativa de -1,8

($p=0,119$) mmHg entre celecoxibe e naproxeno e uma diferença não significativa de $-2,1$ mmHg ($p=0,0787$) entre naproxeno e ibuprofeno.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A farmacocinética do celecoxibe foi avaliada em aproximadamente 1.500 indivíduos. Quando administrado em condições de jejum, o celecoxibe é bem absorvido atingindo concentrações plasmáticas máximas após aproximadamente 2-3 horas. A biodisponibilidade oral das cápsulas é de cerca de 99% em relação à administração em suspensão (forma farmacêutica oral de disponibilidade ideal). Em condições de jejum, tanto os níveis plasmáticos máximos ($C_{máx}$) como as áreas sob a curva (AUC) são quase proporcionais à dose de até 200 mg duas vezes ao dia; em doses mais altas, ocorrem aumentos menos proporcionais na $C_{máx}$ e AUC.

Distribuição

A taxa de ligação às proteínas plasmáticas, que é independente da concentração, é de cerca de 97% em concentrações plasmáticas terapêuticas e o celecoxibe não se liga preferencialmente aos eritrócitos no sangue.

Metabolismo

O metabolismo de celecoxibe é mediado principalmente pela via citocromo P450 2C9. Foram identificados 3 metabólitos, inativos como os inibidores da COX-1 e COX-2, no plasma humano: álcool primário, o ácido carboxílico correspondente e seu glicuronídeo conjugado.

A atividade do citocromo P450 2C9 é reduzida em indivíduos com polimorfismos genéticos que levam à atividade reduzida da enzima, tais como aquelas homozigóticas para o polimorfismo CYP2C9*3.

Em um estudo farmacocinético de celecoxibe 200 mg administrado uma vez ao dia em voluntários sadios, genotipados como CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 ou CYP2C9*3/*3, a média de $C_{máx}$ e AUC_{0-24} de celecoxibe no 7º dia foi de aproximadamente 4 vezes e 7 vezes, respectivamente, em indivíduos genotipados como CYP2C9*3/*3 comparados aos outros genótipos. Em três estudos diferentes de dose única, envolvendo um total de 5 indivíduos genotipados como CYP2C9*3/*3, AUC_{0-24} aumentada com dose única em aproximadamente 3 vezes comparado aos metabolizadores normais. É estimado que a frequência do genótipo homozigoto *3/*3 é 0,3-1,0% entre os diferentes grupos étnicos.

O celecoxibe deve ser administrado com cautela a pacientes com deficiência ou suspeita de deficiência de metabolizadores CYP2C9 baseados no histórico prévio/experiência com outros substratos CYP2C9. Considerar o início de tratamento com a metade da menor dose recomendada (vide item 8. Posologia e Modo de usar e item 6. Interações Medicamentosas).

Excreção

O celecoxibe é eliminado predominantemente por metabolismo hepático, com menos de 1% da dose excretada inalterada na urina. Após múltiplas doses, a meia-vida de eliminação é de 8 a 12 horas e o *clearance* é de aproximadamente 500 mL/min. Com administrações múltiplas, as condições do estado de equilíbrio são atingidas até o 5º dia. A variação dos parâmetros farmacocinéticos (AUC, $C_{máx}$ e meia-vida) entre indivíduos é da ordem de 30%. O volume médio de distribuição é de aproximadamente 500 litros por 70 kg em indivíduos jovens adultos saudáveis, indicando extensa distribuição em todos os tecidos. Estudos pré-clínicos indicam que o celecoxibe atravessa a barreira hematoencefálica.

Efeitos dos alimentos

A administração com alimentos (refeição rica em gorduras) retarda a absorção do celecoxibe resultando em um $T_{máx}$ de cerca de 4 horas e aumenta a biodisponibilidade em cerca de 20% (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Em voluntários adultos saudáveis, a exposição sistêmica global (AUC) de celecoxibe foi equivalente quando o celecoxibe foi administrado como cápsulas intactas ou cápsulas abertas cujo conteúdo foi misturado ao molho de maçã. Não houve alterações significantes no $C_{máx}$, $T_{máx}$ ou $T_{1/2}$ após a administração do conteúdo das cápsulas abertas misturadas ao molho de maçã.

Populações Especiais

Idosos: na população com idade > 65 anos, ocorre um aumento de 1,5 a 2 vezes a média de $C_{máx}$ e de AUC para o celecoxibe. Esta é uma alteração predominantemente relacionada ao peso em vez de ser relacionada à idade, os níveis de celecoxibe ficando mais altos em indivíduos de menor peso e, conseqüentemente, mais altos na população idosa, que geralmente apresenta peso médio inferior ao peso médio da população mais jovem.

Portanto, as mulheres idosas tendem a apresentar concentrações plasmáticas do fármaco mais altas do que os homens idosos. Geralmente não é necessário ajuste de dose. No entanto, para pacientes idosos com menos de 50 kg, deve-se introduzir o tratamento com a menor dose recomendada.

Raça: uma meta-análise de estudos farmacocinéticos sugeriu que a AUC de celecoxibe é aproximadamente 40% maior em pacientes da raça negra quando comparada a pacientes da raça branca. A causa e o significado clínico desse achado não são conhecidos.

Insuficiência hepática: as concentrações plasmáticas de celecoxibe em pacientes com insuficiência hepática leve (classe A de Child-Pugh) não são significativamente diferentes dos controles pareados por sexo e idade. Em pacientes com insuficiência hepática moderada (classe B de Child-Pugh) a concentração plasmática de celecoxibe é cerca de 2 vezes a do grupo controle (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Insuficiência renal: a farmacocinética do celecoxibe em indivíduos idosos com redução do ritmo de filtração glomerular (RFG) relacionada à idade (RFG médio > 65 mL/min/1,73 m²) e em pacientes com insuficiência renal crônica estável (RFG entre 35 e 60 mL/min/1,73 m²) foi comparável à de indivíduos com função renal normal. Não foi descoberta relação significativa entre creatinina sérica (ou *clearance* de creatinina) e *clearance* de celecoxibe. Em insuficiência renal grave, não é esperada uma alteração do *clearance* de celecoxibe uma vez que a principal via de eliminação é hepática para metabólitos inativos.

Efeitos renais: os papéis das enzimas COX-1 e COX-2 na fisiologia renal ainda não são plenamente conhecidos. O celecoxibe reduz a excreção urinária de PGE2 e da 6-ceto-PGF1 α (um metabólito da prostaciclina), mas não altera o nível sérico de tromboxano B₂ (TXB₂), e a excreção urinária de 11-deidro-TXB₂, um metabólito do tromboxano inalterado (ambos resultantes da atividade da COX-1). Estudos específicos demonstraram que celecoxibe não produz diminuição da taxa de filtração glomerular em idosos ou em pacientes com insuficiência renal crônica. Estes estudos também demonstraram reduções transitórias na excreção fracionada de sódio. Nos estudos conduzidos em pacientes com artrite, uma incidência comparável de edema periférico foi observada em relação à verificada com inibidores inespecíficos da COX (que também apresentam atividade inibitória da COX-2). Isto foi mais evidente em pacientes recebendo terapia diurética concomitante. No entanto, não foram observados aumentos das incidências de hipertensão e insuficiência cardíaca e o edema periférico foi leve e autolimitante.

Dados de Segurança Pré-clínico




Dados de segurança não-clínicos revelaram a ausência de risco especial para humanos com base nos estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, mutagenicidade ou carcinogenicidade.

O celecoxibe em doses orais ≥ 150 mg/kg /dia (aproximadamente 2 vezes a dose de exposição humana em 200 mg duas vezes ao dia, conforme medido por AUC₀₋₂₄), causou um aumento da incidência de defeitos do septo ventricular, um evento raro, e alterações fetais, tais como costelas fundidas, esterno fundido e esterno disforme quando coelhos foram tratados durante toda a organogênese. Foi observado um aumento dose-dependente na hérnia diafragmática quando os ratos receberam celecoxibe em doses orais ≥ 30 mg / kg / dia (aproximadamente 6 vezes a dose de exposição humana com base na AUC₀₋₂₄ em 200 mg duas vezes ao dia) durante toda a organogênese. Estes efeitos são esperados com a inibição da síntese de prostaglandinas. Em ratos, a exposição ao celecoxibe durante o desenvolvimento embrionário inicial resultou em perdas pré-implantação e pós-implantação, e reduziu a sobrevivência embrionária/fetal.

Toxicologia animal

Um aumento na incidência de achados experimentais de espermatocele com ou sem alterações secundárias, assim como hipoespermia epididimal mínima, assim como insignificante dilatação dos túbulos seminíferos tem sido encontrado em ratos jovens. Estes achados reprodutivos aparentemente relacionados ao tratamento, não aumentaram a incidência ou severidade com dose, e podem indicar uma exacerbação de uma condição espontânea. Achados reprodutivos similares não foram observados em estudos com cachorros jovens e adultos ou em ratos adultos tratados com celecoxibe. A significância clínica desta observação é desconhecida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Foxis é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao celecoxibe ou a qualquer componente da fórmula. Foxis é contraindicado, também, a pacientes com hipersensibilidade a sulfonamidas.

Foxis não deve ser administrado a pacientes que tenham apresentado asma, urticária ou reações alérgicas após uso de ácido acetilsalicílico ou outros anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo outros inibidores específicos da ciclooxigenase 2 (COX-2). Reações graves, algumas fatais, foram descritas em tais pacientes (vide item 5. Advertências e Precauções).

Não deve ser administrado a pacientes com doenças hepáticas e com insuficiência renal grave.

Foxis é contraindicado no tratamento da dor peri-operatória em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (vide item 5. Advertências e Precauções).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Efeitos Cardiovasculares

Eventos cardiovasculares trombóticos: Foxis pode causar um aumento no risco de eventos CV trombóticos graves, infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular encefálico, que pode ser fatal. Todos os anti-inflamatórios não esteroides podem ter um risco similar. Este risco pode aumentar com a dose e duração do tratamento. O aumento relativo desse risco parece ser similar naqueles com ou sem doença CV conhecida ou fatores de risco CV. Entretanto, pacientes com doença CV ou fatores de risco CV podem estar sob um risco maior em relação à incidência absoluta, devido ao aumento da taxa basal. Para minimizar o risco potencial para um evento adverso CV em pacientes tratados com celecoxibe, deve-se usar a menor dose eficaz pelo menor período possível. Médicos e pacientes devem permanecer alertas para o desenvolvimento de tais eventos, mesmo na ausência de sintomas CV prévios. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de toxicidade CV grave e as medidas a serem tomadas se estes ocorrerem (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas).

Foi observada incidência aumentada de infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico em dois grandes estudos clínicos controlados com um anti-inflamatório não esteroide, seletivo para COX-2 diferente de celecoxibe, para o tratamento da dor nos primeiros 10 a 14 dias após cirurgia de revascularização do miocárdio (vide item 4. Contraindicações).

O celecoxibe não é um substituto do ácido acetilsalicílico na profilaxia de doença CV tromboembólica devido à falta de efeitos sobre a função plaquetária. Uma vez que o celecoxibe não inibe a agregação plaquetária, a terapia antiplaquetária (por ex., ácido acetilsalicílico) não deve ser descontinuada.

Hipertensão: assim como ocorre com todos os AINEs, celecoxibe pode levar ao início de uma nova hipertensão ou piora da hipertensão preexistente, das quais podem contribuir para um aumento na incidência de eventos CV. AINEs, incluindo celecoxibe, devem ser usados com cautela em pacientes com hipertensão. A pressão sanguínea deve ser cuidadosamente monitorada no início e durante a terapia com celecoxibe. (vide item 3. Características Farmacológicas – Informações Adicionais de Estudos Clínicos - Subestudo ABPM).

Retenção hídrica e edema: assim como ocorre com outros medicamentos inibidores da síntese de prostaglandinas, observou-se retenção hídrica e edema em pacientes recebendo celecoxibe. Portanto, pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) ou hipertensão preexistente devem ser cuidadosamente monitorados. O celecoxibe deve ser usado com cautela em pacientes com função cardíaca comprometida, edema preexistente, ou outras condições que predisponham ou piorem a retenção hídrica, incluindo aqueles que fazem uso de diuréticos, ou sob risco de hipovolemia.

Efeitos gastrointestinais (GI): perfurações, úlceras ou hemorragias gastrointestinais altas e baixas ocorreram em pacientes tratados com celecoxibe. Pacientes com maior risco para o desenvolvimento dessas complicações gastrointestinais com AINEs são os idosos, pacientes com doença CV, pacientes em uso concomitante de glicocorticoides, medicamentos antiplaquetários (como o ácido acetilsalicílico) ou outros AINEs, pacientes que fazem uso de álcool ou pacientes com história de doença gastrointestinal prévia ou doença ativa, tais como úlceras, hemorragia gastrointestinal ou condições inflamatórias.

A maior parte dos relatos espontâneos de eventos gastrointestinais fatais aconteceu em idosos ou pacientes debilitados. Embora se tenha demonstrado redução significativa do risco de desenvolvimento de complicações gastrointestinais comumente associadas ao uso de anti-inflamatórios, este risco não é completamente eliminado pelo uso de celecoxibe.

Para se reduzir o risco potencial de um efeito adverso GI, deve ser utilizada a menor dose eficaz durante o menor período de tempo possível.

Efeitos renais

AINEs, incluindo celecoxibe, podem causar toxicidade renal. Estudos clínicos com celecoxibe mostraram efeitos renais similares àqueles observados com um AINEs comparativo. Pacientes sob um risco maior de toxicidade renal são aqueles com insuficiência renal, insuficiência cardíaca, disfunção hepática e os idosos. Tais pacientes devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento com celecoxibe.

Deve-se ter cuidado ao iniciar o tratamento em pacientes com desidratação. É aconselhável reidratar o paciente antes de iniciar o tratamento com celecoxibe.

Doença renal avançada: a função renal deve ser cuidadosamente monitorada em pacientes com doença renal avançada em uso de celecoxibe (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Reações anafilactoides

Assim como ocorre com AINEs em geral, reações anafilactoides ocorreram em pacientes expostos ao celecoxibe (vide item 4. Contraindicações).

Reações graves na pele

Reações graves na pele, algumas delas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram relatadas muito raramente em associação ao uso de celecoxibe. Os pacientes parecem ter um risco maior para estes eventos logo no início da terapia, o início do evento ocorre na maioria dos casos dentro do primeiro mês de tratamento. O uso de celecoxibe deve ser descontinuado ao primeiro aparecimento de *rash* cutâneo, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Efeitos hepáticos

Pacientes com insuficiência hepática grave (classe C de *Child-Pugh*) não foram estudados. O uso de celecoxibe em pacientes com insuficiência hepática grave não é recomendado. Pacientes com insuficiência hepática moderada deve utilizar celecoxibe com cuidado (classe B de *Child-Pugh*), sendo iniciado com a menor dose recomendada (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Raros casos de reações hepáticas severas, incluindo hepatite fulminante (algumas com consequência fatal), necrose do fígado e falência hepática (algumas com consequências fatais ou que requerem transplante de fígado) foram relatados com celecoxibe.

Um paciente com sinais e/ou sintomas de disfunção hepática, ou que tenha apresentado teste de função hepática anormal, deve ser monitorado cuidadosamente em relação à evidência de desenvolvimento de alteração hepática mais grave enquanto estiver em tratamento com celecoxibe.

Uso com anticoagulantes orais

O uso concomitante de AINEs com anticoagulantes orais aumenta o risco de hemorragia e deve ser administrado com cautela. Anticoagulantes orais incluem varfarina/tipo cumarínico e novos anticoagulantes orais (por exemplo, apixabana, dabigatrana e rivaroxabana). Em pacientes em terapia concomitante com varfarina ou agentes similares, eventos hemorrágicos sérios, alguns deles fatais, foram relatados. Uma vez que aumento do tempo de protrombina (INR) foi relatado, a anticoagulação/INR deve ser monitorada em pacientes utilizando varfarina/anticoagulante tipo-cumarínico após o início do tratamento com celecoxibe ou após mudança de dose (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Geral

Por reduzir a inflamação, celecoxibe pode reduzir a utilidade de sinais diagnósticos, como febre, na detecção de infecções.

O uso concomitante de celecoxibe e um AINE, diferente do ácido acetilsalicílico deve ser evitado.

Inibição do CYP2D6

O celecoxibe demonstrou ser um inibidor moderadamente potente do CYP2D6. Para os medicamentos que são metabolizados por CYP2D6, pode ser necessário uma redução da dose durante o início do tratamento com celecoxibe ou um aumento da dose após o término do tratamento com celecoxibe (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Uso em Crianças

Não foram avaliadas a segurança e a eficácia em indivíduos abaixo de 18 anos de idade.

Fertilidade

Baseado no mecanismo de ação, o uso de AINEs, incluindo o celecoxibe, pode retardar ou prevenir a ruptura de folículos ovarianos, o que pode estar associado com a infertilidade reversível em algumas mulheres. Nas mulheres que apresentam dificuldade em engravidar ou que estão passando por uma investigação da infertilidade, a retirada de AINEs, incluindo o celecoxibe, deve ser considerada.

Uso durante a Gravidez

Não existem estudos em gestantes humanas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-clínico). A relevância destes dados para humanos não é conhecida.

Assim como ocorre com outros medicamentos inibidores da síntese de prostaglandinas, celecoxibe pode causar inércia uterina e fechamento prematuro do ducto arterioso e deve ser evitado durante o terceiro trimestre da gravidez.

O celecoxibe deve ser usado durante a gravidez apenas se, a critério médico, o potencial benefício justificar o risco potencial para o feto.

A inibição da síntese de prostaglandinas pode afetar adversamente a gravidez. Dados de estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de aborto espontâneo após o uso de inibidores da síntese de prostaglandinas no início da gravidez. Em animais, a administração de inibidores da síntese de prostaglandinas tem sido relacionada ao aumento de perda pré e pós-implantação.

Se usado durante o segundo ou terceiro trimestre da gravidez, os AINEs podem causar disfunção renal fetal que pode resultar na redução do volume de líquido amniótico ou oligoidrâmnio em casos graves. Tais efeitos podem ocorrer logo após o início do tratamento e são geralmente reversíveis. As mulheres grávidas utilizando celecoxibe devem ser cuidadosamente monitoradas quanto ao volume de líquido amniótico.

Foxis é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a Lactação

Estudos em ratos demonstraram que o celecoxibe é excretado no leite em concentrações semelhantes às do plasma. A administração de celecoxibe a lactantes apresentou baixa excreção de celecoxibe no leite materno. Devido à possibilidade de reações adversas em lactentes pelo celecoxibe, o médico deve tomar uma decisão quanto a interromper o aleitamento ou suspender o uso do medicamento, considerando a importância desse para a mãe.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

O efeito de celecoxibe na habilidade de dirigir ou de operar máquinas não foi estudado, mas, considerando suas propriedades farmacodinâmicas e perfil de segurança como um todo, é improvável que haja efeitos sobre essas habilidades.

Foxis 200 mg: Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Gerais

O metabolismo do celecoxibe é mediado, predominantemente, pelo citocromo P450 (CYP)2C9 no fígado.

Pacientes com deficiência ou suspeita de deficiência de metabolizadores CYP2C9, baseados no histórico prévio/experiência com outros substratos CYP2C9, devem utilizar celecoxibe com cautela, uma vez que podem apresentar níveis plasmáticos altos anormais devido à redução do *clearance* metabólico. Considerar o início do tratamento com metade da menor dose recomendada (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas – Metabolismo).

A administração concomitante de celecoxibe com inibidores de CYP2C9 pode levar a aumentos nas concentrações plasmáticas de celecoxibe. Portanto, uma redução da dose de celecoxibe pode ser necessária quando o celecoxibe for coadministrado com inibidores de CYP2C9.

A administração concomitante de celecoxibe com indutores de CYP2C9, como rifampicina, carbamazepina e barbitúricos, pode levar a uma diminuição nas concentrações plasmáticas de celecoxibe. Portanto, um aumento da dose de celecoxibe pode ser necessário quando o celecoxibe for coadministrado com indutores de CYP2C9.

Estudo de farmacocinética clínica e estudos *in vitro* indicam que o celecoxibe, embora não seja um substrato, também é um inibidor do CYP2D6. Portanto, existe um potencial para interação medicamentosa *in vivo* com fármacos metabolizados pelo CYP2D6.

Interações Específicas

- **Interação de celecoxibe com varfarina ou agentes similares:** vide item 5. Advertências e Precauções – Uso com anticoagulantes orais.

- **Lítio:** em indivíduos saudáveis, os níveis plasmáticos de lítio aumentaram aproximadamente 17% em indivíduos recebendo lítio associado ao celecoxibe. Pacientes sob tratamento com lítio devem ser monitorados cuidadosamente quando celecoxibe for introduzido ou retirado.

- **ácido acetilsalicílico:** celecoxibe não interfere no efeito antiplaquetário com baixas doses de ácido acetilsalicílico (vide item 5. Advertências e Precauções – Efeitos gastrointestinais). Por causa da ausência de efeitos sobre as plaquetas, celecoxibe não é um substituto para o ácido acetilsalicílico na profilaxia da doença cardiovascular.

- **anti-hipertensivos, incluindo inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs), antagonistas da angiotensina II (também conhecidos como bloqueadores do receptor da angiotensina, [BRAs]), diuréticos e betabloqueadores:** a inibição das prostaglandinas pode reduzir o efeito dos anti-hipertensivos, incluindo inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) e/ou BRAs, diuréticos e betabloqueadores. Essa interação deve ser considerada em pacientes que recebem celecoxibe juntamente com IECAs e/ou antagonistas da angiotensina II (BRAs), diuréticos e betabloqueadores.

Em pacientes idosos, com depleção de volume (incluindo aqueles em tratamento com diuréticos) ou com função renal comprometida, a coadministração de AINEs, incluindo inibidores seletivos da COX-2, com inibidores da ECA, antagonistas da angiotensina II ou diuréticos, pode resultar na deterioração da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda. Estes efeitos são geralmente reversíveis. Portanto, a administração concomitante desses medicamentos deve ser feita com cautela. Os pacientes devem ser adequadamente hidratados e a necessidade clínica de monitorar a função renal deve ser avaliada no início do tratamento concomitante e depois periodicamente.

- **resultados do estudo com lisinopril:** em um estudo clínico de 28 dias em pacientes com hipertensão Estágio I e II controlada com lisinopril, a administração de celecoxibe 200 mg duas vezes ao dia, quando comparado ao tratamento com placebo, não resultou em aumentos clinicamente significativos na pressão arterial sistólica ou diastólica média diária determinado por meio de monitoramento ambulatorial da pressão arterial por 24 horas.

Entre os pacientes que receberam concomitantemente celecoxibe 200 mg duas vezes ao dia, 48% foram considerados não responsivos ao lisinopril na visita clínica final (definido como pressão arterial diastólica medida com manguito >90 mmHg ou pressão arterial diastólica medida com manguito aumentada em >10% em relação à linha de base), em comparação com 27% dos pacientes que receberam placebo concomitante; essa diferença foi estatisticamente significativa.

- **ciclosporina:** devido ao seu efeito sobre as prostaglandinas renais, os AINEs podem aumentar o risco de nefrotoxicidade associada à ciclosporina.

- **fluconazol e cetoconazol:** A administração concomitante de fluconazol, 200 mg/dia, resultou em um aumento de duas vezes a concentração plasmática de celecoxibe. Este aumento é devido à inibição do metabolismo do celecoxibe via CYP2C9 proporcionada pelo fluconazol. O celecoxibe deve ser introduzido com a menor dose recomendada em pacientes recebendo o inibidor da CYP2C9, fluconazol (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). O cetoconazol, um inibidor da CYP3A4, não mostrou inibição clinicamente relevante no metabolismo de celecoxibe.

- **dextrometorfano e metoprolol:** A administração concomitante de celecoxibe 200 mg duas vezes ao dia resultou em aumento de 2,6 vezes e 1,5 vezes nas concentrações plasmáticas de dextrometorfano e metoprolol (substratos CYP2D6), respectivamente. Esses aumentos são devido à inibição do celecoxibe ao metabolismo do substrato CYP2D6 via CYP2D6. Portanto, a dose de medicamentos, como o substrato CYP2D6, pode precisar ser reduzida quando o tratamento com celecoxibe for iniciado ou aumentado quando o tratamento com celecoxibe terminar (vide item 5. Advertências e Precauções - Uso com anticoagulantes orais).

- **diuréticos:** estudos clínicos mostraram que os AINEs podem reduzir o efeito natriurético da furosemida e tiazídicos em alguns pacientes através da inibição da síntese de prostaglandinas renais.

- **metotrexato:** não foram observadas interações farmacocinéticas e clinicamente importantes em um estudo clínico entre celecoxibe e metotrexato.

- **contraceptivos orais:** em um estudo de interação, celecoxibe não demonstrou efeitos clinicamente relevantes na farmacocinética de um protótipo de um contraceptivo oral combinado (1 mg noretindrona/ 0,035 mg etinilestradiol).

- **outros medicamentos:** não foram observadas interações clinicamente importantes no uso de celecoxibe e antiácidos (alumínio e magnésio), omeprazol, glibenclâmida (gliburida), fenitoína ou tolbutamida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Foxis deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

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

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

Características do produto:
 Foxis 200 mg: Cápsula nº 2 de corpo branco opaco e tampa amarela contendo pó de coloração branca.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Foxis nas doses de até 200 mg duas vezes ao dia pode ser administrado com ou sem alimentos.
 Uma vez que os riscos cardiovasculares (CV) de Foxis podem aumentar com a dose e a duração do tratamento, deve ser usada a menor dose diária eficaz durante o menor período possível.

Uso em Adultos

Uso para o tratamento de dor aguda:

Analgesia aguda (pós-operatório e doenças musculoesqueléticas, tais como, lombalgia, entorses, por exemplo): a dose recomendada de celecoxibe é de 400 mg, inicialmente, seguidos de uma dose de 200 mg por via oral, após 12 horas se necessário, no primeiro dia do tratamento. Nos dias subsequentes, administrar 200 mg duas vezes ao dia, conforme necessário. Nos estudos de eficácia e segurança nessas indicações a medicação foi utilizada por até 15 dias.

Tratamento da dismenorria primária: a dose recomendada de celecoxibe é de 400 mg, inicialmente, seguidos de uma dose de 200 mg, após 12 horas se necessário, por via oral, no primeiro dia do tratamento. Nos dias subsequentes, a dose recomendada é de 200 mg duas vezes ao dia, conforme necessário, o que geralmente são 3 dias.

PRIMEIRO DIA DE TRATAMENTO	DIAS SUBSEQUENTES
400 mg (2 cápsulas de 200 mg) + 200 mg (se necessário)	200 mg duas vezes ao dia (conforme necessário)

Uso para o tratamento de dor crônica: todo anti-inflamatório deve ser usado na sua menor dose diária eficaz durante o menor período possível, inclusive no manejo de doenças crônicas. O tempo adequado deve ser decisão do médico.

Tratamento Sintomático da Osteoartrite (OA): A dose recomendada de celecoxibe é de 200 mg administrado em dose única ou 100 mg duas vezes ao dia por via oral.

Tratamento Sintomático da Artrite Reumatoide (AR): A dose recomendada de celecoxibe é de 100 mg ou 200 mg duas vezes ao dia por via oral.

Espondilite anquilosante (EA): A dose recomendada de celecoxibe é de 200 mg administrado em dose única ou 100 mg duas vezes ao dia por via oral. Alguns pacientes apresentaram benefícios com uma dose diária total de 400 mg.

Deficiência de metabolizadores CYP2C9: Foxis deve ser administrado com cautela a pacientes com deficiência ou suspeita de deficiência de metabolizadores CYP2C9 baseado na história prévia/experiência com outros substratos CYP2C9. Considerar o início de tratamento com a metade da menor dose recomendada (vide item 6. Interações Medicamentosas e item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas - Metabolismo).

Lombalgia: a dose recomendada de Foxis é de 200 mg ou 400 mg diários, administrados como dose única de 200 mg, ou duas vezes ao dia em doses de 100 mg ou 200 mg. Alguns pacientes podem se beneficiar de dose diária total de 400 mg.

Uso em Idosos

Geralmente não há necessidade de ajuste de dose. No entanto, em pacientes idosos pesando menos de 50 kg é aconselhável iniciar a terapia com a menor dose recomendada.

Insuficiência Hepática

Não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve (classe A de Child Pugh). Iniciar Foxis com a menor dose recomendada em pacientes com artrite ou dor com insuficiência hepática moderada (classe B de Child Pugh).

Pacientes com insuficiência hepática grave (classe C de Child Pugh) não foram estudados (vide item 5. Advertências e Precauções – Efeitos hepáticos). O uso de Foxis em pacientes com insuficiência grave não é recomendado (vide item 5. Advertências e Precauções – Efeitos hepáticos).

Insuficiência Renal

Não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. Não existe experiência clínica em pacientes com comprometimento renal grave (vide item 5 Advertências e Precauções – Efeitos renais).

Coadministração com fluconazol

Foxis deve ser iniciado com a menor dose recomendada a pacientes sob tratamento com fluconazol, um inibidor da CYP2C9. Deve-se ter cautela quando outros inibidores da CYP2C9 são coadministrados com celecoxibe (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Uso em Pacientes Pediátricos

Celecoxibe não foi estudado em pacientes menores de 18 anos de idade.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência em Estudos Clínicos

As seguintes reações adversas ao medicamento (RAMs) foram identificadas com taxas de incidência maiores que 0,01% no grupo do celecoxibe e maiores que aquelas relatadas no grupo placebo, durante 12 estudos clínicos controlados por ativo e/ou placebo com duração de até 12 semanas de tratamento nas doses diárias de 100 mg até 800 mg em adultos. As frequências das reações adversas ao medicamento (RAMs) são atualizadas com base em um agrupamento mais recente de dados de 89 estudos clínicos controlados, randomizados, representando a exposição clínica em 38.102 pacientes recebendo celecoxibe. As frequências das reações adversas ao medicamento (RAMs) são definidas como: muito comuns ($\geq 10\%$), comuns ($\geq 1\%$ e $< 10\%$), incomuns ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$), raras ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$) e muito raras ($< 0,01\%$). As reações adversas ao medicamento (RAMs) listadas na tabela 11 estão listadas por classe de sistema de órgãos e são classificadas de acordo com a frequência na ordem decrescente.

Tabela 11. Reações Adversas ao Medicamento (RAMs) em 12 Estudos Clínicos Controlados por Placebo e/ou com Controle Ativo e a Frequência de Reações Adversas ao Medicamento (RAMs) em 89 Estudos Clínicos Controlados, Randomizados, para Dor e Inflamação com Doses Diárias de 25 mg-800 mg na População Adulta	
Infeções e infestações Comum: Incomum:	Bronquite, sinusite, infecções do trato respiratório superior, infecção do trato urinário Faringite, rinite
Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo Incomum: Rara:	Anemia Trombocitopenia
Distúrbios do sistema imune Incomum:	Hipersensibilidade
Distúrbios psiquiátricos Comum: Incomum: Raro:	Insônia Ansiedade Estado confusional
Distúrbios do sistema nervoso Comum: Incomum:	Vertigem Hipertonia, sonolência
Distúrbios da visão Incomum:	Visão borrada
Distúrbios do ouvido e labirinto Incomum:	Zumbido
Distúrbios cardíacos Incomum: Raro:	Palpitação Insuficiência cardíaca congestiva, arritmia, taquicardia
Distúrbios vasculares Comum: Raro:	Hipertensão (incluindo agravamento da hipertensão) Rubor
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino Comum:	Tosse
Distúrbios gastrointestinais Comum: Incomum: Raro: Muito raro:	Vômito, dor abdominal, diarreia, dispepsia, flatulência Úlcera gástrica, doenças dentárias Úlcera duodenal, úlcera esofágica Perfuração intestinal, pancreatite
Distúrbios hepatobiliares Incomum:	Aumento das enzimas hepáticas (inclui aumento de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase)
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo Comum: Incomum: Raro: Muito raro:	Prurido (inclui prurido generalizado), rash Urticária, equimose Angioedema, alopecia Dermatite bolhosa

Distúrbios gerais Comum: Incomum:	Edema periférico Edema facial, doença semelhante à gripe
Lesão, envenenamento e condições de procedimento Incomum:	Lesão

As reações adversas ao medicamento (RAMs) adicionais da tabela 12 foram identificadas com taxas de incidência maiores que do placebo nos estudos de longo prazo de prevenção de pólipos com duração de até 3 anos nas doses diárias de 400 mg até 800 mg (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas – Segurança cardiovascular – Estudos em longo prazo envolvendo pacientes com pólipos adenomatosos esporádicos). As frequências das reações adversas ao medicamento (RAMs) da tabela 12 foram determinadas com base em estudos de longo prazo de prevenção de pólipos e são definidas como: muito comuns ($\geq 10\%$) comuns ($\geq 1\%$ e $< 10\%$), incomuns ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$). As reações adversas ao medicamento (RAMs) estão listadas por classes de sistema de órgãos e classificadas de acordo com a frequência em ordem decrescente.

Tabela 12. Reações Adversas de Estudos Clínicos para Prevenção de Pólipos com duração de até 3 anos e doses diárias de 400 mg-800 mg	
Infecções e infestações Comum: Incomum:	Otite, infecção fúngica** Infecção por <i>Helicobacter</i> , herpes zoster, erisipela, infecção em feridas, gengivite, labirintite, infecção bacteriana
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas Incomum:	Lipoma
Distúrbios psiquiátricos Incomum:	Distúrbios do sono
Distúrbios do sistema nervoso Incomum:	Infarto cerebral
Distúrbios da visão Incomum:	Hemorragia conjuntival, depósitos no humor vítreo.
Distúrbios do ouvido e labirinto Incomum:	Hipoacusia
Distúrbios cardíacos Comum: Incomum:	Infarto do miocárdio, <i>angina pectoris</i> Angina instável, insuficiência da valva aórtica, aterosclerose da artéria coronária, bradicardia sinusal, hipertrofia ventricular
Distúrbios vasculares Muito comum: Incomum:	Hipertensão* Trombose venosa profunda, hematoma
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino Comum: Incomum:	Dispneia Disfonia
Distúrbios gastrintestinais Muito comum: Comum: Incomum:	Diarreia* Vômito*, disfagia, síndrome do intestino irritável, doença do refluxo gastroesofágico, náusea, divertículo Hemorragia da hemorroida, evacuações frequentes, ulceração oral, estomatite
Distúrbios hepatobiliares Comum:	Aumento da enzima hepática (inclui aumento de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase)*
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo Incomum:	Dermatite alérgica
Distúrbios musculoesqueléticos e tecido conjuntivo Comum: Incomum:	Espasmos musculares Cisto sinovial

Distúrbios renais e urinário Comum: Incomum:	Nefrolitíase Noctúria
Distúrbios do sistema reprodutivo e mama Comum: Incomum:	Hemorragia vaginal, prostatite, hiperplasia prostática benigna Cisto ovariano, sintomas de menopausa, sensibilidade na mama, dismenorria
Distúrbios gerais Incomum:	Edema
Investigações laboratoriais Comum: Incomum:	Elevação da creatinina sérica, elevação do antígeno prostático específico, aumento de peso Elevação do potássio e sódio sérico, redução da testosterona sérica, redução do hematócrito, aumento nos níveis de hemoglobina
Lesão, envenenamento e complicações do procedimento Incomum:	Fratura do pé, fratura de membro inferior, fratura, epicondilite, ruptura do tendão

* Hipertensão, vômito, diarreia e aumento da enzima hepática estão incluídos na Tabela 12 acima porque esses eventos foram relatados mais frequentemente nestes estudos, que tiveram 3 anos de duração, comparados à Tabela 11, que incluiu reações adversas de estudos de 12 semanas de duração.

** Infecções fúngicas foram principalmente infecções não sistêmicas.

Experiência pós-comercialização

Reações adversas identificadas pós-comercialização são fornecidas abaixo. Embora estas tenham sido identificadas como reações a partir de relatos pós-comercialização, os dados dos testes foram consultados para estimar a frequência. Conforme mencionado acima, as frequências são baseadas em um agrupamento de testes representando exposição em 38.102 pacientes. As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 10\%$), comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$), incomum ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$), raro ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$), muito raro ($< 0,01\%$), desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios do sistema imune: Muito raro: reação anafilática.

Distúrbios psiquiátricos: Raro: alucinação.

Distúrbios do sistema nervoso: Muito raro: hemorragia cerebral, meningite asséptica, ageusia, anosmia.

Distúrbios da visão: Incomum: conjuntivite.

Distúrbios vasculares: Muito raro: vasculite.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: Raro: embolia pulmonar, pneumonite

Distúrbios gastrintestinais: Raro: hemorragia gastrintestinal.

Distúrbios hepatobiliares: Raro: hepatite; muito raro: insuficiência hepática, hepatite fulminante, necrose hepática (vide item 5. Advertências e Precauções – Efeitos hepáticos), colestase, hepatite colestática, icterícia.

Distúrbios de pele e tecido subcutâneo: Raro: reação de fotossensibilidade; muito raro: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), dermatite esfoliativa.

Distúrbios renais e urinários: Raro: insuficiência renal aguda (vide item 5. Advertências e Precauções – Efeitos renais), hiponatremia; Muito raro: nefrite tubulointersticial, síndrome nefrótica, glomerulonefrite por lesão mínima.

Distúrbios do sistema reprodutivo e mama: Raro: distúrbios menstruais; Desconhecido†: infertilidade feminina (redução da fertilidade feminina) (vide item 5. Advertências e Precauções – Fertilidade).

Distúrbios gerais: Incomum: angina.

† Mulheres com a intenção de engravidar foram excluídas de todos os estudos; portanto, a consulta do banco de dados de teste pela frequência desse evento não foi razoável.

Outras reações adversas

Nos estudos clínicos com controle por ativo ou por placebo, a taxa de interrupção devido aos eventos adversos foi de 7,1% para pacientes que receberam celecoxibe e 6,1% para os que receberam placebo. As razões mais comuns para interrupção devido a eventos adversos nos grupos de tratamento que receberam celecoxibe foram dispepsia e dor abdominal (citadas como razões para interrupção em 0,8% e 0,7% dos pacientes com celecoxibe, respectivamente). Entre os pacientes recebendo placebo 0,6% interromperam por causa de dispepsia e 0,6% foram afastados por dor abdominal.

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

10. SUPERDOSE

A experiência clínica referente à superdose é limitada. Doses únicas de até 1.200 mg e múltiplas doses de até 1.200 mg duas vezes ao dia foram administradas em indivíduos saudáveis sem efeito adverso clinicamente significativo. Nos casos de suspeita de superdose, suporte médico apropriado deve ser providenciado. Diálise provavelmente não é um método eficiente de remoção da droga por causa da alta ligação desta às proteínas plasmáticas.

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

011422

achē
mais vida para você

II- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0491

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 – 20º andar

São Paulo - SP

CNPJ: 60.659.463/0029-92

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Guarulhos – SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA



0800 701 6900 
cac@ache.com.br
8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)



(Handwritten signatures and initials)

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/10/2018	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/10/2018	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/10/2018	VP APRESENTAÇÕES I - COMPOSIÇÃO VPS APRESENTAÇÕES I - COMPOSIÇÃO 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 2 200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 10 200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 15 200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30

011423

achē

mais vida para você

13/11/2017	2196418/17-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	13/11/2017	2196418/17- 1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	13/11/2017	O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP	200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 2 200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 10 200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 15 200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30
21/07/2017	1517781/17-5	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	21/07/2017	1517781/17- 5	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialid ade	21/07/2017	Identificação do medicamento; Apresentações	VP	200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 2 200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 10 200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 15 200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30
06/03/2017	0358337/17-6	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/03/2017	0358337/17- 6	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/03/2017	Apresentações; O que devo saber antes de usar este medicamento?; Quais os males que este medicamento pode me causar? e O que fazer de alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP	200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 2 200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 10 200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 15 200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30

achē
mais vida para você

18/01/2017	0093258/17-2	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	18/01/2017	0093258/17- 2	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	18/01/2017	Versão inicial (Bulário Eletrônico)	VP	200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 2 200 MG CAP DURA CT P AL PLAS TRANS X 10 200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 15 200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30
------------	--------------	---	------------	------------------	--	------------	--	----	--

Bula
item 203
011424
[Handwritten signature]

Ciloxan® Otológico
(cloridrato de ciprofloxacino)

Novartis Biociências S.A.
Solução Otológica Estéril
3,5 mg/mL

Bula Profissional

[Handwritten marks and signatures]

CILOXAN® OTOLÓGICO

cloridrato de ciprofloxacino

APRESENTAÇÕES

CILOXAN® OTOLÓGICO 3,5 mg/mL de solução otológica estéril de cloridrato de ciprofloxacino - embalagem contendo 5 mL.

VIA TÓPICA OTOLÓGICO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada mL (31 gotas) contém: 3,5 mg de cloridrato de ciprofloxacino* (0,11 mg/gota).

*equivalente a 3 mg de ciprofloxacino

Veículo: acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético, manitol, edetato dissódico di-hidratado, cloreto de benzalcônio como conservante e água purificada q.s.p. 1,0 mL.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

CILOXAN® Otológico é apropriado para o tratamento de infecções onde se deseja uma ação local e não geral. CILOXAN® Otológico está indicado nas otites externas localizadas ou difusas acompanhadas de reação inflamatória severa causada por bactérias sensíveis ao ciprofloxacino. Também está indicado na fase aguda das otites médias, onde uma secreção mucopurulenta é liberada do tímpano perfurado. A *Pseudomonas aeruginosa* é um dos microrganismos mais comumente encontrados nestas afecções. CILOXAN® Otológico também está indicado em outras infecções do ouvido nas quais a *Pseudomonas aeruginosa* e/ou outras bactérias susceptíveis estão presentes ou possam estar presentes (otite média perfurada e condutos timpânicos supurativos).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Altug Ozagr e co-autores¹ avaliaram a eficácia da solução otológica de ciprofloxacino em comparação ao sulfato de gentamicina em 40 pacientes com otite média crônica. Os pacientes foram divididos em 2 grupos de 20 pacientes cada. Todos os pacientes foram tratados randomicamente com uma das duas medicações na posologia de 5 gotas intra-auricular 3 vezes ao dia por 10 dias. O agente etiológico mais freqüente foi a *Pseudomonas SP*. O estudo mostrou que o ciprofloxacino administrado localmente foi efetivo no tratamento de otite média crônica em todos os pacientes. Os autores concluíram que a preparação otológica de ciprofloxacino é eficaz e bem tolerada; não apresentou nenhum caso de ototoxicidade, o qual pode ser um fator limitante na clínica médica diária.

¹Otolaryngal Head Neck Surgery 1997; 117:405-8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A ação terapêutica tópica de CILOXAN® Otológico se deve à atividade antibacteriana do ciprofloxacino. O ciprofloxacino age interferindo na DNA girase, uma enzima essencial para as bactérias na síntese do DNA. Como consequência, a informação vital dos cromossomos bacterianos não pode mais ser transcrita causando uma interrupção no metabolismo bacteriano. O ciprofloxacino possui alta atividade in vitro contra quase todos os microrganismos Gram-negativos incluindo *Pseudomonas aeruginosa*, sendo eficaz também contra bactérias Gram-positivas, tais como: *estafilococos* e *estreptococos*. Os microrganismos anaeróbios são, em geral, menos susceptíveis. O desenvolvimento de resistência ao ciprofloxacino não ocorre com freqüência.

A resistência bacteriana mediada por plasmídeo parece não ocorrer com os antibióticos da classe das quinolonas. O ciprofloxacino tem se mostrado como o antibacteriano de maior atividade entre todas as quinolonas. Entretanto, observa-se uma resistência paralela entre este grupo de inibidores de girase. Devido ao seu modo de ação especial, não há resistência cruzada entre o ciprofloxacino e outros compostos antibacterianos com estrutura química diferente, tais como: antibióticos beta-lactâmicos, aminoglicosídeos, tetraciclina, macrolídeos e antibióticos peptídicos, bem como sulfonamidas, trimetoprima e derivados do nitrofurano. Após a administração tópica no ouvido, a absorção sistêmica pode ser considerada insignificante. Os níveis plasmáticos não foram mensuráveis 1 hora após a administração das gotas no ouvido, mesmo na presença de perfuração do tímpano.

4. CONTRAINDICAÇÕES

CILOXAN® Otológico está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo, a outras quinolonas, ou a qualquer um dos excipientes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Em pacientes recebendo terapia sistêmica com quinolonas, foram relatadas reações de hipersensibilidade (anafiláticas) sérias e ocasionalmente fatais, algumas após a primeira dose. Algumas reações foram acompanhadas de colapso cardiovascular, perda de consciência, formigamento, edema faríngeo ou facial, dispneia, urticária e prurido. O ciprofloxacino deve ser interrompido ao primeiro sinal de rash cutâneo ou qualquer outro sinal de reação de hipersensibilidade.
- As reações de hipersensibilidade graves agudas ao ciprofloxacino podem necessitar de tratamento de emergência imediato. Deve-se administrar oxigênio e ventilação das vias aéreas quando indicado clinicamente.
- Como acontece com outras preparações antibacterianas, o uso prolongado pode resultar no crescimento excessivo de bactérias e fungos não sensíveis. Se ocorrer uma superinfecção, uma terapêutica apropriada deverá ser iniciada.
- Pode ocorrer inflamação e ruptura de tendão com a terapia sistêmica de fluoroquinolona incluindo ciprofloxacino, particularmente em pacientes idosos e naqueles tratados concomitantemente com corticosteróides. Portanto, o tratamento com CILOXAN® Otológico deve ser interrompido ao primeiro sinal de inflamação do tendão.
- Apenas para uso otológico.
- CILOXAN® Otológico contém cloreto de benzalcônio, o qual pode ser irritante e causar reações na pele.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não se conhecem os efeitos de CILOXAN® Otológico sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

FERTILIDADE, GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Fertilidade

Os estudos não foram realizados em humanos para avaliar o efeito da administração tópica de ciprofloxacino sobre a fertilidade. A administração oral em animais não indicou qualquer efeito prejudicial direto na fertilidade.

Gravidez

Não existem, ou existe em quantidade limitada, dados do uso de CILOXAN® Otológico em mulheres grávidas. Estudos em animais com ciprofloxacino não indicaram efeitos prejudiciais diretos em relação à toxicidade reprodutiva.

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

Lactação

O ciprofloxacino é excretado no leite humano após administração oral. Não se sabe se o ciprofloxacino é excretado no leite humano após administração otológica. O risco para crianças amamentadas não pode ser excluído.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Dada a baixa concentração sistêmica de ciprofloxacino após administração otológica do produto, as interações medicamentosas são improváveis de ocorrer.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazene o frasco de CILOXAN® Otológico em temperatura ambiente (15° a 30° C). A validade do produto é de 24 meses. **Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. Após aberto, válido por 28 dias.**

CILOXAN® Otológico é uma solução de aparência incolor a amarelo claro. **Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Limpar bem o conduto auditivo externo. É aconselhável administrar a solução à temperatura ambiente (15 a 30° C) ou corpórea para evitar estimulação vestibular. A instilação deve ser feita gota a gota. Deitar sobre o lado oposto em relação à afecção e instilar 3 a 4 gotas de CILOXAN® Otológico no conduto externo do ouvido 2 a 3 vezes por dia, permanecendo deitado na mesma posição por 5 a 10 minutos após a instilação. Um tampão de algodão ou gaze saturado com CILOXAN®

Otológico pôde então ser inserido no conduto do ouvido. O tampão deve permanecer no ouvido por 1 ou 2 dias devendo ser trocado 2 vezes por dia e impregnado com CILOXAN[®] Otológico até a saturação a cada troca. Em geral, a duração do tratamento não excede 5 a 10 dias. Em alguns casos o tratamento pode ser prolongado, sendo, portanto, aconselhável que seja verificada a sensibilidade da flora local.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram reportadas durante estudos clínicos com CILOXAN[®] Otológico e são classificadas de acordo com a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $<1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), ou muito rara ($<1/10.000$). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Classificação por sistema de órgão	Termo preferido MedDRA (v. 12.0)
Distúrbio do sistema nervoso	Incomum: dor de cabeça
Distúrbios do ouvido e labirinto	Incomum: dor de ouvido, entupimento do ouvido, otorreia, coceira no ouvido
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Incomum: dermatite
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Incomum: febre

Reações adversas adicionais identificadas a partir da vigilância pós-comercialização, incluem o seguinte (as frequências não puderam ser estimadas a partir dos dados disponíveis):

Classificação por sistema de órgão	Termo preferido MedDRA (v. 15.1)
Distúrbios do ouvido e labirinto	zumbido

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/notivisa>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Devido às características desta preparação, nenhum efeito tóxico é esperado com uma superdose otológica deste produto, nem em caso de ingestão acidental do conteúdo de um frasco.

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

DIZERES LEGAIS

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

MS - 1.0068.1103

Farm. Resp.: Tatiana Torres Pubill – CRF-SP N° 41.752

Fabricado por:

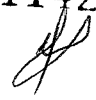
Novartis Biociências S.A., São Paulo, SP

Registrado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

011426



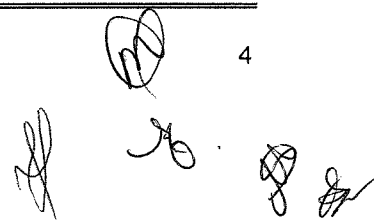
Alcon A Novartis
Division



SIC
SERVIÇO DE INFORMAÇÕES
AO CLIENTE
0800 888 3003
sic.novartis@
novartis.com

VPS3

VPS3 = Ciloxan_Otológico_Bula_Profissional



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica		Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/08/2015	0727797/15-1	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC60/12	17/08/2015	0727797/15-1	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC60/12	17/08/2015	- Todos	VP1	3,5 MG/ML SOL OTO CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML
23/10/2017	2135308/17-5	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC60/12	23/10/2017	2135308/17-5	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC60/12	23/10/2017	- Dizeres legais	VP2	3,5 MG/ML SOL OTO CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML
23/07/2018	NA	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC60/12	23/07/2018	NA	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC60/12	23/07/2018	- Dizeres legais	VPS1	
							- Apresentação (editorial)	VP3	
							- Composição (DCB)		
							- Dizeres legais		
							- Apresentação (editorial)	VPS2	
							- Composição (DCB)		
							- Dizeres legais		
							- Apresentação (editorial)	VPS3	
							- Composição (DCB)		
							- Dizeres legais		

Bula
item 233
item 236



Boehringer
Ingelheim
011427

[Handwritten signature]

CARDIZEM[®]
CARDIZEM[®] CD
CARDIZEM[®] SR

(cloridrato de diltiazem)

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Comprimidos 30 mg e 60 mg

Cápsulas de liberação prolongada 90 mg, 120 mg,

180 mg e 240 mg

[Handwritten signatures and initials]

[Handwritten mark]

CARDIZEM PROFISSIONAL



Cardizem[®]/Cardizem[®] SR/ Cardizem[®] CD
cloridrato de diltiazem

APRESENTAÇÕES

CARDIZEM

Comprimidos de 30 mg e 60 mg: embalagem com 50 comprimidos

CARDIZEM SR

Cápsula de liberação prolongada de 90 mg e 120 mg: embalagem com 20 cápsulas

CARDIZEM CD

Cápsulas de liberação prolongada de 180 mg e 240 mg: embalagem com 16 cápsulas

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

CARDIZEM 30 mg: cada comprimido contém 30 mg de cloridrato de diltiazem, correspondentes a 27,57 mg de diltiazem.

CARDIZEM 60 mg: cada comprimido contém 60 mg de cloridrato de diltiazem, correspondentes a 55,14 mg de diltiazem.

Cada comprimido contém os excipientes: lactose monoidratada, óleo de rícino hidrogenado, macrogol, estearato de magnésio.

CARDIZEM SR 90 mg: cada cápsula contém 90 mg de cloridrato de diltiazem, correspondentes a 82,72 mg de diltiazem.

CARDIZEM SR 120 mg: cada cápsula contém 120 mg de cloridrato de diltiazem, correspondentes a 110,29 mg de diltiazem.

CARDIZEM CD 180 mg: cada cápsula contém 180 mg de cloridrato de diltiazem, correspondentes a 165,43 mg de diltiazem.

CARDIZEM CD 240 mg: cada cápsula contém 240 mg de cloridrato de diltiazem, correspondentes a 220,58 mg de diltiazem.

Cada cápsula contém os excipientes: nonpareil-103 (esferas de sacarose), talco, povidona, etilcelulose, sacarose, estearato de magnésio.

1. INDICAÇÕES

CARDIZEM, CARDIZEM CD e CARDIZEM SR são indicados para o tratamento de:

- Angina pectoris vasoespástica (de repouso, com elevação do segmento ST, “angina de Prinzmetal”);
- Angina pectoris crônica estável ou de esforço;
- Estados anginosos pós-infarto do miocárdio;
- Coronariopatias isquêmicas com ou sem hipertensão e/ou taquicardia;
- Hipertensão arterial leve a moderada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia na Angina Pectoris crônica estável:

Na avaliação da redução de episódios de angina estável, diversos estudos relatam a redução variando entre 50% a 88,5% por semana. Para a angina de esforço, a redução de episódios por semana, variou entre 42% a 73,6%¹.

A eficácia de cloridrato de diltiazem (diltiazem) no tratamento de angina pectoris crônica estável foi avaliada por Glasser et al³ em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, em grupos paralelos, controlado com placebo, com controle ativo (para um dos braços do estudo). Foram admitidos pacientes adultos se cumprissem as condições a seguir: tivessem angina crônica estável desencadeada por esforço físico e aliviada por repouso e

**CARDIZEM PROFISSIONAL**

uso de nitroglicerina sublingual; tivessem doença arterial coronária documentada; em duas visitas do período introdutório (run-in) fossem capazes de fazer esforço em esteira por 3-7 min; desenvolvessem angina pectoris mais depressão do segmento ST do ECG em ≥ 1 mm (acrescentada a qualquer pequena depressão do ST pré-existente), com persistência por $\geq 0,08$ s além do ponto J; a duração do exercício na esteira variou $< 15\%$ entre as visitas de qualificação. Após o período introdutório de 2-3 semanas com placebo, os pacientes foram randomizados para grupos de tratamento com 180, 360 e 420 mg ao deitar-se, 360 mg pela manhã, e placebo. Os designados para os grupos com 360 e 420 mg iniciaram com uma dose de 240 mg por 1 semana antes de aumentar para sua dose designada. O período de tratamento com a dose designada foi de 2 semanas para todos os participantes. Os participantes foram submetidos a um teste em esteira basal e final no período entre 18-20 horas (nível vale para os pacientes com administração noturna) e das 7-11 horas (nível vale para os pacientes com administração matinal). Um total de 311 pacientes concluiu o estudo. Todas as doses com administração ao deitar-se mostraram um aumento significativo ($p < 0,03$) na duração total do exercício no nível vale em comparação com o placebo; com a dose de 360 mg administrada ao deitar-se mostrando o maior aumento. Entretanto, a dose matinal de 360 mg mostrou um aumento não significativo ($p = 0,06$) no nível vale em comparação ao placebo. Todas as doses com administração ao deitar-se também mostraram um aumento significativo ($p \leq 0,0002$) na duração do exercício entre 7-11 horas em comparação ao placebo; a dose de 360 mg ao deitar-se mostrou uma melhora de quatro vezes em comparação ao placebo, comparativamente à dose matinal. O tempo para início da angina aumentou de forma significativa para todas as doses ao deitar-se em comparação ao placebo tanto para o teste de esforço das 18-20 horas ($p < 0,02$) quanto para o teste das 7-11 horas ($p < 0,03$). Apenas a dose de 360 mg ao deitar-se mostrou um aumento significativo ($p < 0,03$) no tempo para início da isquemia miocárdica para o teste de esforço entre 18-20 horas, mas para o teste entre 7-11 horas, todas as doses com administração ao deitar-se mostraram um aumento significativo ($p < 0,03$) em relação ao placebo^{2,3}.

Eficácia no tratamento da Hipertensão:

Em estudo da eficácia terapêutica de diltiazem como monoterapia para hipertensão 52% dos indivíduos foram considerados respondedores conforme pressão sistólica < 140 mm Hg; e 75%, conforme pressão diastólica < 90 mm Hg, após 4 a 8 semanas¹.

A eficácia de diltiazem foi avaliada em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, em grupos paralelos de resposta à dose, e controlado com placebo realizado por Glasser et al⁴. Doses de diltiazem 120, 240, 360 e 540 mg/dia foram avaliadas comparativamente a 360 mg/dia pela manhã e placebo. Os adultos participantes foram admitidos ao estudo se cumprissem as condições a seguir: sua PA média sistólica na posição sentada (sePAS) fosse < 200 mm Hg; sua PA diastólica média na posição sentada (sePAD) fosse 100-114 mm Hg (inclusive) em duas semanas consecutivas durante o período introdutório (run-in); se suas duas medidas qualificatórias de sePAD não diferissem em > 7 mm Hg; sua PAD ambulatoria média diurna (ampAD) fosse 90-114 mm Hg (inclusive) na avaliação basal. Após um período inicial introdutório de 3-4 semanas com placebo, 429 homens e mulheres adultos (89,1% dos recrutados) realizaram um tratamento por 7 semanas. As doses noturnas ≥ 240 mg mostraram reduções da ampAD significantes, relacionadas à dose, entre o basal e a avaliação final (média dos quadrados mínimos para mudança entre basal e final na ampAD para as doses de 120, 240, 360 e 540 mg foram respectivamente de -1,92, -4,26, -4,38 e -8,02 mm Hg). Além disto, a dose noturna de 360 mg se associou com uma redução significativamente maior na ampAD entre as 6-12 horas do que a dose matinal de 360 mg (média dos quadrados mínimos para a diferença entre os tratamentos foi de -3,3 mm Hg; $p = 0,0004$). Foram obtidos resultados similares para a ampAS (média dos quadrados mínimos para a diferença entre os tratamentos foi de -5,32 mm Hg; $p = 0,0004$). Ocorreram também reduções médias relacionadas à dose na frequência cardíaca (FC) desde o basal até a avaliação final, com reduções maiores no período entre as 6-12 horas. Em comparação ao placebo, apenas doses ≥ 360 mg mostraram reduções médias significantes ($p < 0,05$) da FC em 24 horas^{2,4}.

a) Estudo comparativo com anlodipino

Wright et al.⁵ comparou a eficácia da administração noturna de diltiazem com a administração matinal de anlodipino em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, em grupos paralelos, com controle ativo, para avaliar a dose-para-efeito. Os participantes foram admitidos se cumprissem as condições a seguir: fossem adultos de etnia afro-americana; sua sePAD em duas visitas consecutivas introdutórias fosse entre 90-109 mm Hg (inclusive); suas duas leituras de sePAD de qualificação não diferissem em mais de 8 mm Hg; a média das duas sePAS medidas no mesmo dia fosse < 180 mm Hg; sua ampAD fosse 85-109 mm Hg (inclusive); tivessem um intervalo PR no ECG < 220 ms na avaliação basal; se fossem diabéticos, seu diabetes deveria estar controlado; eles deveriam ter um esquema de trabalho diurno. Após 3-4 semanas do período introdutório (run-in) com

placebo, os pacientes foram randomizados para receber diltiazem 360 mg à noite, ou anlodipino 5 mg como dose diurna, e tratados por 6 semanas. Após 6 semanas, se a sePAS/sePAD do paciente fosse $\geq 130/85$, as doses eram aumentadas para diltiazem 540 mg ou anlodipino 10 mg nas 6 semanas seguintes; os pacientes com PA abaixo deste limite continuaram com a sua dose inicial nas 6 semanas seguintes. Um total de 262 participantes concluiu as 12 semanas do estudo (97,8% dos recrutados). Diltiazem mostrou reduções significativamente maiores da amPAD do que anlodipino para as primeiras 4 horas após o despertar (média dos quadrados mínimos para a diferença entre os tratamentos foi de 3,5 mm Hg; $p < 0,0049$) e também entre as 6-12 horas (média dos quadrados mínimos para a diferença entre os tratamentos de 3,2 mm Hg; $p < 0,0019$). Não houve diferença significativa na modificação desde o basal na amPAD média de 24 horas entre os tratamentos. Durante os três intervalos de tempo monitorados, diltiazem reduziu a FC, enquanto anlodipino aumentou a FC. As reduções no produto frequência-pressão (RPP) foram significativamente maiores ($p \leq 0,0008$) com o tratamento com diltiazem do que com anlodipino^{2,5}.

b) Estudo comparativo com ramipril

A eficácia de diltiazem foi comparada com ramipril por White et al⁶ em um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, em grupos paralelos de titulação até o efeito. Os pacientes adultos foram admitidos ao estudo se cumprissem as condições a seguir: sua sePAD fosse ≥ 90 mas < 110 mm Hg durante duas semanas consecutivas do período introdutório de 3-4 semanas com placebo; ao final do período introdutório sua amPAD fosse ≥ 85 mas < 109 mm Hg. Os pacientes que estavam recebendo terapia anti-hipertensiva foram submetidos a um período de depuração de 2 semanas antes do período introdutório. Após o período introdutório com placebo, os pacientes foram randomizados para 10 semanas de tratamento com diltiazem ou ramipril. Durante as semanas 3 e 6 de tratamento, os pacientes foram titulados para doses mais altas (primeiro para 360 e então para 540 mg para diltiazem; primeiro para 10 e depois para 20 mg para ramipril) se a sua sePA fosse $> 130/85$. Um total de 348 pacientes (91,2% dos recrutados) concluiu o estudo. Diltiazem mostrou reduções significativamente maiores da amPA do que ramipril nas primeiras 4 horas após o despertar (média dos quadrados mínimos para a diferença entre os tratamentos foi 4,4 mm Hg; $p < 0,0023$ para amPAS; 6,7 mm Hg; $p < 0,0001$ para amPAD), e também para o período entre 6-12 horas (média dos quadrados mínimos para a diferença entre os tratamentos de 3,8 mm Hg; $p < 0,0045$ para amPAS; 6,3 mm Hg; $p < 0,0001$ para amPAD). Os pacientes tratados com diltiazem também obtiveram maiores reduções na amPAD média de 24 horas, frequência cardíaca matinal e RPP, do que os tratados com ramipril^{2,6}.

1. Markhan A, Brogden RN. Diltiazem. A review of its pharmacology and therapeutic use in older patients. *Drugs Aging*. 1993;3(4):363-90.
2. Claas, SA, Glasser SP. Long-acting diltiazem HCL for the chronotherapeutic treatment of hypertension and chronic stable angina pectoris. *Expert Opin. Pharmacother*. 2005;6(5): 765-76.
3. Glasser SP, Gana TJ, Pascual LG, Albert KS. Efficacy and safety of a once-daily graded-release diltiazem formulation dosed at bedtime compared to placebo and to morning dosing in chronic stable angina pectoris. *Am Heart J*. 2005;149(2):e1-9.
4. Glasser SP, Neutel JM, Gana TJ, Albert KS. Efficacy and safety of a once daily graded-release diltiazem formulation in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2003;16(1):51-8.
5. Wright JT, Sica DA, Gana TJ, Bohannon K, Pascual LG, Albert KS. Antihypertensive efficacy of nighttime graded-release diltiazem versus morning amlodipine in African Americans. *Am J Hypertens*. 2004;17(9):734-42.
6. White WB, Lacourciere Y, Gana T, Pascual MG, Smith DH, Albert KS. Effects of graded-release diltiazem versus ramipril, dosed at bedtime, on early morning blood pressure, heart rate, and the rate-pressure product. *Am Heart J*. 2004;148(4):628-34.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O diltiazem é um bloqueador dos canais de cálcio, que age inibindo a entrada do íon cálcio nas células ou a sua mobilização dos estoques intracelulares.

No tecido vascular, o diltiazem relaxa a musculatura lisa arterial. Entretanto, diltiazem não tem efeito no leito venoso.

No coração, o bloqueio dos canais de cálcio pode resultar num efeito inotrópico negativo, uma vez que, dentro do miócito, o íon cálcio é necessário para liberar o aparelho contrátil, permitindo que a interação actina-miosina cause a contração.



CARDIZEM PROFISSIONAL

O diltiazem também possui efeito cronotrópico negativo, na medida em que diminui a condução atrioventricular e a frequência do marcapasso sinusal.

O diltiazem diminui a resistência vascular coronariana e aumenta o fluxo sanguíneo coronariano.

Causa diminuição da resistência vascular periférica e da pressão arterial sistólica e diastólica.

Em pacientes com doença isquêmica coronariana, diltiazem reduz o produto frequência cardíaca x pressão arterial durante o exercício, aumentando a tolerância ao exercício sem deprimir o desempenho cardíaco.

Na angina do peito por espasmos coronarianos, o efeito antianginoso do diltiazem deve-se à dilatação das coronárias epicárdicas e subendocárdicas. Na angina de esforço, o diltiazem proporciona aumento da tolerância ao exercício físico, devido à redução do consumo de oxigênio do miocárdio: o diltiazem promove a redução da frequência cardíaca e da tensão arterial sistêmica, face à sobrecarga física submáxima e máxima, comparado com outros antagonistas do cálcio. Os efeitos sobre o coração são acompanhados por diminuição da tensão arterial e da resistência periférica.

Farmacocinética

Absorção

O diltiazem é quase completamente absorvido pelo trato gastrointestinal.

A concentração plasmática após administração oral de comprimidos de 60 mg de diltiazem a adultos saudáveis do sexo masculino, alcançou o nível máximo após 3 a 5 horas da administração, e a partir de então diminuíram com uma meia-vida de eliminação de 4,5 horas. Com a administração oral repetida, a concentração plasmática atingiu um estado de equilíbrio no segundo dia ou após. A concentração plasmática foi de cerca de 40 ng/ml cerca de 2 a 4 horas após a administração em pacientes tratados em longo prazo com administração de 90 mg/dia divididos em 3 doses.

Após dose oral única de 120 mg da formulação SR obtêm-se níveis plasmáticos detectáveis após duas a três horas, e níveis plasmáticos de pico após 6 a 11 horas.

Metabolismo

Diltiazem sofre um extenso efeito de metabolismo de primeira passagem, resultando numa biodisponibilidade absoluta (em comparação à administração endovenosa) de cerca de 40%. A ligação de diltiazem com proteína é cerca de 80%. O diltiazem é submetido a extenso metabolismo, principalmente pela isoenzima CYP3A4 do citocromo P450.

Quando diltiazem foi administrado oralmente em adultos saudáveis do sexo masculino, as principais vias metabólicas foram desaminação oxidativa, desmetilação oxidativa, desacetilação, e conjugação.

Eliminação

Cerca de 2 a 4% da dose é excretada na urina como diltiazem inalterado e restante excretado como metabólitos na bile e urina. O diltiazem e seus metabólitos são pouco dialisáveis. A meia-vida de diltiazem é relatada a ser cerca de 3 a 8 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

CARDIZEM, CARDIZEM CD e CARDIZEM SR são contraindicados nos casos de:

- Disfunção do nódulo sinoatrial;
- Bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º graus;
- Síndrome do nó sinusal;
- Insuficiência cardíaca congestiva descompensada;
- Histórico de hipersensibilidade ao cloridrato de diltiazem ou a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O diltiazem deve ser administrado com precaução a pacientes com bloqueio atrioventricular de 1º grau (podendo ter depressão da estimulação cardíaca e a condução cardíaca pode ocorrer de forma excessiva), insuficiência cardíaca congestiva (os sintomas da insuficiência cardíaca podem ser agravados), com bradicardia grave (menos de 50 batimentos/minuto, podendo ter depressão da estimulação cardíaca e a condução cardíaca pode ocorrer de forma excessiva) e com pressão arterial excessivamente baixa (pois pode diminuir ainda mais a pressão arterial), sendo necessário um acompanhamento clínico constante.

Atenção com pacientes em uso de betabloqueadores ou digitálicos.

CARDIZEM PROFISSIONAL

Recomendam-se cuidados especiais em casos de insuficiência hepática ou renal, pois o metabolismo e excreção do diltiazem podem ser prolongados, e seus efeitos podem ser intensificados.

A interrupção abrupta do uso de antagonistas do cálcio pode agravar os sintomas do paciente, neste caso, a suspensão deve ser feita de forma gradual, reduzindo as doses e mantendo o paciente sob observação. Os pacientes devem ser orientados a consultar o médico antes de interromper o tratamento.

Deve-se ter cautela no uso em idosos, pois a meia-vida dos bloqueadores dos canais de cálcio pode estar aumentada. A diminuição excessiva da pressão arterial é em geral considerada indesejável em pacientes idosos, sendo assim diltiazem deve ser administrado com cautela. Não existem estudos do uso de diltiazem em crianças e adolescentes.

Atenção: CARDIZEM SR e CARDIZEM CD contêm açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas

Devido à ação hipotensora do diltiazem podem ocorrer efeitos indesejáveis como tonturas durante o tratamento. Por esse motivo estes pacientes devem ser instruídos a não dirigir, operar máquinas ou desempenhar atividades perigosas, como trabalhar em lugares altos.

Gravidez e Lactação

O uso de diltiazem não é recomendado durante a gravidez ou para mulheres que possam engravidar, por não haver estudos suficientes com essa população. Estudos em animais demonstraram teratogenicidade em camundongos, como anormalidades esqueléticas e anormalidade do aspecto e embriotoxicidade fatal em camundongos e ratos.

Este produto está classificado na categoria de risco C na gravidez.

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

O diltiazem não é recomendado durante a lactação, pois foi relatado que o cloridrato de diltiazem é excretado no leite materno humano. Se o tratamento com diltiazem for considerado essencial, a lactação deve ser interrompida durante o tratamento e um método alternativo para alimentação do infante deve ser instituído.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O diltiazem é metabolizado principalmente pela enzima 3A4 (CYP3A4) do citocromo P450 e é um potencial inibidor competitivo da oxidação hepática pelo sistema do citocromo P450. O diltiazem aumenta a concentração sanguínea desses fármacos que são metabolizados pelo P450. Portanto, o cloridrato de diltiazem deve ser administrado com cautela quando coadministrado com fármacos que podem ser metabolizados por esta enzima ou com fármacos que podem afetar a atividade desta enzima, como os descritos a seguir:

- anti-hipertensivos (como derivados do nitrato): os efeitos anti-hipertensivos podem ser intensificados. A pressão arterial deve ser aferida periodicamente para ajuste da dose.

- beta-bloqueadores (como bisoprolol, propranolol, atenolol): efeitos inotrópicos negativos e efeitos anti-hipertensivos intensificados, causando depressão da estimulação cardíaca e da condução cardíaca resultando em bradicardia, insuficiência cardíaca, hipotensão severa, bloqueio atrioventricular significativo, bloqueio sinoatrial, principalmente em pacientes com baixo desempenho cardíaco.

A monitoração de frequência cardíaca, pressão arterial e atenção aos sinais clínicos de insuficiência cardíaca são fundamentais.

A frequência cardíaca deve ser monitorada periodicamente, e realizado eletrocardiograma conforme necessário. Caso alguma anomalia seja observada, a dose deve ser reduzida ou o uso interrompido.

Foram relatados prolongamento do segmento QT e arritmia ventricular na coadministração de terfenadina com outros agentes antiarrítmicos (fosfato de disopirâmida).

Deve se ter um cuidado maior na tríplice administração de diltiazem, digitálicos e beta-bloqueadores.

- digitálicos (digoxina, metildigoxina): pode ocorrer aumento das concentrações plasmáticas dos digitálicos, intensificando a depressão da estimulação cardíaca e condução cardíaca. O risco de bradicardia pode aumentar.

CARDIZEM PROFISSIONAL

Pode ocorrer bloqueio atrioventricular, além de sintomas tóxicos (como náusea, vômitos, cefaleia, tontura, visão anormal).

A presença ou ausência de toxicidade digitalica deve ser observada periodicamente e acompanhado de monitoramento cuidadoso, incluindo eletrocardiograma. As concentrações sanguíneas dos digitálicos devem ser medidas conforme necessário. Caso alguma anomalia seja observada, a dose deve ser reduzida ou o uso interrompido. Deve ser dada particular atenção à terapia tripla de diltiazem, digitálicos e beta-bloqueadores.

- agentes antiarrítmicos (amiodarona, mexiletina): a amiodarona aumenta de forma significativa as concentrações plasmáticas de diltiazem, intensificando assim a depressão da estimulação cardíaca e condução cardíaca, podendo ocorrer bradicardia, bloqueio atrioventricular, parada sinusal e redução do débito cardíaco com risco à vida.

A frequência cardíaca deve ser monitorada periodicamente, e realizado eletrocardiograma conforme necessário. Caso alguma anomalia seja observada, a dose deve ser reduzida ou o uso interrompido.

- antagonistas do cálcio diidropiridínicos (nifedipino, anlodipino): aumento da concentração sanguínea do antagonista do cálcio diidropiridínico, podendo ocorrer efeito anti-hipertensivo intensificado. Os sintomas clínicos devem ser periodicamente observados.

- midazolam (sedativo hipnótico): aumento das concentrações sanguíneas de midazolam, podendo ocorrer aumento dos efeitos sedativos e hipnóticos.

- carbamazepina (antiepiléptico, antimaníaco): pode ocorrer aumento das concentrações sanguíneas de carbamazepina, devido à inibição da enzima metabolizadora da carbamazepina pelo cloridrato de diltiazem, podendo causar sonolência, náusea, vômitos e tonturas.

Os sintomas clínicos devem ser observados periodicamente e se necessário, a dose deve ser reduzida ou o uso interrompido.

- selegilina (antiparkinsoniano): pode ter seus efeitos tóxicos intensificados.

- teofilina (broncodilatador): pode ocorrer aumento das concentrações sanguíneas de teofilina, devido à inibição da enzima metabolizadora da teofilina pelo cloridrato de diltiazem, podendo causar náusea, vômitos, cefaleia e insônia.

Os sintomas clínicos devem ser observados periodicamente e se necessário, a dose deve ser reduzida ou o uso interrompido.

- cilostazol (antiplaquetário): pode ter seus efeitos intensificados.

- apixabana (agente antitrombótico): os efeitos da apixabana podem ser intensificados. Sintomas clínicos e sinais de sangramento devem ser monitorizados periodicamente. Caso alguma anomalia seja observada, a dose deve ser reduzida ou o uso interrompido.

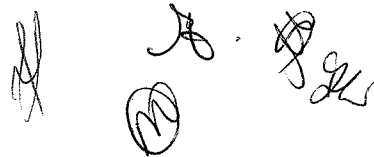
- vinorelbina (usado no câncer): pode ter seus efeitos intensificados.

- ciclosporina (imunossupressor): pode ocorrer aumento das concentrações sanguíneas de ciclosporina cerca de 25 a 100%, devido à inibição da enzima metabolizadora da ciclosporina pelo cloridrato de diltiazem, podendo causar problemas renais como nefrotoxicidade, sendo necessária a redução da dose.

Os sintomas clínicos devem ser observados periodicamente e a concentração plasmática da ciclosporina deve ser mensurada. Caso alguma anomalia seja observada, a dose deve ser reduzida ou o uso interrompido.

- tacrolimo (imunossupressor): aumento das concentrações sanguíneas de tacrolimo, podendo ocorrer distúrbios renais.

- fenitoína (antiepiléptico): aumento das concentrações sanguíneas de fenitoína, podendo ocorrer ataxia, tonturas, nistagmo. A fenitoína pode estimular o metabolismo de diltiazem, diminuindo assim sua concentração sanguínea e consequentemente seu efeito.



- estatinas (usadas para tratamento das dislipidemias): aumento das concentrações plasmáticas das estatinas, que por sua vez leva a ocorrências de eventos adversos do tipo mialgia, miopatia e raros casos de rabdomiólise.

- cimetidina (antagonista do receptor H2) e antirretrovirais inibidores da protease (ritonavir, saquinavir): inibem a enzima metabolizadora de cloridrato de diltiazem, podendo aumentar as concentrações sanguíneas de cloridrato de diltiazem. Pode ocorrer aumento do efeito anti-hipertensivo e bradicardia.

Os sintomas clínicos devem ser observados periodicamente e se necessário, a dose deve ser reduzida ou o uso interrompido.

- drogas anestésicas (isoflurano, enflurano, halotano): a depressão da estimulação cardíaca e condução cardíaca e vasodilatação podem ser intensificadas, podendo ocorrer bradicardia, bloqueio atrioventricular, parada sinusal. Recomenda-se dosagem cuidadosa quando administradas concomitantemente e seu eletrocardiograma deve ser monitorado.

- relaxantes musculares (pancurônio): diltiazem pode inibir a liberação de acetilcolina das terminações pré-sinápticas da junção neuromuscular, intensificando os efeitos dos relaxantes musculares. Deve-se ter cautela na administração concomitante.

- imipramina: o diltiazem aumenta em 30% a biodisponibilidade da imipramina, portanto pacientes em uso concomitante desta medicação devem ser monitorados de perto quanto a sinais e sintomas de toxicidade da imipramina.

- rifampicina (medicamento antituberculose): pode diminuir as concentrações sanguíneas de cloridrato de diltiazem, devido à indução da enzima metabolizadora de cloridrato de diltiazem pela rifampicina. Portanto, os efeitos do cloridrato de diltiazem podem estar diminuídos. Os sintomas clínicos devem ser periodicamente observados e se necessário, devem ser tomadas medidas terapêuticas apropriadas.

Se forem observadas anormalidades, pode ser necessário aumentar a dose do diltiazem ou trocar para outros fármacos.

- anti-inflamatórios, não hormonais, especialmente a indometacina, pode antagonizar o efeito do diltiazem.

Para todas as interações medicamentosas apresentadas neste tópico recomenda-se que os sintomas clínicos sejam periodicamente observados e em casos de anormalidades a dose deve ser reduzida ou o uso interrompido.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C), protegido da luz e da umidade. O prazo de validade do produto 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.

Os comprimidos de CARDIZEM 30 mg e 60 mg são brancos, redondos, planos em ambas as faces, lisos, brilhantes e com bordas cortadas.

As cápsulas de CARDIZEM SR 90 mg são duras, com tampa marrom, gravado em branco “90 mg” e no corpo amarelo gravado “CARDIZEM SR”. Dentro das cápsulas há grânulos revestidos brancos.

As cápsulas de CARDIZEM SR 120 mg são duras, com tampa marrom-chocolate gravado em branco “120 mg” e no corpo caramelo gravado “CARDIZEM SR”. Dentro das cápsulas há grânulos revestidos brancos.

As cápsulas de CARDIZEM CD 180 mg são duras, com tampa roxas gravado em preto “180 mg” e no corpo azul-claro gravado “CARDIZEM CD”. Dentro das cápsulas há grânulos revestidos brancos.

As cápsulas de CARDIZEM CD 240 mg são duras, roxas, gravado em branco “240 mg” em uma das partes e “CARDIZEM CD” na outra. Dentro das cápsulas há grânulos revestidos brancos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

**CARDIZEM PROFISSIONAL****8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

A dose deve ser ajustada de acordo com a idade do paciente e sintomas.

CARDIZEM 30 e 60 mg:

Recomenda-se iniciar o tratamento com 30 mg, 4 vezes ao dia, antes das 3 principais refeições do dia e ao deitar. A dose terapêutica satisfatória oscila, em média, de 180 mg a 240 mg ao dia (60 mg, 3 a 4 vezes ao dia). Há pacientes que alcançam benefício máximo já com doses menores: 30 mg, 3 a 4 vezes ao dia.

CARDIZEM apresenta a vantagem de um início de ação menos súbito, devido a uma liberação lenta do princípio ativo, encontrado na matriz do comprimido.

Em alguns casos, devido às condições do trato gastrointestinal do paciente, esta matriz não absorvível pode ser detectada nas fezes. Isto não implica uma alteração no efeito terapêutico do medicamento, uma vez que o princípio ativo já foi liberado e absorvido.

CARDIZEM SR 90 e 120 mg:

A posologia deve ser ajustada de acordo com as necessidades de cada paciente, podendo variar de 90 mg a 360 mg ao dia. A posologia média usual é de 1 cápsula, duas vezes ao dia (180 mg a 240 mg/dia) a cada 12 horas.

CARDIZEM CD 180 e 240 mg:

Recomenda-se uma dose diária inicial de 180 mg, podendo variar até 360 mg, em dose única diária tomada preferencialmente à noite antes de deitar.

Idosos: o cloridrato de diltiazem deve ser administrado com especial cautela, iniciando o tratamento com baixas doses enquanto se monitora cuidadosamente as condições do paciente.

Pacientes com insuficiência hepática severa: o cloridrato de diltiazem deve ser administrado com especial cautela em pacientes com insuficiência hepática severa (vide item "Advertências e Precauções").

Pacientes pediátricos: a segurança de cloridrato de diltiazem em crianças não foi estabelecida.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O diltiazem é geralmente bem tolerado, havendo poucas referências à ocorrência de reações adversas.

O bloqueio AV é um evento adverso incomum, porém grave e que pode ter o risco aumentado pelo uso de terapia concomitante com beta-bloqueadores.

O tratamento com diltiazem deve ser interrompido caso ocorra alguma das seguintes reações:

- bloqueio atrioventricular total ou bradicardia grave (com sintomas de tontura). Pode ser necessária a administração de sulfato de atropina ou isoprenalina, ou ainda instalação de marcapasso cardíaco.
- insuficiência cardíaca congestiva. Pode ser necessária a administração de fármacos cardiotônicos.
- síndrome de Stevens-Johnson, Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), dermatite esfoliativa (eritrodermia), pustulose exantemática generalizada aguda (os sintomas são eritema, bolhas, pústulas, prurido, febre, exantema).
- disfunção hepática ou icterícia com aumento da AST (TGO), ALT (TGP) ou γ -GTP.

- Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): hipersensibilidade, anorexia, cefaleia profunda e azia.

- Reações incomuns ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$): tontura, cefaleia, bradicardia, bloqueio atrioventricular, rubor facial, constipação, náusea, dor abdominal, desconforto gástrico, erupção cutânea (rash) e mal-estar.

- Reações raras ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$): palpitação, dispepsia, boca seca, prurido, urticária, sede, edema periférico, hipotensão, sonolência, insônia, parada sinusal, dor torácica, câimbras nas panturrilhas, astenia, icterícia, erupção eritematosa multiforme, fezes amolecidas, diarreia.

- Reações com frequência desconhecida: sintomas tipo Parkinson, insuficiência cardíaca congestiva, bloqueio sinoatrial, hipertrofia gengival, função hepática anormal, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, pustulose exantemática generalizada aguda, reação de fotossensibilidade, ginecomastia, elevação das enzimas hepáticas (AST, ALT, LDH, Al-P, γ -GTP), arritmia, insuficiência renal aguda (elevação de ureia e creatinina), assistolia, parestesia, tremor, poliúria, nictúria,

CARDIZEM PROFISSIONAL

vômitos, aumento de peso, petéquias, hipertrofia hepática, diminuição da contagem de plaquetas e leucócitos, dormência.

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**Sintomas**

Os sintomas da superdose são alguns dos eventos adversos do medicamento como bradicardia, bloqueio atrioventricular total, insuficiência cardíaca e hipotensão.

Tratamento

Nos casos de superdose ou resposta exagerada pode ser feita lavagem gástrica e uso de carvão ativado (tomando cuidado com deterioração do nível de consciência e patência das vias aéreas). Além disso, as seguintes medidas de suporte apropriadas devem ser empregadas:

- Em caso de bradicardia e bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau:

Administrar agentes taquicardizantes (atropina 0,5 mg).

Se não houver resposta da bradicardia, tratar com droga vasoativa (epinefrina 2-10 microgramas/min infusão ou dopamina 2-10 micrograma/kg/min infusão) ou marca-passo cardíaco.

- Em caso de insuficiência cardíaca:

Administrar agentes inotrópicos (dopamina), diuréticos e se necessário instalar circulação assistida.

Em caso de hipotensão:

Administrar vasopressores (dopamina ou noradrenalina) e se necessário instalar circulação assistida.

O tratamento instituído e a dose empregada dependem da gravidade da situação clínica e do julgamento e da experiência do médico.

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

MS 1.0367.0062

Farm. Resp.: Dímitra Apostolopoulou – CRF-SP 08828

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286

Itapecerica da Serra - SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

Indústria Brasileira

SAC 0800-7016633

Venda sob prescrição médica.



C 18-00

20180208

011432

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/04/2013	0275657/13-9	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	11/04/2013	0275657/13-9	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	11/04/2013	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula	VPS	Comprimidos 30 e 60 mg Cápsula de liberação prolongada 90, 120, 180 e 240 mg
01/11/2013	0920474/13-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/11/2013	0920474/13-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/11/2013	- COMPOSIÇÃO; - INDICAÇÕES; - CONTRAINDICAÇÕES; - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS; - POSOLOGIA E MODO DE USAR; - REAÇÕES ADVERSAS; - SUPERDOSE.	VPS	Comprimidos 30 e 60 mg Cápsula de liberação prolongada 90, 120, 180 e 240 mg
13/03/2015	0225343/15-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	13/03/2015	0225343/15-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	13/03/2015	- APRESENTAÇÕES; - CONTRAINDICAÇÕES; - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS; - REAÇÕES ADVERSAS; - SUPERDOSE.	VPS	Comprimidos 30 e 60 mg Cápsula de liberação prolongada 90, 120, 180 e 240 mg
19/03/2018	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	16/03/2018	--	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	16/03/2018	- COMPOSIÇÃO - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	Comprimidos 30 e 60 mg Cápsula de liberação prolongada 90, 120, 180 e 240 mg

Page 1

Page 1

Page 1

Bula
item 248
item 249
011433

RITALINA[®] e RITALINA[®] LA
(cloridrato de metilfenidato)

Novartis Biociências SA

Comprimidos

10 mg

Cápsulas

10, 20, 30 ou 40 mg

Bula Profissional

Ⓜ
R J S W

RITALINA® / RITALINA® LA
cloridrato de metilfenidato**APRESENTAÇÕES**

Ritalina® 10 mg – embalagens contendo 30 ou 60 comprimidos.

Ritalina® LA 10, 20, 30 ou 40 mg – embalagens contendo 30 cápsulas de liberação modificada.

VIA ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS****COMPOSIÇÃO**

Ritalina® (comprimidos)

Cada comprimido de Ritalina® contém 10 mg de cloridrato de metilfenidato.

Excipientes: fosfato de cálcio tribásico, lactose, amido, gelatina, estearato de magnésio e talco.

Ritalina® LA (cápsulas de liberação modificada)

Cada cápsula de Ritalina® LA contém 10, 20, 30 ou 40 mg de cloridrato de metilfenidato.

Excipientes:

- cápsula de 10 mg: esferas de sacarose, copolímero de metacrilato de amônio, copolímero de ácido metacrílico, talco, citrato de trietila, macrogol, gelatina, dióxido de titânio, óxido férrico preto, óxido férrico vermelho, óxido férrico amarelo;

- cápsula de 20 mg: esferas de sacarose, copolímero de metacrilato de amônio, copolímero de ácido metacrílico, talco, citrato de trietila, macrogol, gelatina e dióxido de titânio;

- cápsula de 30 mg: esferas de sacarose, copolímero de metacrilato de amônio, copolímero de ácido metacrílico, talco, citrato de trietila, macrogol, gelatina, dióxido de titânio e óxido férrico amarelo;

- cápsula de 40 mg: esferas de sacarose, copolímero de metacrilato de amônio, copolímero de ácido metacrílico, talco, citrato de trietila, macrogol, gelatina, dióxido de titânio, óxido férrico amarelo, óxido férrico preto e óxido férrico vermelho.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES****• Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH)**

O TDAH era anteriormente conhecido como distúrbio de déficit de atenção ou disfunção cerebral mínima. Outros termos utilizados para descrever essa síndrome comportamental incluem: distúrbio hipercinético, lesão cerebral mínima, disfunção cerebral mínima, disfunção cerebral menor e síndrome psicorgânica dos pacientes. Ritalina® é indicada como parte de um programa de tratamento amplo que tipicamente inclui medidas psicológicas, educacionais e sociais, direcionadas a pacientes estáveis com uma síndrome comportamental caracterizada por distractibilidade moderada a grave, déficit de atenção, hiperatividade, labilidade emocional e impulsividade. O diagnóstico deve ser feito de acordo com o critério DSM-IV ou com as normas na CID-10. Os sinais neurológicos não localizáveis (fracos), a deficiência de aprendizado e EEG anormal podem ou não estar presentes e um diagnóstico de disfunção do sistema nervoso central pode ou não ser assegurado.

Considerações especiais sobre o diagnóstico de TDAH em crianças:

A etiologia específica dessa síndrome é desconhecida e não há teste diagnóstico específico. O diagnóstico correto requer uma investigação médica, neuropsicológica, educacional e social. As características comumente relatadas incluem: história de déficit de atenção, distractibilidade, labilidade emocional, impulsividade, hiperatividade moderada a grave, sinais neurológicos menores e EEG anormal. O aprendizado pode ou não estar prejudicado. O diagnóstico deve ser baseado na história e avaliação completas da criança e não apenas na presença de uma ou mais dessas características. O tratamento medicamentoso não é indicado para todas as crianças com esta síndrome. Os estimulantes não são indicados a crianças que apresentam sintomas secundários a fatores ambientais (em particular, crianças submetidas a maus tratos) e/ou distúrbios psiquiátricos primários, incluindo-se psicoses. Uma orientação educacional apropriada é essencial e a intervenção psicossocial é geralmente necessária. Nos locais em que medidas corretivas isoladas forem comprovadamente insuficientes, a decisão de se prescrever um estimulante deverá ser baseada na determinação rigorosa da gravidade dos sintomas da criança.

Considerações especiais sobre o diagnóstico de TDAH em adultos:

A etiologia específica da síndrome é desconhecida, e não há teste de diagnóstico único. Adultos com TDAH têm padrões de sintomas caracterizados por mudança constante de atividades, tornando-se entediados facilmente, agitação,

impaciência e desatenção. Sintomas como hiperatividade tendem a diminuir com o aumento da idade, possivelmente devido à adaptação, neurodesenvolvimento e automedicação. Sintomas de desatenção são mais importantes e têm um impacto maior em adultos com TDAH. O diagnóstico em adultos deve incluir uma entrevista estruturada do paciente para determinar os sintomas atuais. A pré-existência de TDAH na infância deve ser determinada retrospectivamente. O diagnóstico não deve ser feito apenas na presença de um ou mais sintomas. A decisão de usar um estimulante em adultos deve ser baseada em uma avaliação completa da gravidade e cronicidade dos sintomas e seu impacto sobre a rotina do paciente.

• **Narcolepsia**

Apenas a Ritalina® é indicada no tratamento da narcolepsia.

Os sintomas incluem sonolência durante o dia, episódios de sono inapropriados e ocorrência súbita de perda do tônus muscular voluntário.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Ritalina® tem sido usada há mais de 50 anos no tratamento de TDAH. A sua eficácia no tratamento do TDAH está bem estabelecida. Além de melhorar os sintomas principais do TDAH, o metilfenidato também melhora os comportamentos associados com TDAH, tais como desempenho escolar prejudicado e função social [1-5].

Estudos publicados mostram que a Ritalina® melhora significativamente a sonolência diurna e cataplexia [6-10].

Crianças com TDAH

Ritalina® LA foi avaliada em um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, grupo paralelo no qual 134 crianças, com idades entre 6 a 12 anos, com diagnóstico DSM-IV de Transtorno de Deficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) receberam uma dose única de manhã de Ritalina® LA no intervalo de 10 a 40 mg/dia, ou placebo, por até 2 semanas. As doses ideais estabelecidas para cada paciente foram determinadas em fase de titulação anterior à randomização [11].

A variável primária de eficácia foi a mudança da linha de base para a classificação final na escala para professores TDAH/DSM-IV (CADS-T). O CADS-T avalia sintomas de hiperatividade e desatenção. A análise da variável de eficácia primária mostrou uma diferença de tratamento significativa em favor do tratamento da Ritalina® LA ($p < 0,0001$). Um efeito estatisticamente significativo no tratamento para a Ritalina® LA em relação ao placebo também foi encontrado em todas as análises dos CADS das variáveis de eficácia secundária, bem como em duas análises post-hoc para os subtipos de diagnóstico de TDAH (tipo combinado, tipo desatento). Os resultados das análises de eficácia primária e secundária encontram-se resumidos na Tabela a seguir.

Tabela 1: Escala para professores e pais TDAH/DSM-IV, alteração da linha de base (população ITT, análises LOCF)

	Ritalina® LA		Placebo		valor-p
	n	Mudança principal ¹ (SD ²)	n	Mudança principal ¹ (SD ²)	
Subescala CADS-T					
Total	62 ³	10,7 (15,7)	70 ³	-2,8 (10,6)	< 0,0001
desatento	62	5,3 (8,25)	70	-1,5 (5,67)	< 0,0001
Hiperativa-impulsiva	62	5,4 (7,95)	70	-1,3 (5,93)	< 0,0001
Subescala CADS-T					
Total	63	6,3 (13,5)	70	0,5 (13,55)	0,0043
desatento	63	2,8 (7,28)	70	0,2 (6,4)	0,0213
Hiperativa-impulsiva	63	3,5 (6,87)	70	0,3 (7,66)	0,0015

¹ pontuação no final do período placebo-washout menos pontuação final/

² desvio padrão/

³ dois pacientes (um em cada grupo de tratamento) não tiveram valores basais CADS-T, mas tiveram valores após a randomização. Eles não foram, portanto, incluídos nas descrições estatísticas.

Adultos com TDAH

Ritalina® LA foi avaliada em um estudo (RIT124D2302) randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, multicêntrico, no tratamento de 725 pacientes adultos (395 homens e 330 mulheres) com diagnóstico de TDAH de acordo com critérios de TDAH do DSM-IV. O estudo foi projetado para [13-14]:

1) Confirmar o intervalo clinicamente eficaz e seguro de dose de Ritalina® LA para adultos (18 a 60 anos de idade) em um período de grupos paralelos de 9 semanas, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, (Período 1), constituído por uma fase de titulação de 3 semanas seguida por uma fase de dose fixa de 6 semanas (40, 60, 80 mg/dia

ou placebo). Subsequentemente, os pacientes foram reajustados para sua dose ótima de Ritalina® LA (40, 60 ou 80 mg / dia) durante um período de 5 semanas (Período 2).

2) Avaliar a manutenção do efeito de Ritalina® LA em adultos com TDAH em um estudo de retirada de 6 meses, duplo-cego, randomizado (Período 3).

A eficácia foi avaliada usando a escala de avaliação DSM-IV de TDAH (DSM-IV TDAH RS) para o controle sintomático e Escala de Deficiência de Sheehan (SDS) para melhoria funcional como a mudança nas pontuações totais do início até o final do primeiro período, respectivamente. Todas as doses de Ritalina® LA mostraram significativamente maior controle dos sintomas ($p < 0,0001$ para todas as doses) em relação ao placebo, medido por uma redução na pontuação total no DSM-IV TDAH RS. Todas as doses de Ritalina® LA mostraram significativa melhoria funcional ($p = 0,0003$ a 40 mg, $p = 0,0176$ a 60 mg, $p < 0,0001$ a 80 mg), em comparação com placebo, conforme medido pela redução na pontuação total SDS (vide tabelas abaixo).

Foi demonstrada eficácia clínica significativa em todas as doses Ritalina® LA utilizando escalas médicas de classificação [Clinical Impression-Improvement (CGI-I) e Clinical Global Improvement- Severity (CGI-S) (CGI-S)], escalas de autoavaliação [Adult Self-Rating Scale (ASRS)] e escalas de classificação de observação [Conners' Adult ADHD Rating Scale Observer Short version (CAARS O: S)]. Os resultados foram consistentemente a favor da Ritalina® LA em relação ao placebo em todas as avaliações no Período 1.

Tabela 2: Análise de melhoria a partir do basal 1 até o fim do Período 1 na pontuação total DSM IV ADHD RS e pontuação total por tratamento / (LOCF *) SDS para o Período 1

		Ritalina® LA 40 mg	Ritalina® LA 60 mg	Ritalina® LA 80 mg	Placebo
Mudança no DSM-IV TDAH RS a partir do basal	N	160	155	156	161
	LS médio**	15,45	14,71	16,36	9,35
	Valor p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
	Nível de significância	0,0167	0,0208	0,0313	
Mudança na pontuação total SDS a partir do basal	N	151	146	148	152
	LS médio	5,89	4,9	6,47	3,03
	Valor p	0,0003	0,0176	<0,0001	
	Nível de significância**	0,0167	0,0208	0,0313	

* LOCF - última observação realizada na visita final para cada paciente com dados do estudo de 6 semanas de dose fixa do Período 1, ** LS médio - Mínimos Quadrados de alterações médias no modelo de Análise de Covariância (ANCOVA) com o grupo de tratamento e centro como fatores e início pontuação total DSM-IV ADHD RS e pontuação total SDS como covariável, *** nível de significância = o nível final de dois lados de significância (alfa) para o teste seguindo o procedimento gatekeeping estendido

A manutenção de efeito da Ritalina® LA foi avaliada pela medição da porcentagem de falha do tratamento com Ritalina® LA em comparação com o grupo do placebo ao fim de um período de manutenção de 6 meses (vide Tabela abaixo). Uma vez que a dose de Ritalina® LA foi otimizada no Período 2, cerca de 79% dos pacientes continuaram a manter o controle da doença por um período de pelo menos 6 meses ($p < 0,0001$ vs placebo). Uma razão de probabilidade de 0,3 sugere que pacientes tratados com placebo tiveram uma chance três vezes maior de apresentar uma falha no tratamento em comparação com Ritalina® LA.

Tabela 3: Porcentagem de falhas do tratamento durante o Período 3

	Ritalina® LA N=352 n (%)	Placebo N=115 n (%)	Ritalina® LA vs placebo	
			Razão de probabilidade (95% IC)	Valor p* (nível de significância**)
Falha no tratamento	75 (21,3)	57 (49,6)	0,3 (0,2; 0,4)	<0,0001 (0,0500)
Sucesso do tratamento	277 (78,7)	58 (50,4)		

* Valor-p de dois lados baseado na comparação entre cada grupo Ritalina® LA e placebo utilizando o modelo de regressão logística.

** Nível de significância = o nível final de dois lados de significância (alfa) para o teste seguindo o procedimento gatekeeping estendido

Pacientes que entraram no Período 3 completaram um total de 5 a 14 semanas de tratamento com Ritalina® LA nos Períodos 1 e 2. Os pacientes do grupo placebo no Período 3 não apresentaram aumento nos sinais de abstinência e rebote em comparação com pacientes que continuaram o tratamento com Ritalina® LA.

O estudo realizado em adultos não sugere diferença na eficácia ou segurança entre os subgrupos de gênero (vide "Posologia e modo de usar").

A eficácia e segurança de Ritalina® LA a longo prazo em pacientes adultos foi avaliada em um estudo de extensão aberto, de 26 semanas, com Ritalina® LA em 298 pacientes adultos com TDAH (RIT124D2302E1). Somando todos os pacientes em ambos os estudos, um total de 354 pacientes receberam Ritalina® LA continuamente por mais de 6 meses e 136 pacientes, por mais de 12 meses.

O perfil de segurança da Ritalina® LA não se alterou com a maior duração do tratamento em pacientes adultos com TDAH. O perfil de segurança observado no estudo RIT124D2302E1 foi similar ao observado no estudo RIT124D2302. Nenhuma reação adversa séria inesperada ou reações adversas foram observadas nesta extensão do estudo, e as reações adversas comumente observadas eram esperadas e impulsionadas pela atividade farmacológica.

Além disso, o tratamento com Ritalina® LA consistentemente demonstrou eficácia clínica durante o estudo, quando utilizado escalas de autoavaliação e escalas de avaliação pelo médico (ou seja, DSM-IV TDAH RS, CGI-I e CGI-S). Os resultados foram consistentemente em favor do tratamento com Ritalina® LA em todas as avaliações. Os pacientes continuaram a apresentar melhora sintomática e redução no prejuízo funcional ao longo do estudo, demonstradas pela alteração média na pontuação total DSM-IV TDAH de -7,2 pontos e a variação média na pontuação total SDS, de -4,8 pontos, quando avaliado em relação à extensão do basal. [15]

Referências Bibliográficas

- [Wilens TE & Biederman J (1992)] The stimulants. *Pediatric Psychopharmacol*;15(1):191-222
- [Spencer T, Biederman J, Wilens T et al. (1996)] Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*;35(4):409-432
- [Swanson JM, McBurnett K, Christian DL et al. (1995)] Stimulant medications and the treatment of children with ADHD. *Advance in Clinical Child Psychology*;17:265-322
- [Swanson JM, McBurnett K, Wigal T et al. (1993)] Effect of stimulant medication on children with attention deficit disorder: A "Review of reviews". *Exceptional Children*;60(2):154-162
- [Greenhill LI, Halperin JM and Abikof H (1999)] Stimulant medications. *Am J Acad Child Adolesc Psychiatry*;38(5):503-512
- [Wang R, Qin J, Liu X et al. (2003)] Clinical and sleep EEG monitoring characteristics and long-term follow-up study on narcolepsy. *Chin J Pediatr*;41(1):11-13
- [Francisco GE and Ivanhoe CB (1996)] Successful treatment of post-traumatic narcolepsy with methylphenidate. A case report. *Am J Phys Med Rehabil*;75:63-65
- [Mittler MM, Shafor R, Hajdukovich R et al. (1986)] Treatment of narcolepsy: objective studies on methylphenidate, pemoline and protriptyline. *Sleep*;9(1):260-264
- [Honda Y, Hishikawa Y and Takahashi Y (1979)] Long-term treatment of narcolepsy with methylphenidate (Ritalin®). *Current Ther Res*;26(2):288-298
- [Daly DD and Yoss RE (1956)] The treatment of narcolepsy with methyl phenylpiperidylacetate: a preliminary report. *Staff Meetings of the Mayo Clinic*;31(23):620-626
- [Yoss RE and Daly D (1959)] Treatment of narcolepsy with Ritalin. *Neurology* 171-17312. Protocol 07 (2000) A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, evaluation of the safety and efficacy of a modified-release oral dosage form of methylphenidate-HCl (Ritalin-QD) in children with ADHD. Novartis Pharmaceuticals Corp., East Hanover, USA. 08 Nov 00. (dados em arquivo)
- Ritalin LA [Clinical Overview] for adult ADHD patients. Novartis. 29-Nov-2012 (dados em arquivo)
- Ritalin LA [Summary of Clinical Efficacy] for adult ADHD patients. Novartis. 26-Nov 2012 (dados em arquivo)
- Ritalin LA. Clinical Overview of long term safety and efficacy in attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. Novartis. 20-Aug-2013 (dados em arquivo)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: psicoestimulante. Código ATC: NO6B AO4.

Mecanismo de ação/ farmacodinâmica

A Ritalina® é um composto racêmico que consiste de uma mistura 1:1 de d-metilfenidato e l-metilfenidato. A Ritalina® é um fraco estimulante do sistema nervoso central, com efeitos mais evidentes sobre as atividades mentais do que nas ações motoras. Seu mecanismo de ação no homem ainda não foi completamente elucidado, mas acredita-se que seu efeito estimulante seja devido a uma inibição da recaptação de dopamina no estriado, sem disparar a liberação de dopamina.

O mecanismo pelo qual a Ritalina® exerce seus efeitos psíquicos e comportamentais em crianças não está claramente estabelecido, nem há evidência conclusiva que demonstre como esses efeitos se relacionam com a condição do sistema nervoso central.

O l-enantiômero parece ser farmacologicamente inativo.

O efeito do tratamento com 40 mg de cloridrato de dextetilfenidato, o d-enantiômero farmacologicamente ativo de Ritalina®, no intervalo QT/QTc foi avaliado em um estudo com 75 voluntários sadios. O prolongamento máximo significativo dos intervalos QTcF foi < 5 ms, e o limite superior no intervalo de confiança de 90% foi inferior a 10 ms para todas as comparações de tempo versus o placebo. Este é inferior ao limiar de preocupação clínica e nenhuma relação de resposta à exposição foi evidente.

Farmacocinética

- Absorção

Comprimidos: após administração oral, a substância ativa (cloridrato de metilfenidato) é rápida e quase completamente absorvida. Pelo extenso metabolismo de primeira passagem, sua biodisponibilidade absoluta foi de 22±8% para o d-enantiômero e 5±3% para o l-enantiômero. A ingestão junto com alimentos não tem efeitos relevantes na absorção. Concentrações plasmáticas máximas de aproximadamente 40 nmol/L (11 ng/mL) são obtidas em média 1 a 2 horas após a administração. As concentrações plasmáticas máximas variam acentuadamente entre os pacientes. A área sob a curva de concentração plasmática (AUC) e a concentração plasmática máxima (C_{máx}) são proporcionais à dose.

Cápsulas de liberação modificada: após administração oral de Ritalina® LA (cápsulas de liberação modificada) à crianças diagnosticadas com TDAH e adultos, o metilfenidato é rapidamente absorvido e produz perfil bimodal de concentração-tempo no plasma (ou seja, dois picos distintos separados por aproximadamente 4 horas). A biodisponibilidade relativa de Ritalina® LA administrada uma vez ao dia é comparável à mesma dose total de Ritalina® ou comprimidos de metilfenidato, administrados duas vezes ao dia em crianças e em adultos. As flutuações entre o pico e a depressão das concentrações de metilfenidato no plasma são menores para Ritalina® LA administrada uma vez ao dia quando comparada com os comprimidos de Ritalina®, administrados duas vezes ao dia.

Ritalina® LA pode ser administrada com ou sem alimento. Não houve diferenças na biodisponibilidade da Ritalina® LA quando administrada com o café da manhã leve ou rico em gorduras, em comparação com a administração em jejum. Não há evidências de flutuação de dose na presença ou ausência de alimento. Para pacientes incapazes de engolir a cápsula, o conteúdo pode ser espalhado em alimentos leves, como suco de maçã, e administrado (vide "Posologia e modo de usar").

- Distribuição

No sangue, o metilfenidato e seus metabólitos são distribuídos entre o plasma (57%) e os eritrócitos (43%). A ligação com as proteínas plasmáticas é baixa (10 a 33%). O volume de distribuição foi 2,65±1,11 L/kg para d-metilfenidato e 1,80±0,91 L/kg para l-metilfenidato.

A excreção de metilfenidato no leite materno foi observada em dois casos relatados onde a dose relativa infantil calculada foi ≤ 0,2% do peso ajustado à dose materna. Eventos adversos não foram observados em crianças (de 6 meses a 11 meses de idade).

- Biotransformação/metabolismo

A biotransformação do metilfenidato pela carboxilesterase CES1A1 é rápida e extensiva. As concentrações plasmáticas máximas do principal metabólito diesterificado, o ácido alfa-fenil-2-piperidino acético (ácido ritalínico), são atingidas aproximadamente 2 horas após a administração e são 30 a 50 vezes mais altas do que as da substância inalterada. A meia-vida do ácido alfa-fenil-2-piperidino acético é cerca de duas vezes a do metilfenidato e seu clearance (depuração) sistêmico médio é de 0,17 L/h/kg. Apenas pequenas quantidades dos metabólitos hidroxilados (ex.: hidroximetilfenidato e ácido hidroxiritalínico) são detectáveis. A atividade terapêutica parece ser exercida principalmente pelo composto precursor.

- Eliminação

O metilfenidato é eliminado do plasma com meia-vida média de 2 horas. O clearance (depuração) sistêmico é 0,40±0,12 L/h/kg para d-metilfenidato e 0,73±0,28 L/h/kg para l-metilfenidato. Após a administração oral, 78 a 97% da dose administrada é excretada pela urina e 1 a 3% pelas fezes sob a forma de metabólitos, em 48 a 96 horas. Apenas pequenas quantidades (<1%) de metilfenidato inalterado aparecem na urina. A maior parte da dose é excretada na urina como ácido alfa-fenil-2-piperidino acético (60-86%).

Populações especiais

- Efeito da idade: não há diferenças aparentes na farmacocinética do metilfenidato entre crianças hiperativas e voluntários adultos sadios.

- Pacientes com insuficiência renal: dados de eliminação de pacientes com função renal normal sugerem que a excreção renal do metilfenidato inalterado dificilmente seria diminuída na presença de redução da função renal. Entretanto, a excreção renal do metabólito ácido alfa-fenil-2-piperidino acético pode ser reduzida.

Dados de segurança pré-clínicos

Toxicidade reprodutiva

- Fertilidade

O metilfenidato não alterou a fertilidade de camundongos machos ou fêmeas que foram alimentados com dietas contendo o medicamento em um estudo de 18 semanas contínuas de reprodução. O estudo foi conduzido em duas gerações de camundongos que receberam doses de até 160 mg/kg/dia de metilfenidato de forma contínua (cerca de 90 vezes maior do que a MRHD em mg/kg).

- Carcinogenicidade

Em um estudo de carcinogenicidade ao longo da vida realizado em camundongos B6C3F1, o metilfenidato causou um aumento de adenomas hepatocelulares (tumor benigno) e, somente em machos, levou a um aumento de hepatoblastomas (tumor maligno) em doses diárias de aproximadamente 60 mg/kg/dia, cerca de 35 vezes maior do que a dose máxima recomendada a humanos (MRHD) em mg/kg. Hepatoblastoma é um tipo de tumor maligno relativamente raro em roedor. Não houve um aumento generalizado no número de tumores hepáticos malignos. A cepa de camundongo utilizada é particularmente sensível ao desenvolvimento de tumores hepáticos. Pensa-se que os hepatoblastomas podem ser devido a mecanismos não genotóxicos, tais como aumento na proliferação de células hepáticas. Isto é consistente com o aumento do peso do fígado observado neste estudo de carcinogenicidade em ratos.

O metilfenidato não causou qualquer aumento de tumores durante o estudo F344 de carcinogenicidade realizado em ratos; a dose mais elevada utilizada foi de aproximadamente 45 mg/kg/dia (cerca de 26 vezes maior do que a MRHD em mg/kg).

- Genotoxicidade

Em um estudo com metilfenidato in vitro com uma cultura de células ovarianas de hamsters Chinês observou-se um aumento nas aberrações cromossômicas e na troca das cromátides-irmãs. No entanto, não se observou efeito de genotoxicidade em vários outros estudos, incluindo efeitos mutagênicos em três testes in vitro (teste de mutação reversa de Ames, teste de mutação progressiva de linfomas de camundongos, teste de aberração cromossômica de linfócitos humanos) e não houve evidência de efeitos clastogênicos ou aneugênicos em dois estudos in vivo de micronúcleo da medula óssea de camundongo, com doses superiores a 250 mg/kg. Foram usados em um destes estudos ratos B6C3F1 da mesma cepa que apresentou tumores hepáticos no bioensaio de câncer. Além disso, não houve potencial genotóxico como avaliado pela medição de mutações cII no fígado e nos micronúcleos em reticulócitos periféricos em ratos Big Blue, de micronúcleos em reticulócitos sanguíneo periférico, mutações HPRT e aberrações cromossômicas em linfócitos sanguíneos periféricos de macacos rhesus, mutações no locus pig-A em ratos adolescentes, frequência de reticulócitos de micronúcleos no sangue e danos no DNA nas células do sangue, cérebro e fígado de ratos machos adultos tratados durante 28 dias consecutivos, e através da medição de micronúcleos em eritrócitos sanguíneos periféricos de ratos.

- Toxicidade juvenil

Em um estudo convencional conduzido em ratos jovens, o metilfenidato foi administrado por via oral em doses de até 100 mg/kg/dia durante 9 semanas, começando no início do período pós-natal (dia 7 após o nascimento) e continuando até a maturidade sexual (semana 10 pós-natal). Quando os animais foram testados quando adultos (13-14 semanas pós-natal), foi observada uma diminuição da atividade locomotora espontânea em machos e fêmeas tratados previamente com 50 mg/kg/dia ou mais, e um déficit na aquisição de uma tarefa de aprendizagem específica foi observado em fêmeas expostas a uma dose mais elevada de 100 mg/kg/dia (cerca de 58 vezes maior que a MRHD em mg/Kg). A relevância clínica destas descobertas é desconhecida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Ritalina® é contraindicada para pacientes com:

- Hipersensibilidade ao metilfenidato ou a qualquer excipiente;
- Ansiedade, tensão;
- Agitação;
- Hipertireoidismo;
- Distúrbios cardiovasculares pré-existentes incluindo hipertensão grave, angina, doença arterial oclusiva, insuficiência cardíaca, doença cardíaca congênita hemodinamicamente significativa, cardiomiopatias, infarto do miocárdio, arritmias que potencialmente ameaçam a vida e canalopatias (distúrbios causados por disfunção dos canais iônicos);

- Durante tratamento com inibidores de monoamino oxidase (MAO), ou dentro de no mínimo 2 semanas de descontinuação do tratamento, devido ao risco de crises hipertensivas (vide “Interações medicamentosas”);
- Glaucoma;
- Feocromocitoma;
- Diagnóstico ou história familiar de síndrome de Tourette.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

O tratamento com Ritalina® não é indicado em todos os casos de TDAH e deve ser considerado somente após levantamento detalhado da história e avaliação do paciente. A decisão de prescrever Ritalina® deve depender da determinação da gravidade dos sintomas e, em pacientes pediátricos, de sua adequação à idade da criança, não considerando somente a presença de uma ou mais características anormais de comportamento. Onde estes sintomas estiverem associados a reações de estresse agudo, o tratamento com Ritalina® usualmente não é indicado.

Cardiovascular

- **Anormalidades cardíacas estruturais pré-existentes ou outros problemas cardíacos graves:** morte súbita foi relatada associada ao uso de estimulantes do sistema nervoso central em doses usuais em pacientes com anormalidades estruturais cardíacas ou outros problemas graves. Uma relação causal com medicamentos estimulantes não foi estabelecida, uma vez que algumas dessas condições por si só podem levar a um maior risco de morte súbita. Estimulantes, incluindo Ritalina® geralmente não devem ser usados em pacientes com anormalidades estruturais cardíacas conhecidas ou outros distúrbios cardíacos graves que possam elevar o risco de morte súbita devido aos efeitos simpatomiméticos de um fármaco estimulante. Antes de iniciar o tratamento com Ritalina®, os pacientes devem ser avaliados quanto aos distúrbios cardiovasculares pré-existentes e ao histórico familiar de morte súbita e arritmias ventriculares (vide “Posologia e modo de usar”).

- **Condições cardiovasculares:** a Ritalina® é contraindicada em pacientes com hipertensão grave. A Ritalina® aumenta o batimento cardíaco e a pressão sanguínea sistólica e diastólica. Portanto, requer-se cautela no tratamento de pacientes cujas condições médicas submetidas possam estar conciliadas com o aumento da pressão sanguínea ou batimento cardíaco, por exemplo, aqueles com hipertensão pré-existente. Distúrbios cardiovasculares graves são contraindicados (vide “Contraindicações”). A pressão sanguínea deve ser monitorada em intervalos apropriados em todos os pacientes que recebem Ritalina®, especialmente aqueles com hipertensão. Pacientes que desenvolverem sintomas sugestivos de doença cardíaca durante o tratamento com Ritalina® devem ser submetidos a uma avaliação cardíaca imediata.

- **Abuso e eventos cardiovasculares:** o abuso de estimulantes do sistema nervoso central, incluindo Ritalina®, pode estar associado com morte súbita e outros eventos adversos cardiovasculares sérios.

Cerebrovascular

- **Condições cerebrovasculares:** pacientes com anormalidades no sistema nervoso central (SNC) pré-existentes, por exemplo, aneurisma cerebral e/ou outras anormalidades vasculares como vasculite ou acidente vascular cerebral pré-existente, não devem ser tratados com Ritalina®. Pacientes com fatores de risco adicionais (histórico de doença cardiovascular, uso concomitante de medicamentos que elevam a pressão sanguínea) devem ser avaliados regularmente em relação aos sinais e sintomas neurológicos/psiquiátricos após o início do tratamento com Ritalina® (vide acima, parágrafo sobre “Condições cardiovasculares”, e o item “Interações medicamentosas”).

Psiquiátrico

Comorbidade de distúrbios psiquiátricos em TDAH é comum e deve ser considerada na prescrição de estimulantes. Antes de iniciar o tratamento com Ritalina®, os pacientes devem ser avaliados quanto aos distúrbios psiquiátricos pré-existentes e ao histórico familiar de distúrbios psiquiátricos (vide “Posologia e modo de usar”).

O tratamento do TDAH com estimulantes, incluindo Ritalina®, não deve ser iniciado em pacientes com psicose agudas, mania aguda ou tendência suicida aguda. Estas condições agudas devem ser tratadas e controladas antes de se considerar o tratamento para TDAH.

Em casos de sintomas psiquiátricos emergentes ou exacerbação dos sintomas psiquiátricos pré-existentes, Ritalina® não deve ser administrada ao paciente a menos que o benefício supere o potencial de risco.

- **Sintomas psicóticos:** sintomas psicóticos, incluindo alucinações visuais e táteis ou mania foram relatados em pacientes que receberam doses usuais prescritas de estimulantes, incluindo Ritalina® (vide “Reações adversas”). Os médicos devem considerar a descontinuação do tratamento.

- **Comportamento agressivo:** agressividade emergente ou uma exacerbação da agressividade normal foram relatadas durante a terapia com estimulantes, incluindo a Ritalina®. Entretanto, pacientes com TDAH podem apresentar agressividade como parte da sua condição médica. Portanto, é difícil avaliar a associação causal com o tratamento. Os médicos devem avaliar a necessidade do ajuste da posologia de tratamento em pacientes que apresentam estas mudanças

comportamentais, tendo em mente que titulações de dose para cima ou para baixo podem ser apropriadas. A interrupção do tratamento pode ser considerada.

- **Tendência suicida:** pacientes com ideia e comportamento suicida emergente durante o tratamento para TDAH devem ser avaliados imediatamente por seus médicos. O médico deve iniciar o tratamento apropriado da condição psiquiátrica básica e considerar a possibilidade da mudança do esquema de tratamento de TDAH.

- **Tiques:** a Ritalina® está associada ao aparecimento ou exacerbação de tiques motores ou verbais. A piora da síndrome de Tourette também foi relatada (vide "Reações adversas"). Antes do uso de metilfenidato para tratamento da TDAH, deve-se observar o histórico familiar e realizar uma avaliação clínica dos tiques ou síndrome de Tourette em pacientes. A Ritalina® é contraindicada em caso de diagnóstico ou história familiar de síndrome de Tourette (vide "Contraindicações"). Os pacientes devem ser regularmente monitorados em caso de emergência ou piora dos tiques durante o tratamento com Ritalina®.

- **Síndrome Serotoninérgica :** foi relatada síndrome serotoninérgica quando o metilfenidato foi coadministrado com fármacos serotoninérgicos, tais como inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e inibidores da recaptção da serotonina-norepinefrina (IRSNs). O uso concomitante de metilfenidato e fármacos serotoninérgicos não é recomendado, uma vez que pode levar ao desenvolvimento de síndrome serotoninérgica. Os sintomas da síndrome serotoninérgica podem incluir alterações do estado mental (por exemplo, agitação, alucinações, delírium e coma), instabilidade autonômica (por exemplo, taquicardia, pressão sanguínea lábil, tontura, diaforese, rubor, hipertermia), sintomas neuromusculares (por exemplo, tremores, rigidez, mioclonia, hiperreflexia, incoordenação), convulsões e/ou sintomas gastrointestinais (por exemplo, náuseas, vômitos e diarreias). O reconhecimento imediato destes sintomas é importante para que o tratamento com metilfenidato e fármacos serotoninérgicos possa ser imediatamente descontinuado e instituído um tratamento adequado (vide "Interações Medicamentosas").

Priapismo

Foram notificadas ereções prolongadas e dolorosas, que por vezes requerem intervenções cirúrgicas, com medicamentos contendo metilfenidato tanto em pacientes adultos como pediátricos. O priapismo se desenvolveu geralmente após algum tempo sob a droga, geralmente subsequentes a um aumento de dose. O priapismo também foi relatado durante um período de retirada de dose (férias medicamentosas ou durante descontinuação). Pacientes que desenvolvem ereções anormais ou frequentes e dolorosas, devem procurar atendimento médico imediato.

Retardo do crescimento

Tem sido relatada uma moderada redução no ganho de peso e um leve retardo no crescimento com o uso prolongado de estimulantes, incluindo Ritalina®, em crianças (vide "Reações adversas"). O crescimento deve ser monitorado de acordo com a necessidade clínica durante o tratamento com Ritalina® e pacientes que não estão crescendo, ganhando altura ou peso como o esperado, podem ter a necessidade de interrupção do tratamento.

Convulsões

Ritalina® deve ser usada com cautela em pacientes com epilepsia, já que a experiência clínica tem demonstrado que o medicamento pode causar um leve aumento na frequência das crises, em alguns destes pacientes. Se a frequência das crises aumentar, Ritalina® deve ser descontinuada.

Abuso do medicamento e dependência

O abuso crônico de Ritalina® pode conduzir à tolerância acentuada e dependência psicológica em graus variados de comportamentos anormais. Episódios de psicose franca podem ocorrer, especialmente com o abuso por via parenteral. Os dados clínicos indicam que as crianças que receberam Ritalina® não possuem maior probabilidade de dependência de medicamentos em relação aos adolescentes ou adultos.

Recomenda-se cautela em pacientes emocionalmente instáveis, tais como aqueles com história de dependência à drogas ou alcoolismo, pois eles podem aumentar a dose por iniciativa própria.

Descontinuação

É necessária supervisão cuidadosa durante a retirada do fármaco, uma vez que isso pode precipitar depressão, assim como consequências de hiperatividade crônica. O acompanhamento a longo prazo pode ser necessário em alguns pacientes.

Efeitos hematológicos

Os dados de segurança e eficácia a longo prazo da Ritalina® não são completamente conhecidos. Consequentemente, os pacientes que necessitam de terapia a longo prazo devem ser cuidadosamente monitorados e submetidos, periodicamente, à contagem completa e diferencial de células sanguíneas e de plaquetas. No caso de distúrbios hematológicos, deve-se considerar uma intervenção médica apropriada (vide "Reações adversas").

Pacientes pediátricos (abaixo de 6 anos)

A Ritalina® não deve ser utilizada em crianças com menos de 6 anos de idade, uma vez que a segurança e a eficácia nessa faixa etária não foram estabelecidas.

Atenção diabéticos: Ritalina® LA contém açúcar.

Gravidez, lactação, homens e mulheres com potencial reprodutivo**Gravidez****Sumário de risco**

Não existe experiência suficiente com o uso de metilfenidato em mulheres grávidas. Ritalina® não deve ser administrada a gestantes, a menos que o benefício potencial supere o risco ao feto. O metilfenidato é potencialmente teratogênico em coelhos.

Este medicamento pertence à categoria C de risco na gravidez.

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

Dados em animais

O metilfenidato é considerado possivelmente teratogênico em coelhos. Espinha bífida com má rotação nos membros posteriores foi observada em duas diferentes ninhadas em que foi administrada dose de 200 mg/kg/dia. A exposição (AUC) nesta dose foi aproximadamente 5,1 vezes maior do que a exposição extrapolada da dose máxima recomendada humana (MRHD). Em exposição a uma dose inferior seguinte, de 0,7 vezes a exposição extrapolada da MRHD, não foi encontrada espinha bífida. Um segundo estudo foi conduzido com uma dose alta de 300 mg/kg, o qual foi considerado maternamente tóxico. Nenhuma espinha bífida foi verificada em 12 ninhadas (92 fetos) sobreviventes. A exposição (AUC) a 300 mg/kg foi de 7,5 vezes a exposição extrapolada na MRHD.

O metilfenidato não é teratogênico em ratos. Toxicidade no desenvolvimento fetal foi observada em uma dose alta de 75 mg/kg (20,9 vezes maior que a exposição (AUC) na MRHD) e consistiu de um aumento em instância de fetos com ossificação retardada do crânio e do hioide tão bem quanto de fetos com a costela supernumerária curta.

Quando o metilfenidato foi administrado em ratos durante a gravidez e lactação, em doses de até 45 mg/kg/dia (cerca de 26 vezes maior do que a MRHD em mg/kg), o ganho de peso corporal da prole foi diminuído com a dose mais elevada, mas não foram observados outros efeitos sobre o desenvolvimento pós-natal.

Lactação**Sumário de risco**

Relatos de casos demonstraram que o metilfenidato foi distribuído no leite materno atingindo uma razão leite/plasma de aproximadamente 2,5 (vide “Características farmacológicas”).

Uma decisão deve ser tomada a respeito da interrupção da amamentação ou do tratamento com Ritalina®, levando em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

Homens e mulheres com potencial reprodutivo

Não existem dados para apoiar as recomendações especiais para mulheres com potencial para engravidar.

Infertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito do metilfenidato na fertilidade em humanos. O metilfenidato não alterou a fertilidade em camundongos machos ou fêmeas (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

A Ritalina® pode causar tontura, sonolência, visão embaçada, alucinações ou outros efeitos adversos do SNC (vide “Reações adversas”). Os pacientes que apresentarem esses efeitos devem evitar dirigir, operar máquinas ou envolver-se em outras atividades de risco.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**Interações farmacodinâmicas****- Medicamentos anti-hipertensivos**

A Ritalina® pode diminuir a efetividade do medicamento utilizado para o tratamento da hipertensão.

- Uso com medicamentos que elevam a pressão sanguínea

A Ritalina® deve ser utilizada com cautela em pacientes tratados com medicamentos que aumentam a pressão sanguínea (vide “Advertências e precauções - Condições cerebrovasculares”).

Devido à possibilidade de crises hipertensivas, a Ritalina® é contraindicada em pacientes tratados (atualmente ou que já fazem uso há 2 semanas) com inibidores da MAO (vide “Contraindicações”).

- Uso com álcool

O álcool pode exacerbar os efeitos adversos de fármacos psicoativos no SNC, inclusive de Ritalina®. É, portanto, recomendável que os pacientes abstenham-se de álcool durante o tratamento.

- Uso com anestésicos

Há o risco de aumento repentino na pressão sanguínea e frequência cardíaca durante cirurgias. Se uma cirurgia está planejada, Ritalina® não deve ser tomada no dia da cirurgia.

- Uso com agonistas alfa-2 de ação central (ex.: clonidina)

Eventos adversos sérios incluindo morte súbita foram relatados no uso concomitante com clonidina, apesar de não haver relações causais estabelecidas com a combinação.

- Uso com medicamentos dopaminérgicos

Como um inibidor da recaptação da dopamina, a Ritalina® pode estar associada com interações farmacodinâmicas quando coadministrada com agonistas dopaminérgicos diretos e indiretos (incluindo DOPA e antidepressivos tricíclicos) assim como os antagonistas dopaminérgicos (antipsicóticos, por ex.: haloperidol). A coadministração de Ritalina® com antipsicóticos não é recomendada devido ao mecanismo de ação contrário. **- Uso de fármacos serotoninérgicos**

O uso concomitante de metilfenidato e fármacos serotoninérgicos não é recomendado, uma vez que pode levar ao desenvolvimento da síndrome serotoninérgica (vide "Advertências e Precauções"). Foi demonstrado que metilfenidato aumenta a serotonina e norepinefrina extracelular e aparenta ter um fraco potencial de ligação em transportadores de serotonina.

Interações farmacocinéticas

A Ritalina® não é metabolizada pelo citocromo P450 em extensão clinicamente relevante. Não se espera que indutores ou inibidores do citocromo P450 tenham qualquer impacto importante na farmacocinética da Ritalina®. Inversamente, o d- e l-enantiômeros do metilfenidato na Ritalina® não inibem de forma relevante o citocromo P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A.

A coadministração de Ritalina® não aumenta a concentração plasmática do substrato da desipramina CYP2D6.

Estudos de caso sugerem um potencial de interação de Ritalina® com anticoagulantes cumarínicos, alguns anticonvulsivantes (ex.: fenobarbital, fenitoína, primidona), fenilbutazona e antidepressivos tricíclicos, mas as interações farmacocinéticas não foram confirmadas quando maiores quantidades de amostras foram analisadas. Pode ser necessária a redução da dose desses medicamentos.

Uma interação com o anticoagulante etilbiscoumacetato em 4 pacientes não foi confirmada em um estudo subsequente com uma amostra maior (n=12).

Não foram realizados outros estudos de interações específicas medicamento-medicamento com Ritalina® in vivo.

Testes laboratoriais/fármacos

O metilfenidato pode induzir a resultados falso-positivos de testes laboratoriais para anfetaminas, particularmente com testes de imunoensaio por triagem.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Ritalina®: os comprimidos devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). O prazo de validade é de 12 meses a partir da data de fabricação.

Ritalina® LA: as cápsulas devem ser conservadas em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da umidade. O prazo de validade é de 15 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:

Ritalina: comprimido branco, redondo, plano.

Ritalina® LA 10 mg: cápsula gelatinosa dura, tampa marrom opaca e corpo branco.

Ritalina® LA 20 mg: cápsula gelatinosa dura, branca opaca.

Ritalina® LA 30 mg: cápsula gelatinosa dura, amarela opaca.

Ritalina® LA 40 mg: cápsula gelatinosa dura, marrom opaca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração

- Recomendações gerais

Comprimidos: podem ser tomados com ou sem alimentos (vide “Características farmacológicas”).

Cápsulas de liberação modificada e/ou seu conteúdo não devem ser triturados, mastigados ou divididos. As cápsulas de Ritalina® LA podem ser administradas com ou sem alimento. Elas podem ser engolidas inteiras ou alternativamente, podem ser administradas espalhando o seu conteúdo sobre uma pequena quantidade de alimento (vide as instruções específicas abaixo).

- Administração das cápsulas de Ritalina® LA espalhando o seu conteúdo sobre o alimento

As cápsulas podem ser cuidadosamente abertas e o seu conteúdo espalhado sobre um alimento leve (por exemplo, suco de maçã). O alimento não deve estar quente, pois isso pode afetar a propriedade de liberação controlada da formulação. A mistura do medicamento com o alimento deve ser consumida imediata e totalmente. O medicamento e o alimento não devem ser guardados para consumo futuro.

Ritalina® LA, administrada como dose única, permite uma exposição total (AUC) de metilfenidato comparável à mesma dose total de Ritalina® (comprimidos) administrada 2 vezes ao dia.

Posologia

A dose de Ritalina® deve ser individualizada de acordo com as necessidades e respostas clínicas dos pacientes.

No tratamento do TDAH, procura-se adaptar a administração do medicamento aos períodos de maiores dificuldades escolares, comportamentais ou sociais para o paciente.

A Ritalina® deve ser iniciada com doses menores, com incrementos em intervalos semanais.

Doses diárias acima de 60 mg não são recomendadas para o tratamento da narcolepsia ou do TDAH em crianças.

Doses diárias acima de 80 mg não são recomendadas para o tratamento de TDAH em adultos.

Se não for observada melhora dos sintomas posterior à titulação da dose após o período de um mês, o medicamento deve ser descontinuado.

Se os sintomas se agravarem ou ocorrerem outras reações adversas, a dosagem deverá ser reduzida ou, se necessário, pode-se descontinuar o medicamento.

Se o efeito do medicamento se dissipar muito cedo ao cair da noite, poderá ocorrer um retorno dos distúrbios comportamentais e/ou dificuldade para dormir. Uma pequena dose do comprimido de Ritalina®, ao anoitecer, poderá ajudar a resolver o problema.

- Avaliação pré-tratamento

Antes de iniciar o tratamento com Ritalina®, os pacientes devem ser avaliados quanto aos distúrbios cardiovasculares e psiquiátricos pré-existent e ao histórico familiar de morte súbita, arritmias ventriculares e distúrbios psiquiátricos.

Peso e altura também devem ser medidos antes de iniciar o tratamento e documentados em um gráfico de crescimento (vide “Contraindicações” e “Advertências e precauções”).

- Avaliação periódica do tratamento de TDAH

O tratamento medicamentoso não precisa ser indefinido. O médico deve periodicamente reavaliar o tratamento em períodos sem a medicação para avaliar o funcionamento do paciente sem a farmacoterapia. A melhora pode ser mantida, quando o fármaco é descontinuado temporária ou permanentemente.

Quando usado em crianças com TDAH, o tratamento pode, geralmente, ser descontinuado durante ou após a puberdade.

TDAH:

- Crianças e adolescentes (6 anos de idade ou acima):

Comprimidos: iniciar com 5 mg, 1 ou 2 vezes ao dia (por ex.: no café da manhã e no almoço), com incrementos semanais de 5 a 10 mg. A dosagem diária total deve ser administrada em doses divididas.

Cápsulas de liberação modificada: é destinada à administração oral, uma vez ao dia, pela manhã. A dose inicial de Ritalina® LA recomendada é de 20 mg. Quando, a critério médico, uma dose inicial menor está indicada, os pacientes podem iniciar o tratamento com Ritalina® LA 10 mg.

Uma dose diária máxima de 60 mg não deve ser excedida.

- Adultos

Ritalina® LA deve ser administrada uma vez ao dia.

Pacientes que ainda não fazem tratamento com metilfenidato: a dose inicial recomendada de Ritalina® LA é de 20 mg uma vez ao dia.

Pacientes que já fazem tratamento com metilfenidato: o tratamento pode ser continuado com a mesma dose diária. Se o paciente foi previamente tratado com uma formulação de liberação imediata, uma conversão a uma dose recomendada adequada de Ritalina® LA deve ser feita.

Uma dose diária máxima de 80 mg não deve ser excedida.

Não é recomendada nenhuma diferença na dosagem entre pacientes adultos do sexo feminino e masculino (vide “Resultados de eficácia”).

Transferência de pacientes para o tratamento com Ritalina® LA

A dose recomendada de Ritalina® LA deve ser igual à dose diária total da formulação de liberação imediata, não excedendo uma dose total de 60 mg em crianças e 80 mg em adultos. Um exemplo para pacientes em tratamento com uma formulação de liberação imediata de metilfenidato é apresentado abaixo:

Tabela 4: Dose diária recomendada ao transferir pacientes para o tratamento com Ritalina® LA

Dose de metilfenidato anterior	Dose recomendada de Ritalina® LA
5 mg de metilfenidato duas vezes ao dia	10 mg uma vez ao dia
10 mg de metilfenidato duas vezes ao dia	20 mg uma vez ao dia
15 mg de metilfenidato duas vezes ao dia	30 mg uma vez ao dia
20 mg de metilfenidato duas vezes ao dia	40 mg uma vez ao dia

Para outros regimes posológicos de metilfenidato, o julgamento clínico deve ser utilizado quando se seleciona a dose inicial. A dosagem de Ritalina® LA pode ser ajustada em intervalos semanais com incrementos de 10 mg para crianças e 20 mg para adultos. Não se recomenda uma dose diária superior a 60 mg em crianças e 80 mg em adultos.

Narcolepsia:

Apenas a Ritalina® é aprovada no tratamento da narcolepsia em adultos.

A dose média diária é de 20 a 30 mg, administrada em 2 a 3 doses divididas.

Alguns pacientes podem necessitar de 40 a 60 mg diários, enquanto para outros, 10 a 15 mg diários serão adequados.

Em pacientes com dificuldade para dormir, se a medicação for administrada ao final do dia, devem tomar a última dose antes das 18 horas.

Uma dose diária máxima de 60 mg não deve ser excedida.

Populações especiais

- Insuficiência renal

Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência renal (vide “Características farmacológicas”).

- Insuficiência hepática

Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência hepática (vide “Características farmacológicas”).

- Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

Não foram realizados estudos em pacientes com mais de 60 anos de idade (vide “Características farmacológicas”).

Ritalina® (comprimidos): este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Ritalina® LA (cápsulas de liberação modificada): este medicamento não deve ser aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O nervosismo e a insônia são reações adversas muito comuns que ocorrem no início do tratamento com Ritalina®, mas podem usualmente ser controladas pela redução da dose e/ou pela omissão da dose da tarde ou da noite.

A diminuição de apetite é também muito comum, mas geralmente transitória. Dor abdominal, náusea e vômito são comuns a muito comuns, ocorrendo usualmente no início do tratamento e podem ser aliviadas pela alimentação concomitante.

Tabulação das reações adversas

As reações adversas (Tabela 5) estão classificadas pelo sistema de classe de órgão MedDRA. Dentro de cada sistema de classe de órgão as reações adversas estão relacionadas pela frequência, iniciando-se pelas mais frequentes. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente de cada reação adversa está baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comuns $\geq 1/10$; comuns $\geq 1/100$ a $< 1/10$; incomuns $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; raras $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$; muito raras $< 1/10000$.

Tabela 5 - Reações adversas relatadas com o uso de Ritalina® em estudos clínicos, relatos espontâneos e na literatura

Infeções e infestações	
Muito comum	Nasofaringite*.
Distúrbios do sangue e sistema linfático	
Muito raras	Leucopenia, trombocitopenia, anemia.
Distúrbios do sistema imunológico	
Muito raras	Reações de hipersensibilidade, incluindo angioedema e anafilaxia.
Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Muito comum	Diminuição do apetite**.
Rara	Redução moderada do ganho de peso durante uso prolongado em crianças.
Distúrbios psiquiátricos	
Muito comuns	Nervosismo, insônia.
Comuns	Ansiedade*, inquietação*, distúrbio do sono*; agitação*.
Muito raras	Hiperatividade, psicose (algumas vezes com alucinações visuais e táteis), humor depressivo transitório.
Distúrbios do sistema nervoso	
Comuns	Discinesia, tremor*, cefaleia, sonolência, tontura.
Muito raras	Convulsões, movimentos coreoatetoides, tiques ou exacerbação de tiques pré-existentes e síndrome de Tourette, distúrbios cerebrovasculares incluindo vasculite, hemorragias cerebrais e acidentes cerebrovasculares.
Distúrbios visuais	
Raras	Dificuldades de acomodação da visão e visão embaçada.
Distúrbios cardíacos	
Comuns	Taquicardia, palpitação, arritmias, alterações da pressão arterial e do ritmo cardíaco (geralmente aumentado).
Rara	Angina pectoris.
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Comum	Tosse*.
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comuns	Náusea**, boca seca**.
Comuns	Dor abdominal, vômito, dispepsia*, dor de dente*.
Distúrbios hepatobiliares	
Muito raras	Função hepática anormal, estendendo-se desde um aumento de transaminase até um coma hepático.
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	
Comuns	Rash (erupção cutânea), prurido, urticária, febre, queda de cabelo, hiperidrose*.
Muito raras	Púrpura trombocitopênica, dermatite esfoliativa e eritema multiforme.
Distúrbios dos tecidos musculoesquelético e conjuntivo	
Comum	Artralgia.
Muito raras	Cãimbras musculares.
Distúrbios gerais e reações no local da administração	
Comum	Sentir-se nervoso*.
Rara	Leve retardamento do crescimento durante o uso prolongado em crianças.
Laboratorial	
Comum	Diminuição do peso*.

*Reações adversas relatadas em estudos clínicos realizados com Ritalina® LA em pacientes adultos para o tratamento para TDAH.

**A frequência relatada das reações adversas foi baseada na frequência observada em estudos clínicos em pacientes adultos para o tratamento de TDAH que foi maior do que relatado anteriormente em crianças.

Há relatos muito raros de síndrome neuroléptica maligna (SNM) fracamente documentada. Na maioria destes relatos, os pacientes estavam também recebendo outros medicamentos. O papel da Ritalina® nestes casos é incerto.

Reações adversas a partir de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida)

As seguintes reações adversas foram derivadas da experiência pós-comercialização com Ritalina® através de relatos de casos espontâneos e casos publicados na literatura. Uma vez que estas reações são voluntariamente relatadas a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar de uma forma confiável a sua frequência, que é, portanto, classificada como desconhecida. As reações adversas ao medicamento são listadas de acordo com o sistema de classe de

órgão no MedDRA. Dentro de cada sistema de classe de órgão, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 6 – Reações adversas a partir de relatos espontâneos e literatura (frequência desconhecida)

Distúrbios do sistema reprodutor e mama Priapismo

Reações adversas adicionais relatadas com outros produtos contendo metilfenidato

A lista abaixo mostra reações adversas não listadas para Ritalina® (vide Tabela 5) que foram relatadas com outros produtos contendo metilfenidato, baseado em dados de estudos clínicos e relatos espontâneos na pós-comercialização:

Distúrbios hematológicos e linfáticos: pancitopenia.

Distúrbios do sistema imunológico: reações de hipersensibilidade como edema auricular.

Distúrbios psiquiátricos: irritabilidade, agressividade, instabilidade emocional, comportamento ou pensamento anormais, raiva, ideia ou tentativa de suicídio (incluindo suicídio), humor alterado, flutuações do humor, hipervigilância, mania, desorientação, distúrbios da libido, apatia, comportamentos repetitivos, perda de foco, estado de confusão, dependência, casos de abuso e dependência foram descritos, mais frequentemente com formulações de liberação imediata.

Distúrbios do sistema nervoso: deficit neurológico isquêmico reversível, enxaqueca.

Distúrbios visuais: diplopia, midríase, distúrbios visuais.

Distúrbios cardíacos: parada cardíaca, infarto do miocárdio.

Distúrbios vasculares: extremidades frias, fenômeno de Raynaud.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: dor faringolaríngea, dispneia.

Distúrbios gastrointestinais: diarreia, constipação.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: edema angioneurótico, eritema, eritema fixo.

Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e dos ossos: mialgia, contração muscular esporádica.

Distúrbios renais e urinários: hematúria.

Distúrbios do sistema reprodutivo e mamário: ginecomastia.

Distúrbios gerais e condições do local de administração: dor no peito, fadiga, morte cardíaca súbita.

Laboratoriais: sopro cardíaco.

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

Os sinais e sintomas de superdose aguda, causada principalmente pela superestimulação do sistema nervoso central e simpático, podem incluir: vômitos, agitação, tremores, hiperreflexia, espasmos musculares, convulsões (possivelmente seguidas por coma), euforia, confusão, alucinações, delírio, sudorese, rubor, cefaleia, hipertermia, taquicardia, palpitação, arritmias cardíacas, hipertensão, midríase, secura das membranas mucosas e rabdomiólise.

Procedimento

Nos casos de superdose, os médicos devem se lembrar de que a segunda liberação de metilfenidato da Ritalina® LA (cápsulas de liberação modificada de cloridrato de metilfenidato) ocorre aproximadamente quatro horas depois da administração.

O procedimento no tratamento consiste na aplicação de medidas de suporte e o tratamento sintomático dos eventos de risco à vida, por ex.: crises hipertensivas, arritmias cardíacas, convulsões. Para a orientação mais atual do tratamento dos sintomas da superdose, o responsável deve consultar um Centro de Controle de Intoxicações certificado ou publicação toxicológica atualizada.

Medidas de suporte incluem prevenir o paciente contra a autoagressão e protegê-lo dos estímulos externos, que poderiam aumentar a hiperestimulação já presente. Se a superdose for oral e o paciente estiver consciente, o conteúdo gástrico deve ser esvaziado por indução de vômito, seguido da administração de carvão ativado. Lavagem gástrica com proteção do canal de ventilação é necessária em pacientes hiperativos ou inconscientes, ou aqueles com a respiração debilitada. Deve ser ministrado cuidado intensivo para manter adequadas a circulação e as trocas respiratórias; procedimentos de resfriamento externo podem ser necessários para reduzir a hipertermia.

Não foi estabelecida a eficácia da diálise peritoneal ou da hemodiálise para se tratar a superdose de Ritalina®. A experiência clínica com superdose aguda é limitada. Os pacientes que receberam doses mais elevadas do que as

recomendadas devem ser cuidadosamente monitorados. Em caso de superdose levando à hipocalcemia clinicamente significativa, a reversão pode ser alcançada com a administração oral de suplementos de cálcio e/ou de uma infusão de gluconato de cálcio.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0068.0080

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Registrado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Ritalina® (comprimidos)

Fabricado por:

Anovis Industrial Farmacêutica Ltda., Taboão da Serra, SP

Ritalina® LA (cápsulas de liberação modificada)

Fabricado por: Recro Gainesville, LLC - Gainesville - EUA

Embalado por: Packaging Coordinators Inc. - Philadelphia - EUA

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA.



CDS 17.07.17
2017-PSB/GLC-0880-s
VPS8

011441

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/12/2013	1051138/13-5	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	13/12/2013	1051138/13-5	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	13/12/2013	NA	VP1	- 10 MG COM CT BL AL AL X 20 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60
							NA	VP1	- 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
							NA	VPS1	- 10 MG COM CT BL AL AL X 20 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60 - 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30

RITALINA®/Comprimidos/10 mg
RITALINA® LA/Cápsulas/10, 20, 30 ou 40 mg

06/02/2014	0095479/14-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/02/2014	0095479/14-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/02/2014	<ul style="list-style-type: none"> - Para que este medicamento é indicado? - Como este medicamento funciona? - Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? 	VP2	<ul style="list-style-type: none"> - 10 MG COM CT BL AL AL X 20 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60
06/02/2014	0095479/14-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/02/2014	0095479/14-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/02/2014	<ul style="list-style-type: none"> - Para que este medicamento é indicado? - Como este medicamento funciona? - Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? 	VP2	<ul style="list-style-type: none"> - 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30

RITALINA®/Comprimidos/10 mg
RITALINA® LA/Cápsulas/10, 20, 30 ou 40 mg

							<ul style="list-style-type: none"> - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Contraindicações - Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar - Reações adversas 	VPS2	<ul style="list-style-type: none"> - 10 MG COM CT BL AL AL X 20 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60 - 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
13/02/2014	0162476/14-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	13/02/2014	0162476/14-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	13/02/2014	Dizeres Legais	VP3	<ul style="list-style-type: none"> - 10 MG COM CT BL AL AL X 20 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60
							Dizeres Legais	VP3	<ul style="list-style-type: none"> - 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
							Dizeres Legais	VPS3	<ul style="list-style-type: none"> - 10 MG COM CT BL AL AL X 20 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60 - 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30

RITALINA®/Comprimidos/10 mg
RITALINA® LA/Cápsulas/10, 20, 30 ou 40 mg

08/10/2014	0901190/1 4-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/10/2014	0897757/ 14-7	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de Local de Embalagem Primária	02/10/2014	Dizeres Legais	VP4	- 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
							Dizeres Legais	VPS4	- 10 MG COM CT BL AL AL X 20 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60 - 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
16/01/2015	0042535/1 5-4	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	14/11/2014	1038556/ 14-8	Alteração Local Fab. Medicamento Lib. Convencional c/ prazo análise.	22/12/2014	Dizeres Legais	VP4	- 10 MG COM CT BL AL AL X 20 - 10 MG COM CT BL AL AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60
							Dizeres Legais	VPS5	- 10 MG COM CT BL AL AL X 20 - 10 MG COM CT BL AL AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60 - 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30

RITALINA®/Comprimidos/10 mg

RITALINA® LA/Cápsulas/10, 20, 30 ou 40 mg

22/07/2015	0647222/1 5-2	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	22/07/2015	0647222/ 15-2	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	22/07/2015	- Apresentações	VP5	- 10 MG COM CT BL AL AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60
22/07/2015	0647222/1 5-2	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	25/06/2015	0564862/ 15-9	MEDICAMENTOS - Alteração de Razão Social em Certificado Vigente de Sítio Produto Certificado em Outros Países ou MERCOSUL	25/06/2015	- Dizeres Legais	VP5	- 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
22/07/2015	0647222/1 5-2	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	25/06/2015	0564862/ 15-9	MEDICAMENTOS - Alteração de Razão Social em Certificado Vigente de Sítio Produto Certificado em Outros Países ou MERCOSUL	25/06/2015	- Apresentações - Dizeres Legais	VPS6	- 10 MG COM CT BL AL AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60 - 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
31/08/2016	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/08/2016	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/08/2016	NA	VP5	- 10 MG COM CT BL AL AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60
							NA	VP5	- 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30

RITALINA®/Comprimidos/10 mg

RITALINA® LA/Cápsulas/10, 20, 30 ou 40 mg

							NA	VPS6	- 10 MG COM CT BL AL AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60 - 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
01/02/2017	017299 6179	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/02/2017	017299 6179	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/02/2017	- O que devo saber antes de usar este medicamento? -Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP6	- 10 MG COM CT BL AL AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60
							- O que devo saber antes de usar este medicamento? -Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP6	- 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
							- Advertências e precauções; - Interações medicamentosas; - Reações adversas;	VPS7	- 10 MG COM CT BL AL AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60 - 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30

RITALINA®/Comprimidos/10 mg
RITALINA® LA/Cápsulas/10, 20, 30 ou 40 mg

011444

									- 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
14/08/2017	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	14/08/2017	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Xx/08/2017	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior que a indicada deste medicamento?	VP7	- 10 MG COM CT BL AL AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60
							- O que devo saber antes de usar este medicamento? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior que a indicada deste medicamento?	VP7	- 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
							- Características farmacológicas - Advertências e precauções - Posologia e modo de usar - Superdose	VPS8	- 10 MG COM CT BL AL AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60 - 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30

RITALINA®/Comprimidos/10 mg
RITALINA® LA/Cápsulas/10, 20, 30 ou 40 mg

Bula
item 254
item 255
011445
ff

Patanol*
(cloridrato de olopatadina)

Novartis Biociências S.A.
Solução Oftálmica Estéril
1,11 mg/mL

Bula Profissional

ff
ff
ff
ff

PATANOL* SOLUÇÃO

cloridrato de olopatadina 1,11 mg/ml

APRESENTAÇÕES

Solução oftálmica estéril, contendo 1,11 mg de cloridrato de olopatadina (equivalente a 1 mg de olopatadina base). Frasco plástico conta-gotas contendo 5 ml.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO TÓPICA OCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada ml (32 gotas) contém:

1,11 mg de cloridrato de olopatadina (equivalente a 1 mg de olopatadina base), ou seja, contém 0,04 mg cloridrato de olopatadina (0,03 mg de olopatadina base) por gota.

Veículo constituído por: fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio, cloreto de benzalcônio como conservante e água purificada q.s.p. 1 ml.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

PATANOL* Solução Oftálmica é indicado para o tratamento dos sinais e sintomas da conjuntivite alérgica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os resultados de um estudo ambiental demonstraram que PATANOL* solução oftálmica estéril foi eficaz no tratamento dos sinais e sintomas da conjuntivite alérgica quando administrado 2 vezes por dia por até 6 semanas. Os resultados de estudos realizados expondo a conjuntiva a antígenos, imediatamente e até 8 horas após a administração de PATANOL* solução oftálmica estéril, demonstraram que este foi significativamente mais eficaz do que seu veículo na prevenção do prurido ocular associado com conjuntivite alérgica.

Os resultados do Estudo Alcon C -94 -10, o qual demonstra a eficácia da PATANOL* usando o alérgeno conjuntival Challenge (CAC) do modelo, foram publicados. Os resultados e discussões desta publicação podem ser resumidos como se segue:

O modelo da conjuntiva alérgico Challenge é um modelo reprodutível para avaliar agentes antialérgicos oculares. É um modelo clinicamente relevante porque a administração de uma quantidade pré-determinada de alérgeno no olho inicia a cascata de eventos que ocorrem naturalmente em conjuntivite alérgica.

Estatisticamente pontuações significativamente inferiores de ambos, prurido ocular e vermelhidão, foram associadas com o pré - tratamento com 0,1 % de olopatadina, quando comparado com o tratamento com placebo em todas as avaliações após os desafios de 27 minutos e 8 horas.

Com base nos resultados deste estudo, concluiu-se que a olopatadina solução oftálmica 0,1 % é segura e eficaz no tratamento da conjuntivite alérgica e tem uma longa duração da ação de pelo menos 8 horas.

Referências bibliográficas

Abelson MB. Avaliação da olopatadina, um novo agente anti-alérgico oftálmico com dupla atividade, usando o modelo de desafio com o alérgeno da conjuntiva. 1998. Ann Allergy Asthma Immunol 81: 211-218.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Olopatadina é um inibidor da liberação de histamina e antagonista relativamente seletivo do receptor H1 de histamina, que inibe a reação de hipersensibilidade imediata tipo 1 in vivo e in vitro, incluindo os efeitos induzidos da inibição da histamina nas células epiteliais da conjuntiva humana. A olopatadina é isenta de efeitos sobre os receptores alfa-adrenérgicos, da dopamina e muscarínicos tipo 1 e 2.

Após administração tópica ocular no homem, a olopatadina demonstrou ter baixa exposição sistêmica. Em dois estudos em voluntários normais (totalizando 24 pacientes), aos quais foi administrada solução oftálmica de olopatadina 0,15%, nos dois olhos, uma vez a cada 12 horas durante 2 semanas, foram encontradas concentrações plasmáticas geralmente abaixo do limite quantitativo do ensaio (< 0,5 ng/ml). As amostras nas quais a olopatadina era quantificável foram tipicamente encontradas dentro de 2 horas após a administração e variaram de 0,5 a 1,3 ng/ml. A meia-vida no plasma foi de aproximadamente 3 horas e a eliminação foi predominantemente através da excreção renal. Aproximadamente 60-70% da dose foi recuperada na urina como droga original. Dois metabólitos, o monodesmetil e o N-óxido foram detectados em baixas concentrações na urina.

O tempo médio estimado para o medicamento começar a agir é de 3 minutos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pessoas que tenham hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer excipiente.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

PATANOL* Solução Oftálmica contém cloreto de benzalcônio que pode causar irritação ocular e é conhecido por alterar a coloração das lentes de contato gelatinosas. Evitar o contato com lentes de contato gelatinosas. Os pacientes devem ser instruídos a remover as lentes de contato antes da aplicação de PATANOL* Solução Oftálmica e esperar por pelo menos 15 minutos antes de recolocá-las.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

A olopatadina é um anti-histamínico não sedativo. Turvação transitória da visão após o uso do colírio, ou outros distúrbios visuais podem afetar a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Se a visão turvar após a administração, o paciente deve esperar até que a visão normalize antes de dirigir ou operar máquinas.

Fertilidade, gravidez e lactação

Fertilidade

Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos da administração de olopatadina sobre a fertilidade humana. Foram observados efeitos em animais machos e fêmeas em estudos pré-clínicos de fertilidade apenas em doses consideradas suficientemente em excesso em relação à exposição máxima humana, indicando relevância baixa ao uso clínico. Não se pode prever nenhum efeito sobre a fertilidade humana uma vez que a exposição sistêmica da olopatadina é desprezível pela via tópica ocular (AUC₀₋₆ de 9,7 ng.hr/mL em humanos administrado uma gota de 0,77% de olopatadina em ambos os olhos uma vez ao dia por 6,5 dias). A olopatadina pode ser utilizada por mulheres com potencial de engravidar.

Gravidez

Não há, ou há quantidade limitada de dados sobre a utilização de olopatadina em mulheres grávidas. Efeitos nos estudos pré-clínicos de reprodução e toxicidade no desenvolvimento foram observados apenas em doses consideradas suficientemente em excesso em relação à exposição máxima humana, indicando pequena relevância ao uso clínico. Não se pode prever nenhum efeito sobre a gravidez uma vez e a exposição sistêmica da olopatadina é desprezível pela via tópica ocular (AUC₀₋₆ de 9,7 ng.hr/mL em humanos administrado uma gota de 0,77% de olopatadina em ambos os olhos uma vez ao dia por 6,5 dias). Antes de prescrever olopatadina a uma gestante, o médico deve levar em conta os benefícios da administração à mulher e os riscos ao feto.

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

Lactantes

Dados disponíveis farmacodinâmicos/toxicológicos em animais demonstraram excreção da olopatadina/metabólitos no leite após administração sistêmica de altas doses de olopatadina. Identificou-se radioatividade no leite de ratas que amamentavam em concentrações de 0,33 a 4,28 vezes às concentrações plasmáticas (1,184 ng.hr/mL AUC₀₋₂₄ no plasma de ratas que amamentam) após administração oral de 1 mg/kg de 14C-olopatadina.

Com base no nível baixo de olopatadina presente no plasma humano após administração tópica ocular (AUC₀₋₆ de 9,7 ng.hr/mL em humanos administrado uma gota de 0,77% de olopatadina em ambos os olhos uma vez ao dia por 6,5 dias), espera-se que a concentração de olopatadina potencialmente presente no leite materno seja desprezível. No entanto, como não há dados disponíveis sobre a concentração de olopatadina/metabólitos no leite materno após a administração tópica ocular, não se pode excluir risco à criança amamentada.

Os pacientes devem e informados que anti-histamínicos podem afetar a produção de leite em mulheres que estão amamentando. Antes de prescrever olopatadina a uma mulher que esteja amamentando, o médico deve levar em conta os benefícios da administração à mulher e os riscos à criança amamentada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram descritas interações medicamentosas clinicamente relevantes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazene o frasco de PATANOL* Solução oftálmica em temperatura ambiente entre 15 e 30°C. A validade do produto é de 24 meses.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. Após aberto, válido por 30 dias. PATANOL

PATANOL* Solução oftálmica é uma solução de coloração incolor a amarelo pálido.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para evitar possível contaminação do frasco, mantenha a ponta do frasco longe do contato com qualquer superfície. A dose recomendada é uma gota em cada olho afetado, duas vezes por dia num intervalo de 6 a 8 horas. A duração do tratamento é de 6 semanas. No esquecimento de administração (dose omitida) o medicamento deverá ser aplicado o quanto antes. Caso esteja próximo do horário da próxima dose, a dose esquecida deverá ser ignorada e o esquema posológico regular deverá ser restabelecido.

O limite máximo diário de administração do medicamento são 4 gotas/dia x 0,04 mg cloridrato de olopatadina/gota = 0,16 mg de cloridrato de olopatadina por dia.

Em caso de ingestão acidental, mesmo com o conteúdo de um frasco, nenhum efeito tóxico é esperado. Embora não existam dados disponíveis em humanos sobre superdose por ingestão acidental ou deliberada, a olopatadina tem um baixo nível de toxicidade aguda em animais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Lista tabulada das reações adversas (estudos clínicos)

As seguintes reações adversas foram reportadas durante estudos clínicos com PATANOL* Solução oftálmica e são classificadas de acordo com a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), ou muito rara ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Classe de Sistema de Órgãos	Reações adversas Termo preferencial MeDRA (v. 17.0)
Distúrbios do sistema nervoso	Incomum: dor de cabeça, disgeusia Raro: tontura
Distúrbios oculares	Incomum: ceratite ponteada, ceratite, dor ocular, olho seco, edema palpebral, prurido ocular, secreção ocular, hiperemia ocular, crosta na margem dos olhos, desconforto ocular Raro: fotofobia, visão turva, eritema da pálpebra
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Incomum: ressecamento nasal
Distúrbios gastrointestinais	Raro: boca seca
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Raro: dermatite de contato
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Incomum: fadiga

Lista tabulada das reações adversas (vigilância pós-comercialização)

Reações adversas adicionais identificadas a partir da vigilância pós-comercialização, incluem o seguinte (as frequências não puderam ser estimadas a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de sistema de órgãos as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Classe de Sistema de Órgãos	Reações adversas Termo preferencial MeDRA (v. 17.0)
Distúrbio do sistema imunológico	hipersensibilidade
Distúrbio ocular	aumento do lacrimejamento
Distúrbio gastrointestinal	náusea

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 a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Devido às características da presente preparação, nenhum efeito tóxico é previsto com uma superdose ocular deste produto, nem em caso de ingestão acidental do conteúdo de um frasco.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS- 1.0068.1110.001-9

Farm. Resp.: Tatiana Torres Pubill – CRF-SP N° 41.752

Fabricado por:

Novartis Biociências S.A., São Paulo, SP

SAC: 0800-707 7908

sac.brasil@alcon.com

Registrado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90

São Paulo – SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

*Marca de Novartis

© 2015 Novartis.



VPS2

TDOC-0014689_version 3.0, Effective Date: apr.2015

A handwritten signature in black ink.

A handwritten signature in black ink.

A handwritten signature in black ink.

A handwritten signature in black ink.

A handwritten signature in black ink.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/09/2014	0758308/14-7	NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	12/09/2014	0758308/14-7	NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	12/09/2014	-Dizeres legais	VP	1,0 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5,0 ML
							-Dizeres legais	VPS	2,0 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 2,5 ML
21/08/2017 24/08/2017	0747162/15-9 0752835/15-3	NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	21/08/2017 24/08/2017	0747162/15-9 0752835/15-3	NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	21/08/2017 24/08/2017	-Todos	VP	1,0 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5,0 ML
							-Todos	VPS	2,0 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 2,5 ML
28/09/2017	NA	NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	28/09/2017	NA	NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	28/09/2017	-Dizeres legais	VP2	1,0 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5,0 ML
							-Dizeres legais	VPS2	2,0 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 2,5 ML

Patanol e Patanol S (cloridrato de olopatadina) / Solução Oftálmica Estéril / 1,11 mg/mL e 2,22 mg/mL

ef

Patanol* S
(cloridrato de olopatadina)

Novartis Biociências S.A.
Solução Oftálmica Estéril
2,22 mg/mL

Bula Profissional

J. K. *(2)*
JS *JS*

PATANOL* S SOLUÇÃO

cloridrato de olopatadina 2,22 mg/ml

APRESENTAÇÕES

Solução oftálmica estéril.

Frasco plástico goteador contendo 2,5 ml de solução oftálmica.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO TÓPICA OCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada ml (33 gotas) contém:

2,22 mg de cloridrato de olopatadina (equivalente a 2 mg de olopatadina base), ou seja, contém 0,07 mg cloridrato de olopatadina (0,06 mg de olopatadina base) por gota.

Veículo constituído por: fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, povidona, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio, edetato dissódico e cloreto de benzalcônio como conservantes e água purificada q.s.p. 1ml.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

PATANOL* S Solução Oftálmica está indicado para o tratamento da coceira ocular associada à conjuntivite alérgica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os resultados de estudos clínicos realizados até 12 semanas de duração demonstraram que PATANOL* S solução oftálmica estéril, quando administrado uma vez ao dia é efetivo no tratamento de prurido ocular associado com conjuntivite alérgica.

Os resultados dos Estudos da Alcon C -00- 36, C -01- 100, e C -02 -67, demonstraram a eficácia do PATANOL*

S utilizando o modelo da conjuntiva alérgico desafio (CAC) (Estudos C -00- 36 e C - 01 -100), bem como um projeto de estudo ambiental (Estudo C -02- 67), foram publicados. Os resultados e discussões destas publicações podem ser resumidos como se segue:

C -00- 36: A olopatadina 0,2 % foi estatisticamente superior ($p < 0,05$) ao placebo em todos os pontos de tempo de avaliação do tratamento do prurido ocular depois de cada um dos desafios com alérgico. Especificamente, as ocorrências do prurido ocular foram reduzidas por uma média de 77% em relação ao placebo após o início de ação do desafio, 61% após 24 horas de duração da ação do desafio, e 77% após 16 horas de duração da ação do desafio. Este ensaio clínico demonstrou que a olopatadina solução 0,2% é segura e eficaz no tratamento dos sinais e sintomas da conjuntivite mediada por alérgico, manteve um rápido início de ação e possuía uma duração de ação de pelo menos 24 horas.

C -01- 100: Olopatadina 0,2% demonstrou eficácia significativa ($p < 0,001$) no tratamento de prurido ocular em todos os tempos (3, 5 e 7 minutos após o desafio) na avaliação aparecimento de ação e duração de 16 horas de ação do desafio. Além disso, a olopatadina 0,2 % demonstrou uma eficácia significativa ($p < 0,01$) na redução da vermelhidão conjuntival em todos os pontos de tempo (10, 15 e 20 minutos após o desafio), após aparecimento da ação do desafio. A 16 horas de duração da ação do desafio, a olopatadina 0,2% mostrou eficácia significativa ($p < 0,01$) na redução da vermelhidão da conjuntiva em 2 dos 3 pontos de tempo (10 e 15 minutos pós- desafio). Os resultados deste estudo indicam que a olopatadina 0,2 % reduz os sinais e sintomas de conjuntivite alérgica, tanto no início de ação, como 16 horas após a instilação de medicação.

C -02- 67: A ocorrência de prurido ocular e vermelhidão de gravidade média, por dia de estudo, foram significativamente menores no grupo olopatadina 0,2 % em comparação com o grupo placebo em todas as visitas depois da linha de base ($p < 0,05$). Da mesma forma, a diferença da incidência de coceira e vermelhidão de gravidade média, foi estatisticamente significativa para olopatadina 0,2 % em comparação com placebo em 57 de

70 dias de estudo ($p < 0,05$). Nos pacientes deste julgamento, olopatadina 0,2% parece ser eficaz e bem tolerada quando administrada uma vez por dia para o tratamento dos sinais e sintomas da conjuntivite alérgica ou rinoconjuntivite oculares. Nos pacientes deste julgamento, olopatadina 0,2% parece ser eficaz e bem tolerada quando administrada uma vez por dia para o tratamento dos sinais e sintomas da conjuntivite alérgica ou rinoconjuntivite oculares.

Referências bibliográficas

1-Vogelson CT, et al. 2004. Preclinical and clinical antiallergic effect of olopatadine 0.2% solution 24 hours after topical ocular administration. *Allergy and Asthma Proc* 25: 69-75.

2-Abelson MB, et al. 2007. Efficacy of olopatadine 0.2% ophthalmic solution (Pataday™) in reducing ocular signs and symptoms associated with allergic conjunctivitis. *Allergy and Asthma Proc* 28: 427-433.

3-Abelson MB, et al. 2004. Clinical efficacy of olopatadine hydrochloride ophthalmic solution 0.2% compared with placebo in patients with allergic conjunctivitis or rhinoconjunctivitis: a randomized double-masked environmental study. *Clinical Therapeutics* 26: 1237-1248.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Não existem dados sobre a biodisponibilidade sistêmica com o uso tópico ocular de PATANOL* S Solução Oftálmica. Olopatadina é um inibidor da liberação de histamina e antagonista relativamente seletivo do receptor H1 de histamina, que inibe a reação de hipersensibilidade imediata tipo 1 in vivo e in vitro, incluindo os efeitos induzidos da inibição da histamina nas células epiteliais da conjuntiva humana. A olopatadina é isenta de efeitos sobre os receptores alfa-adrenérgicos, da dopamina e muscarínicos tipo 1 e 2.

Após administração tópica ocular no homem, a olopatadina demonstrou ter baixa exposição sistêmica. Em dois estudos em voluntários normais (totalizando 24 pacientes), aos quais foi administrada solução oftálmica de olopatadina 0,15%, nos dois olhos, uma vez a cada 12 horas durante 2 semanas, foram encontradas concentrações plasmáticas geralmente abaixo do limite quantitativo do ensaio (< 0,5 ng/ml). As amostras nas quais a olopatadina era quantificável foram tipicamente encontradas dentro de 2 horas após a administração e variaram de 0,5 a 1,3 ng/ml. A meia-vida no plasma foi de aproximadamente 3 horas e a eliminação foi predominantemente através da excreção renal. Aproximadamente 60-70% da dose foi recuperada na urina como droga original. Dois metabólitos, o monodesmetil e o N-óxido foram detectados em baixas concentrações na urina.

O tempo médio estimado para o medicamento começar a agir é de 3 minutos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pessoas que tenham hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer excipiente.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

PATANOL* S Solução Oftálmica contém cloreto de benzalcônio que pode causar irritação ocular e é conhecido por alterar a coloração das lentes de contato gelatinosas. Evitar o contato com lentes de contato gelatinosas. Os pacientes devem ser instruídos a remover as lentes de contato antes da aplicação de PATANOL* S Solução Oftálmica e esperar por pelo menos 15 minutos antes de recolocá-las.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

A olopatadina é um anti-histamínico não sedativo. Turvação transitória da visão após o uso do colírio, ou outros distúrbios visuais podem afetar a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Se a visão turvar após a administração, o paciente deve esperar até que a visão normalize antes de dirigir ou operar máquinas.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

A olopatadina é um anti-histamínico não sedativo. Turvação transitória da visão após o uso do colírio, ou outros distúrbios visuais podem afetar a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Se a visão turvar após a administração, o paciente deve esperar até que a visão normalize antes de dirigir ou operar máquinas.

Fertilidade, gravidez e lactação

Fertilidade

Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos da administração de olopatadina sobre a fertilidade humana. Foram observados efeitos em animais machos e fêmeas em estudos pré-clínicos de fertilidade apenas em doses consideradas suficientemente em excesso em relação à exposição máxima humana, indicando relevância baixa ao uso clínico. Não se pode prever nenhum efeito sobre a fertilidade humana uma vez que a exposição sistêmica da olopatadina é desprezível pela via tópica ocular (AUC₀₋₆ de 9,7 ng.hr/mL em humanos administrado uma gota de 0,77% de olopatadina em ambos os olhos uma vez ao dia por 6,5 dias). A olopatadina pode ser utilizada por mulheres com potencial de engravidar.

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

Gravidez

Não há, ou há quantidade limitada de dados sobre a utilização de olopatadina em mulheres grávidas. Efeitos nos estudos pré-clínicos de reprodução e toxicidade no desenvolvimento foram observados apenas em doses consideradas suficientemente em excesso em relação à exposição máxima humana, indicando pequena relevância ao uso clínico. Não se pode prever nenhum efeito sobre a gravidez uma vez e a exposição sistêmica da olopatadina é desprezível pela via tópica ocular (AUC₀₋₆ de 9,7 ng.hr/mL em humanos administrado uma gota de 0,77% de olopatadina em ambos os olhos uma vez ao dia por 6,5 dias). Antes de prescrever olopatadina a uma gestante, o médico deve levar em conta os benefícios da administração à mulher e os riscos ao feto.

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

Lactantes

Dados disponíveis farmacodinâmicos/toxicológicos em animais demonstraram excreção da olopatadina/metabólitos no leite após administração sistêmica de altas doses de olopatadina. Identificou-se radioatividade no leite de ratas que amamentavam em concentrações de 0,33 a 4,28 vezes às concentrações plasmáticas (1,184 ng.hr/mL AUC₀₋₂₄ no plasma de ratas que amamentam) após administração oral de 1 mg/kg de ¹⁴C-olopatadina.

Com base no nível baixo de olopatadina presente no plasma humano após administração tópica ocular (AUC₀₋₆ de 9,7 ng.hr/mL em humanos administrado uma gota de 0,77% de olopatadina em ambos os olhos uma vez ao dia por 6,5 dias), espera-se que a concentração de olopatadina potencialmente presente no leite materno seja desprezível. No entanto, como não há dados disponíveis sobre a concentração de olopatadina/metabólitos no leite materno após a administração tópica ocular, não se pode excluir risco à criança amamentada.

Os pacientes devem e informados que anti-histamínicos podem afetar a produção de leite em mulheres que estão amamentando. Antes de prescrever olopatadina a uma mulher que esteja amamentando, o médico deve levar em conta os benefícios da administração à mulher e os riscos à criança amamentada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram descritas interações medicamentosas clinicamente relevantes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazene o frasco de PATANOL* S Solução Oftálmica em temperatura ambiente entre 15 e 30°C. A validade do produto (2,5mL) é de 21 meses e amostra grátis (1,5 mL) é de 12 meses.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. Após aberto, a validade do produto (2,5ml) é de 30 dias e da amostra grátis (1,5ml) é de 28 dias.

PATANOL* S Solução Oftálmica é uma solução de coloração incolor a amarelo claro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para evitar possível contaminação do frasco, mantenha a ponta do frasco longe do contato com qualquer superfície. A dose recomendada é uma gota em cada olho afetado, uma vez ao dia. A duração do tratamento é de 6 semanas. No esquecimento de administração (dose omitida) o medicamento deverá ser aplicado o quanto antes. Caso esteja próximo do horário da próxima dose, a dose esquecida deverá ser ignorada e o esquema posológico regular deverá ser restabelecido.

O limite máximo diário de administração do medicamento são 2 gotas/dia x 0,07 mg cloridrato de olopatadina/gota = 0,14 mg de cloridrato de olopatadina por dia.

Em caso de ingestão acidental, mesmo com o conteúdo de um frasco, nenhum efeito tóxico é esperado. Embora não existem dados disponíveis em humanos sobre superdose por ingestão acidental ou deliberada, a olopatadina tem um baixo nível de toxicidade aguda em animais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Lista tabulada das reações adversas (estudos clínicos)

As seguintes reações adversas foram reportadas durante estudos clínicos com PATANOL* S Solução oftálmica e são classificadas de acordo com a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), ou muito rara ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Classe de Sistema de Órgãos	Reações adversas Termo preferencial MeDRA (v. 17.0)
Distúrbios do sistema nervoso	Incomum: dor de cabeça, disgeusia Raro: tontura
Distúrbios oculares	Incomum: ceratite ponteadada, ceratite, dor ocular, olho seco, edema palpebral, prurido ocular, secreção ocular, hiperemia ocular, crosta na margem dos olhos, desconforto ocular Raro: fotofobia, visão turva, eritema da pálpebra
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Incomum: ressecamento nasal
Distúrbios gastrointestinais	Raro: boca seca
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Raro: dermatite de contato
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Incomum: fadiga

Lista tabulada das reações adversas (vigilância pós-comercialização)

Reações adversas adicionais identificadas a partir da vigilância pós-comercialização, incluem o seguinte (as frequências não puderam ser estimadas a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de sistema de órgãos as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Classe de Sistema de Órgãos	Reações adversas Termo preferencial MeDRA (v. 17.0)
Distúrbio do sistema imunológico	hipersensibilidade
Distúrbio ocular	aumento do lacrimejamento
Distúrbio gastrointestinal	náusea

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 a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Devido às características da presente preparação, nenhum efeito tóxico é previsto com uma superdose ocular deste produto, nem em caso de ingestão acidental do conteúdo de um frasco.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS – 1.0068.1110.005-1

Farm. Resp.: Tatiana Torres Pubill – CRF-SP Nº 41.752

Fabricado por:

Novartis Biociências S.A., São Paulo, SP

SAC: 0800-707 790

sac.brasil@alcon.com

Registrado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

*Marca de Novartis
© 2015 Novartis.



VPS2

TDOC-0014689_version 3.0, Effective Date: apr.2015

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/09/2014	0758308/14-7	NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	12/09/2014	0758308/14-7	NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	12/09/2014	-Dizeres legais	VP	1,0 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5,0 ML
							-Dizeres legais	VPS	2,0 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 2,5 ML
21/08/2017 24/08/2017	0747162/15-9 0752835/15-3	NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	21/08/2017 24/08/2017	0747162/15-9 0752835/15-3	NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	21/08/2017 24/08/2017	-Todos	VP	1,0 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5,0 ML
							-Todos	VPS	2,0 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 2,5 ML
28/09/2017	NA	NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	28/09/2017	NA	NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	28/09/2017	-Dizeres legais	VP2	1,0 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5,0 ML
							-Dizeres legais	VPS2	2,0 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 2,5 ML

Patanol e Patanol S (cloridrato de olopatadina) / Solução Oftálmica Estéil / 1,11 mg/mL e 2,22 mg/mL

Bula
atn 1:266

011452

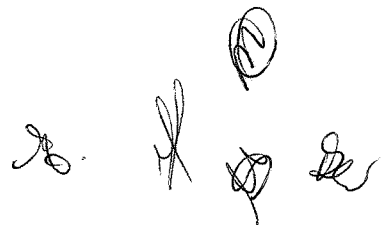


TRAMAL[®] RETARD

Grünenthal do Brasil Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos de liberação prolongada

100 mg



I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Tramal®
cloridrato de tramadol

Apresentações:

Tramal Retard 100 mg em embalagem contendo 10, 20 ou 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada.

Tramal 50 mg em embalagens contendo 10 ou 20 cápsulas.

Tramal solução oral (100 mg/mL) em embalagens contendo 1 frasco goteador com 10 mL.

Tramal 50 solução injetável (50 mg/mL) em embalagens contendo 5 ampolas com 1 mL.

Tramal 100 solução injetável (50 mg/mL) em embalagens contendo 5 ampolas com 2 mL.

USO ORAL (comprimidos revestidos, cápsulas e solução oral),

USO INTRAVENOSO, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEO (solução injetável).

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO DE IDADE (solução injetável e solução oral).

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS DE IDADE (comprimidos revestidos e cápsulas).

Composição:

Cada comprimido revestido de Tramal Retard contém 100 mg de cloridrato de tramadol.

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, estearato de magnésio, hipromelose, propilenoglicol, sílica coloidal anidra, macrogol, talco e dióxido de titânio.

Cada cápsula de Tramal contém 50 mg de cloridrato de tramadol.

Excipientes: celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio e sílica coloidal anidra. Composição da cápsula: óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio e gelatina.

Cada mL de Tramal® solução oral contém 100 mg de cloridrato de tramadol.

Excipientes: glicerol, propilenoglicol, sacarose, ciclamato de sódio, sacarina sódica, sorbato de potássio, hidroxiestearato de macrogol glicerol, óleo de menta, anis artificial e água purificada.

Cada mL da solução injetável de Tramal 50 ou Tramal 100 contém 50 mg de cloridrato de tramadol.

Excipientes: acetato de sódio e água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tramal (cloridrato de tramadol) é indicado para tratamento da dor de intensidade moderada a grave.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos

O tramadol foi administrado em dose única e oral de 50, 75 e 100 mg a pacientes com dores geradas após procedimentos cirúrgicos e cirurgias bucais (extração de molares impactados).

Em um modelo de dose única em dor após cirurgia bucal, em muitos pacientes o alívio da dor foi alcançado com doses de 50 e 75 mg de tramadol. A dose de 100 mg de tramadol tende a promover analgesia superior à de 60 mg de sulfato de codeína, mas não foi tão efetiva como a combinação de 650 mg de ácido acetilsalicílico com 60 mg de fosfato de codeína.

O tramadol foi estudado em três estudos clínicos controlados, a longo prazo, envolvendo um total de 820 pacientes, onde 530 deles receberam tramadol. Pacientes com uma variedade de condições de dor crônica foram estudados em um estudo clínico duplo-cego com duração de um a três meses. Doses diárias médias de aproximadamente 250 mg de tramadol em doses divididas foram geralmente comparáveis a cinco doses diárias de 300 mg de paracetamol com 30 mg de fosfato de codeína, a cinco doses diárias de 325 mg de ácido acetilsalicílico com 30 mg de fosfato de codeína ou a duas ou três doses diárias de 500 mg de paracetamol com 5 mg de cloridrato de oxicodona.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O tramadol é um analgésico opioide de ação central. É um agonista puro não-seletivo dos receptores opioides μ (μ), δ (delta) e κ (kappa), com uma afinidade maior pelo receptor μ (μ). Outros mecanismos que contribuem para o efeito analgésico de tramadol são a inibição da recaptção neuronal de noradrenalina e o aumento da liberação de serotonina.

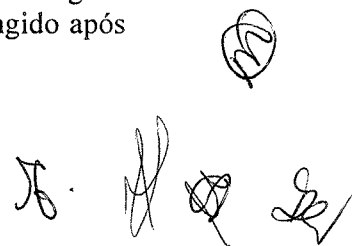
O tramadol tem um efeito antitussígeno. Em contraste com a morfina, as doses analgésicas de tramadol em uma ampla faixa não apresentam efeito depressor sobre o sistema respiratório. Também, a motilidade gastrointestinal é menos afetada. Os efeitos no sistema cardiovascular tendem a ser leves. Foi relatado que a potência de tramadol é 1/10 a 1/6 da potência da morfina.

Propriedades Farmacocinéticas

Após administração intramuscular em humanos, tramadol é rápida e completamente absorvido: o pico médio de concentração sérica (C_{max}) é atingido após 45 minutos, e a biodisponibilidade é quase 100%. Em humanos cerca de 90% de tramadol é absorvido após administração oral (Tramal cápsulas). A meia-vida de absorção é $0,38 \pm 0,18$ h.

Uma comparação das áreas sob as curvas de concentração sérica de tramadol (AUC) após administração oral e i.v. mostra uma biodisponibilidade de $68 \pm 13\%$ para Tramal cápsulas. Comparado com outros analgésicos opioides a biodisponibilidade absoluta de Tramal cápsulas é extremamente alta.

Picos de concentração sérica são atingidos após 2 horas da administração de Tramal cápsulas. Após administração de Tramal Retard comprimidos de liberação prolongada de 100 mg o pico de concentração plasmática $C_{max} = 141 \pm 40$ ng/mL é atingido após 4,9 h.



A farmacocinética de Tramal comprimidos e solução oral, não é significativamente diferente daquela de Tramal cápsulas com respeito à extensão da biodisponibilidade como medida pela AUC. Há uma diferença de 10% na C_{max} entre Tramal cápsulas e Tramal comprimidos. O tempo para atingir a C_{max} foi 1 hora para Tramal solução oral, 1,5 horas para Tramal comprimidos e 2,2 horas para Tramal cápsulas refletindo a rápida absorção das formas líquidas orais.

O tramadol apresenta uma alta afinidade tecidual ($Vd_{\beta}(\text{beta}) = 203 \pm 40 \text{ L}$) e cerca de 20% liga-se às proteínas plasmáticas.

O tramadol atravessa as barreiras placentária e hematoencefálica. Pequenas quantidades de tramadol e do derivado O-desmetil são encontradas no leite materno (0,1% e 0,02%, da dose aplicada respectivamente).

A inibição das isoenzimas CYP3A4 e/ou CYP2D6 envolvidas na biotransformação de tramadol pode afetar a concentração plasmática de tramadol ou seus metabólitos ativos. Até o momento, não foram observadas interações clinicamente relevantes.

O tramadol e seus metabólitos são quase completamente excretados via renal. A excreção urinária cumulativa é 90% da radioatividade total da dose administrada.

A meia-vida de eliminação $t_{1/2,\beta}$ é de aproximadamente 6 horas, independentemente do modo de administração. Em pacientes com mais de 75 anos de idade, pode ser prolongada por um fator de aproximadamente 1,4. Em pacientes com cirrose hepática, as meias-vidas de eliminação são de $13,3 \pm 4,9 \text{ h}$ (tramadol) e $18,5 \pm 9,4 \text{ h}$ (O-desmetiltramadol); em um caso extremo, determinou-se 22,3 h e 36 h, respectivamente. Em pacientes com insuficiência renal (*clearance* de creatinina $< 5 \text{ mL/minuto}$), os valores foram $11 \pm 3,2 \text{ h}$ e $16,9 \pm 3 \text{ h}$; em um caso extremo 19,5 h e 43,2 h, respectivamente.

Em humanos, o tramadol é metabolizado principalmente por N- e O-desmetilação e conjugação dos produtos da O-desmetilação com ácido glucurônico. Somente o O-desmetiltramadol é farmacologicamente ativo. Há diferenças quantitativas interindividuais consideráveis entre os outros metabólitos. Até o momento, onze metabólitos foram detectados na urina. Experimentos em animais demonstraram que O-desmetiltramadol é 2-4 vezes mais potente do que o fármaco inalterado. A meia-vida $t_{1/2,\beta}$ (6 voluntários sadios) é de 7,9 h (5,4 – 9,6 h), bastante similar à meia-vida de tramadol.

O tramadol tem um perfil farmacocinético linear dentro da faixa de dose terapêutica.

A relação entre concentrações séricas e o efeito analgésico é dose-dependente, mas varia consideravelmente em casos isolados. Uma concentração sérica de 100-300 ng/mL é usualmente eficaz.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Após a administração repetida oral e parenteral de tramadol por 6-26 semanas em ratos e cães, e após administração oral por 12 meses em cães, testes hematológicos, clínico-químicos e histológicos não demonstraram evidências de alterações relacionadas à substância. Somente ocorreram manifestações no sistema nervoso central após doses altas, consideravelmente acima da dose terapêutica (agitação, salivação, espasmos e redução do ganho de peso). Ratos e cães toleraram doses orais de 20 mg/kg e 10 mg/kg de peso corpóreo, respectivamente, e cães toleraram doses retais de 20 mg/kg de peso corpóreo, sem qualquer reação.

Em ratos, doses de no mínimo 50 mg/kg/dia de tramadol causaram toxicidade materna e aumento da mortalidade neonatal. Os problemas com a prole foram distúrbios de ossificação e retardo na abertura vaginal e dos olhos. A fertilidade masculina e feminina não foi afetada. Em coelhos, foi relatada toxicidade materna em doses superiores a 125 mg/kg e anomalias esqueléticas na prole.

Em alguns testes *in vitro*, houve evidência de efeitos mutagênicos. Estudos *in vivo* não demonstraram tais efeitos. Até o momento, tramadol pode ser classificado como não-mutagênico.

Foram realizados estudos quanto ao potencial tumorigênico do cloridrato de tramadol em ratos e camundongos. O estudo em ratos, não demonstrou evidência de aumento na incidência de tumores devido a essa substância. No estudo em camundongos, houve uma incidência aumentada de adenomas de células hepáticas em animais machos (aumento dose-dependente, não significativo a partir de 15 mg/kg) e um aumento nos tumores pulmonares em fêmeas de todos os grupos de doses (significativo, mas não dose-dependente).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Tramal (cloridrato de tramadol) é contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade a tramadol ou a qualquer componente da fórmula; é também contraindicado nas intoxicações agudas por álcool, hipnóticos, analgésicos, opioides e outros psicotrópicos. Tramal é contraindicado a pacientes em tratamento com inibidores da MAO, ou pacientes que foram tratados com esses fármacos nos últimos 14 dias.

Tramal não deve ser utilizado em epilepsia não-controlada adequadamente com tratamento.

Tramal não deve ser utilizado para tratamento de abstinência de narcóticos.

Gravidez

Estudos em animais revelaram que o tramadol, em doses muito altas, afeta o desenvolvimento dos órgãos, ossificação e a taxa de mortalidade neonatal. O tramadol atravessa a barreira placentária. Não estão disponíveis evidências adequadas na segurança de tramadol em mulheres grávidas. Portanto tramadol não deve ser utilizado durante a gravidez.

O tramadol administrado antes ou durante o trabalho de parto, não afeta a contratilidade uterina. Em neonatos, pode induzir alterações na taxa respiratória, normalmente de importância clínica não relevante. O uso crônico durante a gravidez pode levar a sintomas de abstinência no neonato.

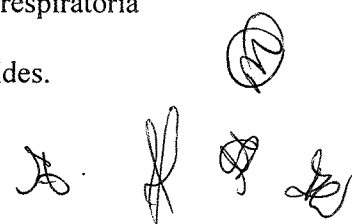
Tramal é um medicamento classificado na categoria de risco de gravidez C.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Tramal (cloridrato de tramadol) deve ser usado com cautela nas seguintes condições: dependência aos opioides; ferimentos na cabeça; choque, distúrbio do nível de consciência de origem não estabelecida, pacientes com distúrbios da função respiratória ou do centro respiratório; pressão intracraniana aumentada.

Tramal deve somente ser usado com cautela nos pacientes sensíveis aos opioides.



Foram relatadas convulsões em pacientes recebendo tramadol nas doses recomendadas. O risco pode aumentar quando as doses de Tramal excederem a dose diária máxima recomendada (400 mg). Tramal pode elevar o risco de convulsões em pacientes tomando concomitantemente outras medicações que reduzam o limiar para crises convulsivas. Pacientes com epilepsia, ou aqueles susceptíveis a convulsões, somente deveriam ser tratados com tramadol sob circunstâncias inevitáveis.

Tramal apresenta um baixo potencial de dependência. No uso em longo prazo, pode-se desenvolver tolerância e dependência física e psíquica. Em pacientes com tendência à dependência ou ao abuso de medicamentos, o tratamento com Tramal deve ser realizado somente por períodos curtos e sob supervisão médica rigorosa.

Tramal não é indicado como substituto em pacientes dependentes de opioides. Embora o tramadol seja um agonista opioide, tramadol não pode suprimir os sintomas da síndrome de abstinência da morfina.

Tramal Retard contém lactose em sua composição. Portanto, pacientes com o problema hereditário raro de intolerância à galactose, a deficiência de lactase Lapp ou má-absorção de glicose-galactose, não devem tomar este medicamento.

Tramal solução oral contém sacarose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, má absorção de glicose-galactose ou insuficiência de sucrase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Efeitos na Habilidade de Dirigir Veículos e Operar Máquinas

Mesmo quando administrado de acordo com as instruções, tramadol pode causar efeitos tais como sonolência e tontura e portanto pode prejudicar as reações de motoristas e operadores de máquinas. Isto se aplica particularmente em conjunção com outras substâncias psicotrópicas, particularmente álcool.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Gravidez, Lactação e Fertilidade

Gravidez

Estudos em animais revelaram que o tramadol, em doses muito altas, afeta o desenvolvimento dos órgãos, ossificação e a taxa de mortalidade neonatal. O tramadol atravessa a barreira placentária. Não estão disponíveis evidências adequadas na segurança de tramadol em mulheres grávidas. Portanto tramadol não deve ser utilizado durante a gravidez.

O tramadol administrado antes ou durante o trabalho de parto, não afeta a contratilidade uterina. Em neonatos, pode induzir alterações na taxa respiratória, normalmente de importância clínica não relevante. O uso crônico durante a gravidez pode levar a sintomas de abstinência no neonato.

Tramal é um medicamento classificado na categoria de risco de gravidez C. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Durante a lactação deve-se considerar que cerca de 0,1% da dose materna de tramadol é secretada no leite. Tramadol não é recomendado durante a amamentação. Geralmente,

não há necessidade de interromper a amamentação após uma única administração de Tramal.

Fertilidade

Vigilância pós comercialização não sugere um efeito de tramadol sobre a fertilidade. Estudos em animais não mostram um efeito de tramadol sobre a fertilidade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Tramal (cloridrato de tramadol) não deve ser combinado com inibidores da MAO.

Em pacientes tratados com inibidores da MAO nos 14 dias antes do uso do opioide petidina foram observadas interações com risco de vida no sistema nervoso central, função respiratória e cardiovascular. As mesmas interações com inibidores da MAO não podem ser descartadas durante o tratamento com Tramal.

A administração concomitante de tramadol com outros fármacos depressores do sistema nervoso central (SNC), incluindo álcool, pode potencializar os efeitos no SNC.

Os resultados dos estudos de farmacocinética demonstraram até o momento que na administração prévia ou concomitante de cimetidina (inibidor enzimático) não é comum ocorrerem interações clinicamente relevantes. Administração prévia ou simultânea de carbamazepina (indutor enzimático) pode reduzir o efeito analgésico e a duração da ação.

Tramal pode induzir convulsões e aumentar o potencial de causar convulsões dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina, inibidores da recaptção de serotonina e norepinefrina, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos e outros fármacos que diminuem o limiar para crises convulsivas (tais como bupropiona, mirtazapina, tetraidrocannabinol).

O uso terapêutico concomitante de tramadol e drogas serotoninérgicas, tais como inibidores seletivos da recaptção da serotonina, inibidores da recaptção de serotonina-norepinefrina, inibidores da MAO, antidepressivos tricíclicos e mirtazapina pode causar toxicidade de serotonina. A síndrome da serotonina é possível quando um dos seguintes é observado:

- clônus espontâneo
- clônus induzível ou ocular com agitação ou diaforese
- tremor e hiperreflexia
- hipertonia e temperatura corporal > 38°C e clônus induzível ou ocular.

Após a interrupção de medicamentos serotoninérgicos, geralmente observa-se uma melhora rápida. O tratamento depende da natureza e gravidade dos sintomas.

O tratamento com tramadol concomitante com derivados cumarínicos (varfarina) deve ser cuidadosamente monitorado, devido a relatos de aumento no tempo de protrombina (INR) com maior sangramento e de equimoses em alguns pacientes.

Outros fármacos inibidores do CYP3A4, tais como o cetoconazol e a eritromicina, podem inibir o metabolismo do tramadol (N-demetilação) e provavelmente também do metabólito ativo O-demetilado. A importância clínica de tal interação não foi estudada. Em um número limitado de estudos a aplicação pré ou pós-operatória do antiemético antagonista 5-HT₃ ondansetrona aumentou a necessidade de tramadol em pacientes com dor pós-operatória.



7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Tramal (cloridrato de tramadol) comprimidos de liberação prolongada, cápsulas, solução injetável e solução oral devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

O prazo de validade de Tramal comprimidos de liberação prolongada é 60 meses.

O prazo de validade de Tramal cápsulas é 36 meses.

O prazo de validade de Tramal solução injetável e solução oral é 36 meses.

Após a abertura da ampola de Tramal 50 ou Tramal 100 solução injetável, qualquer solução não utilizada deve ser devidamente descartada.

Após aberto, Tramal solução oral é válido por 6 meses.

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

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

Tramal Retard são comprimidos revestidos brancos, redondos, biconvexos.

Tramal 50 mg são cápsulas de gelatina dura brilhante, oblongas, amarelo / amarelo. Tramal solução oral é um líquido claro, incolor ou praticamente incolor, levemente viscoso.

Tramal 50 mg e 100 mg solução injetável é uma solução clara e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose deve ser ajustada à intensidade da dor e à sensibilidade individual do paciente. A menor dose efetiva para analgesia deve geralmente ser selecionada. A dose total diária de 400 mg de cloridrato de tramadol não deve ser excedida, exceto em circunstâncias clínicas especiais.

A menos que prescrito de outra forma, Tramal deve ser administrado como segue:

Tramadol solução para injeção

Adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade:

50 – 100 mg de cloridrato de tramadol a cada 4 ou 6 horas.

Crianças acima de 1 ano de idade:

Dose única: 1-2 mg/kg de peso corporal.

A dose diária total de 8 mg de cloridrato de tramadol por kg de peso corporal ou 400 mg de cloridrato de tramadol, o que for menor, não deve ser excedida.

Método de administração

A solução para injeção deve ser injetada lentamente ou diluída na solução de infusão e infundida.

Instruções para diluição

Cálculo do volume de injeção

1) Calcular a dose total de cloridrato de tramadol (mg) requerida: peso corporal (kg) x dose (mg/kg)

2) Calcular o volume (mL) da solução diluída a ser injetada: dividir a dose total (mg) por uma concentração apropriada da solução diluída (mg/mL; ver tabela abaixo).

Tabela: Diluição de Tramal solução para injeção

Tramal 50 mg solução para injeção + diluente adicionado	Tramal 100 mg solução para injeção + diluente adicionado	Concentração da solução diluída para injeção (mg de cloridrato de tramadol/mL)
1 mL + 1 mL	2 mL + 2 mL	25,0 mg/mL
1 mL + 2 mL	2 mL + 4 mL	16,7 mg/mL
1 mL + 3 mL	2 mL + 6 mL	12,5 mg/mL
1 mL + 4 mL	2 mL + 8 mL	10,0 mg/mL
1 mL + 5 mL	2 mL + 10 mL	8,3 mg/mL
1 mL + 6 mL	2 mL + 12 mL	7,1 mg/mL
1 mL + 7 mL	2 mL + 14 mL	6,3 mg/mL
1 mL + 8 mL	2 mL + 16 mL	5,6 mg/mL
1 mL + 9 mL	2 mL + 18 mL	5,0 mg/mL

De acordo com os seus cálculos, diluir os conteúdos da ampola de Tramal adicionando um diluente adequado, misturar e administrar o volume calculado da solução diluída. Descartar o excesso de solução para injeção.

Incompatibilidades

Tramal solução injetável demonstrou ser incompatível (imiscível) com soluções injetáveis de diclofenaco, indometacina, fenilbutazona, diazepam, flunitrazepam, midazolam e trinitrato de glicerol.

Após a abertura da ampola de Tramal 50 ou Tramal 100 solução injetável, qualquer solução não utilizada deve ser devidamente descartada.

Tramal cápsulas

Adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade:

50 – 100 mg de cloridrato de tramadol a cada 4 ou 6 horas.

Crianças:

Devido a sua alta dosagem, as cápsulas não devem ser utilizadas em crianças abaixo de 12 anos de idade.

Método de administração

As cápsulas devem ser engolidas inteiras, não partidas ou mastigadas, com líquido suficiente, com ou sem alimento.

Tramadol solução oral

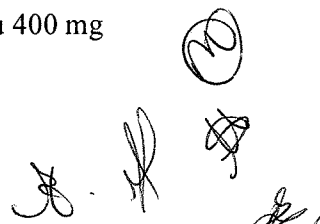
Adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade:

50 – 100 mg de cloridrato de tramadol a cada 4 ou 6 horas.

Crianças acima de 1 ano de idade:

Dose única: 1-2 mg/kg de peso corporal.

A dose diária total de 8 mg de cloridrato de tramadol por kg de peso corporal ou 400 mg de cloridrato de tramadol, o que for menor, não deve ser excedida.



Guia para dose relacionada ao peso corporal em crianças a partir de 1 ano de idade:

Idade aproximada	Peso corporal	Número de gotas para dose única (1-2 mg/kg)
1 ano	10 kg	4 - 8
3 anos	15 kg	6 - 12
6 anos	20 kg	8 - 16
9 anos	30 kg	12 - 24
11 anos	45 kg	18 - 36

Método de administração

Tramal solução oral deve ser tomado com um pouco de líquido puro ou misturado a líquido adoçado, com ou sem alimento.

Conteúdo de cloridrato de tramadol nas gotas únicas:

Número de gotas	Cloridrato de tramadol
1 gota	2,5 mg
5 gotas	12,5 mg
10 gotas	25 mg
15 gotas	37,5 mg
20 gotas	50 mg
25 gotas	62,5 mg
30 gotas	75 mg
35 gotas	87,5 mg
40 gotas	100 mg

O frasco de Tramal solução oral é fornecido com tampa rosqueada resistente a crianças. Para abrir, a tampa deve ser pressionada para baixo firmemente e então desrosqueada. Após o uso, rosquear a tampa firmemente. Para obter as gotas orais, virar o frasco para baixo e dar um leve tapa na base do frasco até as primeiras gotas aparecerem.

Tramal retard 100 mg

Adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade:

A dose inicial é 50-100 mg de cloridrato de tramadol duas vezes ao dia, de manhã e à noite. Se o alívio da dor for insuficiente, a dose pode ser aumentada até 150 mg ou 200 mg de cloridrato de tramadol duas vezes ao dia.

Crianças:

Devido a sua alta dosagem, os comprimidos revestidos de liberação prolongada não devem ser utilizadas em crianças abaixo de 12 anos de idade.

Método de administração

Os comprimidos de liberação prolongada devem ser engolidos inteiros, não partidos ou mastigados, com líquido suficiente, com ou sem alimento.

Tramal cápsulas e comprimidos revestidos não devem ser partidos, abertos ou mastigados.

Pacientes idosos

O ajuste de dose não é usualmente necessário em pacientes até 75 anos sem manifestação clínica de insuficiência hepática ou renal. Em pacientes idosos acima de 75 anos a eliminação pode ser prolongada. Portanto, se necessário, o intervalo entre as doses deve ser aumentado de acordo com os requerimentos do paciente.

Pacientes com insuficiência renal/diálise e hepática

Em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática a eliminação de tramadol é atrasada. Nestes pacientes deve-se considerar o uso de intervalos maiores entre as doses de acordo com os requerimentos dos pacientes.

Em casos de insuficiência renal e/ou hepática grave não é recomendado o uso de Tramal Retard (comprimidos de liberação prolongada).

Duração do Tratamento

Tramadol não deve sob nenhuma circunstância ser administrado por mais tempo que o absolutamente necessário. Se for necessário tratamento prolongado da dor devido à natureza e gravidade da doença, então monitoramento regular e cuidadoso deve ser feito (se necessário com interrupções no tratamento) para estabelecer se e em que extensão tratamento adicional é necessário.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comumente relatadas são náusea e tontura, ambas ocorrendo em mais que 10% dos pacientes.

As frequências são definidas como:

Muito comum: $\geq 10\%$

Comum: $\geq 1\%$ e $< 10\%$

Incomum: $\geq 0,1\%$ e $< 1\%$

Rara: $\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$

Muito rara: $< 0,01\%$

Desconhecida: não pode ser estimada pelos dados disponíveis

Transtornos cardíacos

Incomum: regulação cardiovascular (palpitação, taquicardia). Estas reações adversas podem ocorrer especialmente no caso de administração intravenosa e em pacientes que estão fisicamente estressados.

Rara: bradicardia.

Investigações

Rara: aumento na pressão sanguínea

Transtornos vasculares

Incomum: regulação cardiovascular (hipotensão postural ou colapso cardiovascular). Estas reações adversas podem ocorrer especialmente no caso de administração intravenosa e em pacientes que estão fisicamente estressados.

Transtornos de metabolismo e nutrição:

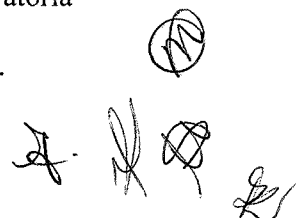
Rara: alterações no apetite.

Transtornos respiratórios, torácicos e do mediastino

Rara: depressão respiratória, dispneia.

Se as doses recomendadas forem excedidas consideravelmente e outras substâncias depressoras centrais forem administradas concomitantemente, depressão respiratória pode ocorrer.

Foi relatada piora de asma, embora não tenha sido estabelecida uma relação causal.



Transtornos do sistema nervoso

Muito comum: tontura.

Comum: dor de cabeça, sonolência.

Rara: transtornos da fala, parestesia, tremor, convulsão epileptiforme, contrações musculares involuntárias, coordenação anormal, síncope.

Convulsão ocorreu principalmente após a administração de altas doses de tramadol ou após o tratamento concomitante com fármacos que podem diminuir o limiar para crise convulsiva.

Transtornos psiquiátricos

Rara: alucinação, confusão, distúrbios do sono, delírios, ansiedade e pesadelos.

As reações adversas psíquicas podem ocorrer após administração de tramadol que varia individualmente em intensidade e natureza (dependendo da personalidade do paciente e duração do tratamento). Esses efeitos incluem alteração no humor (geralmente euforia, ocasionalmente disforia), alterações em atividade (geralmente supressão, ocasionalmente elevação) e alterações na capacidade cognitiva e sensorial (por ex.: comportamento de decisão, problemas de percepção). Pode ocorrer dependência da droga. Os sintomas das reações de abstinência, similares àquelas ocorrendo durante a retirada de opiáceos, podem ocorrer como segue: agitação, ansiedade, nervosismo, insônia, hipercinesia, tremor e sintomas gastrointestinais. Outros sintomas que foram vistos muito raramente com a descontinuação de tramadol incluem: ataques de pânico, ansiedade grave, alucinações, parestesias, zumbido e sintomas não usuais do SNC (como confusão, ilusões, despersonalização, desrealização, paranoia).

Transtornos do olho

Rara: miose, midríase, visão turva.

Transtornos gastrintestinais *Muito comum:* náusea.

Comum: constipação, boca seca, vômito.

Incomum: ânsia de vômito, desconforto gastrintestinal (uma sensação de pressão no estômago, distensão abdominal), diarreia.

Transtornos da pele e tecidos subcutâneos

Comum: hiperidrose.

Incomum: reações dérmicas (por ex.: prurido, *rash*, urticária).

Transtornos músculo-esqueléticos e tecidos conectivos

Rara: fraqueza motora.

Transtornos hepatobiliares

Em poucos casos isolados foi relatado aumento nos valores das enzimas hepáticas em associação temporal com uso terapêutico de tramadol.

Transtornos do trato urinário e renal

Rara: distúrbios de micção (disúria e retenção urinária).

Transtornos do sistema imune

Rara: reações alérgicas (como dispneia, broncoespasmo, tosse, edema angioneurótico) e anafilaxia.

Transtornos gerais e condições do local de administração

Comum: fadiga

Em casos de eventos adversos, notifique 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

Sintomas

Em princípio, no caso de intoxicação com tramadol, são esperados sintomas similares aos de outros analgésicos de ação central (opioides). Estes incluem em particular miose, vômito, colapso cardiovascular, distúrbios de consciência podendo levar ao coma, convulsões e depressão respiratória até parada respiratória.

Tratamento

Aplicar medidas de emergência gerais. Manter aberta a via respiratória (aspiração!), manter a respiração e circulação dependendo dos sintomas. O antídoto no caso de depressão respiratória é a naloxona. Em experimentos animais a naloxona não apresentou efeito no caso de convulsões. Em tais casos, deve-se administrar diazepam intravenosamente.

No caso de intoxicações com as formulações orais, a descontaminação gastrointestinal com carvão ativado ou por lavagem gástrica é recomendada somente dentro de 2 horas após a ingestão de tramadol. A descontaminação gastrointestinal mais tarde pode ser útil no caso de intoxicação com quantidades excepcionalmente grandes ou formulações de liberação prolongada.

Tramadol é minimamente eliminado do soro por diálise ou hemofiltração. Portanto, o tratamento de intoxicação aguda com Tramal apenas com hemodiálise ou hemofiltração não é apropriado para desintoxicação.

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

III - DIZERES LEGAIS

Tramal Injetável: MS - 1.8610.0003

Tramal Retard: MS - 1.8610.0004

Tramal Solução oral: MS - 1.8610.0005

Tramal Cápsulas: MS - 1.8610.0006

Farmacêutico responsável: Marcelo Mesquita – CRF-SP n° 31.885

Tramal Retard e Tramal cápsulas

Fabricado por:

Farmaceutici Formenti S.p.A., Via di Vittorio 2, 21040 Origgio (VA), Itália


Embalado por:

Grünenthal GmbH, Zieglerstraße 6, 52078 Aachen, Alemanha

Tramal solução injetável e solução oral

Fabricado e embalado por:

Grünenthal GmbH, Zieglerstraße 6, 52078 Aachen, Alemanha



Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 205 2050

Importado e distribuído por:

Grünenthal do Brasil Farmacêutica Ltda.

Avenida Guido Caloi, 1935, Bl. B e Bl. C – 1º andar – São Paulo - SP CNPJ
10.555.143/0001-13

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

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/10/2017.



R1017/CCDS18.0

011459

Histórico de Alteração da Bula									
Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/10/2015	0908225/15-5	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/05/2014	0404484/14-7	MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	01/06/2015	N/A primeira bula	VP/VPS	100 MG x 10 COM REV 100 MG x 20 COM REV 100 MG x 30 COM REV
23/02/2018	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/01/2017	0181839/17-4	MEDICAMENTO NOVO - Ampliação do prazo de validade	09/10/2017	- CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	100 MG x 10 COM REV 100 MG x 20 COM REV 100 MG x 30 COM REV (Alterações relacionadas apenas às apresentações: 50 MG x 10 CAP 50 MG x 20 CAP)
			11/10/2017	2104879/17-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/10/2017	- COMPOSIÇÃO		

TRAMAL RETARD_BULA

Bula
item 299

011460

MAXITROL*

(dexametasona / sulfato de neomicina / sulfato de polimixina B)

Novartis Biociências S.A.

Suspensão Oftálmica Estéril

1mg/mL / 5mg/mL / 6000UI/mL

Bula Profissional



MAXITROL* SUSPENSÃO

dexametasona 1 mg/ml sulfato de neomicina 5 mg/ml
sulfato de polimixina B 6000 UI/ml

APRESENTAÇÕES

Suspensão oftálmica estéril.

Frasco plástico conta-gotas contendo 5 ml de suspensão oftálmica.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO TÓPICA OCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada ml (22 gotas) contém:

1mg de dexametasona, 5 mg sulfato de neomicina (equivalente a 3,5 mg de base) e 6000 UI de sulfato de polimixina B, ou seja, 0,05 mg Dexametasona, 0,23 mg de sulfato de neomicina (equivalente a 0,16 mg de neomicina base) e 273 UI Sulfato de Polimixina B por gota.

Veículo constituído de: cloreto de sódio, polissorbato 20, hipromelose, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio, cloreto de benzalcônio como conservante e água purificada q.s.p. 1,0 ml.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

MAXITROL* Suspensão Oftálmica é indicado nas condições inflamatórias oculares que respondam aos esteróides e onde exista infecção bacteriana ocular ou risco de infecção. Os esteróides oculares são indicados nas condições inflamatórias das pálpebras e conjuntiva bulbar, córnea e segmento anterior do globo, onde se aceita o risco inerente ao uso de esteróides em certas conjuntivites infectadas para se obter diminuição do edema e inflamação. Também são indicados na uveíte anterior crônica e traumas corneanos causados por queimaduras químicas, por radiação ou térmicas, e também em casos de penetração de corpo estranho. O uso da combinação com antiinfecioso é indicado onde o risco de infecção é grande ou quando se suspeita que um número de bactérias potencialmente perigoso esteja presente no olho. MAXITROL* Suspensão Oftálmica é ativo contra *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella / Enterobacter sp*, *Neisseria sp* e *Pseudomonas aeruginosa*. Este produto não dá cobertura adequada contra *Serratia marcescens* e *Streptococci*, inclusive *Streptococcus pneumoniae*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo duplo cego, randomizado e comparativo realizado por Notivol e Bertin1 foram avaliados 271 pacientes submetidos à cirurgia de catarata. Estes pacientes foram divididos em 3 grupos que receberam de forma aleatória colírio de Tobramicina/Dexametasona ou Neomicina-Polimixina B e Dexametasona ou Sulfato de Neomicina.

O principal critério de eficácia foi a ocorrência de inflamação intraocular através da contagem de células no humor aquoso e flare. Todos os pacientes foram examinados no pós-operatório, 3, 8, 14 e 21 dias de pós-operatório. Os autores concluíram que não houve diferença significativa na eficácia e tolerabilidade das formulações avaliadas.

1Comparison of topical tobramycin-dexamethasone with dexamethasone-neomycin-polymyxin and neomycin-polymyxin-gramicidin for control of inflammation after cataract surgery: results of a multicenter, prospective, three-arm, randomized, double-masked, controlled, parallel-group study. Clin Ther. 2004 Aug;26(8):1274-85.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Os corticóides atuam suprimindo a resposta inflamatória a uma variedade de agentes e, provavelmente, retardam o processo de cicatrização. Como os corticóides podem inibir o mecanismo de defesa do corpo contra infecções, pode ser aconselhável o uso concomitante de um antimicrobiano se essa inibição for considerada clinicamente significativa em um caso particular. A administração de corticóide e antimicrobiano combinados em um mesmo medicamento tem a vantagem da maior conveniência e aceitação pelo paciente. Além disso, assegura-se a dosagem apropriada de cada droga, compatibilidade dos componentes na mesma formulação e, em especial, que o volume correto de droga seja dispensado e retido. A potência relativa dos corticóides depende da estrutura molecular, concentração e da sua liberação do veículo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pessoas que tenham hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer excipiente. MAXITROL* Suspensão Oftálmica é contraindicado na ceratite por herpes simples, vaccínia, varicela, e outras infecções virais da córnea ou conjuntiva. Também é contraindicado em doenças micóticas nas estruturas oculares ou infecções oculares parasitárias não tratadas e em infecções oculares por micobactérias.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Pode ocorrer, em alguns pacientes, sensibilidade para administração tópica de aminoglicosídeos, tais como a neomicina. A gravidade das reações de hipersensibilidade pode variar de efeitos locais para reações generalizadas, tais como eritema, prurido, urticária, erupções cutâneas, anafilaxia, reações anafiláticas ou reações bolhosas. Se for desenvolvida hipersensibilidade durante o uso deste medicamento, o tratamento deve ser descontinuado.
- Adicionalmente, o uso tópico de neomicina pode levar a uma sensibilização da pele.
- Pode ocorrer hipersensibilidade cruzada com outros aminoglicosídeos, e deve-se considerar a possibilidade de que os pacientes que se tornam sensibilizados à neomicina tópica podem também ficar sensível a outros aminoglicosídeos tópicos e/ou sistêmicos.
- Reações adversas graves, incluindo neurotoxicidade, ototoxicidade e nefrotoxicidade ocorreram em pacientes que receberam neomicina sistêmica ou quando aplicada topicamente em feridas abertas ou na danificada. Reações nefrotóxicas e neurotóxicas também ocorreram com polimixina B sistêmica. Embora estes efeitos não foram relatados após o uso ocular tópico deste produto, recomenda-se cautela quando usado concomitantemente com aminoglicosídeo sistêmico ou terapia com polimixina B.
- O uso prolongado de corticosteróides oftálmicos pode resultar em hipertensão e/ou glaucoma ocular, com dano no nervo óptico, diminuição da acuidade visual, alterações no campo visual e formação de catarata subcapsular posterior. Em pacientes sob tratamento com corticosteróide oftálmico prolongado, a pressão intraocular deve ser verificada periodicamente e com frequência. Isso é especialmente importante em pacientes pediátricos, uma vez que o risco de hipertensão ocular induzida por corticosteróide pode ser maior em crianças e pode ocorrer mais cedo do que em adultos.
- O risco de pressão intraocular aumentada induzida por corticosteróide e/ou formação de cataratas é aumentada em pacientes predispostos (por exemplo, diabetes).
- Síndrome de Cushing e/ou supressão adrenal associada a absorção sistêmica de dexametasona oftálmica pode ocorrer após a terapia intensiva contínua ou a longo prazo em pacientes predispostos, incluindo crianças e pacientes tratados com ritonavir. Nestes casos, o tratamento não deve ser interrompido abruptamente, e sim progressivamente.
- Os corticosteróides podem reduzir a resistência e ajudar na estabilização de bactérias não suscetíveis, fungos ou infecções virais ou parasitárias e mascarar os sinais clínicos da infecção.
- Deve-se suspeitar de infecção fúngica em pacientes com úlcera de córnea persistente. Se ocorrer infecção fúngica, a terapia com corticosteróides deve ser interrompida.
- Assim como ocorre com outros anti-infecciosos, o uso prolongado de antibióticos, como a neomicina e a polimixina, pode resultar na proliferação de organismos não susceptíveis, incluindo fungos. Se ocorrer uma superinfecção, suspenda o uso e inicie uma terapêutica alternativa.
- Os corticosteróides oftálmicos tópicos podem retardar a cicatrização de feridas da córnea. Os AINEs tópicos também são conhecidos por retardar ou atrasar a cura. O uso concomitante de AINEs tópicos e esteróides tópicos pode aumentar o potencial de problemas de cicatrização (vide "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").
- Nas doenças que causam adelgaçamento da córnea ou da esclera, são conhecidos casos de perfuração com o uso de corticosteróides tópicos.
- O uso de lentes de contato não é incentivado durante o tratamento de uma inflamação ou infecção ocular. MAXITROL* Suspensão Oftálmica contém cloreto de benzalcônio que pode causar irritação ocular e é conhecido por alterar a coloração das lentes de contato gelatinosas. Evite o contato com lentes de contato gelatinosas. No caso de o paciente estar autorizado a usar lentes de contato, ele deve ser instruído a retirar as lentes de contato antes da aplicação de MAXITROL* Suspensão Oftálmica e esperar por pelo menos 15 minutos antes da reinserção.
- Oclusão naso-lacrimal ou fechar suavemente a pálpebra após a administração é recomendado. Isto pode reduzir a absorção sistêmica de medicamentos administrados por via ocular e resultar numa diminuição de reações adversas sistêmicas.

Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas

Visão turva temporária ou outros distúrbios visuais podem afetar a habilidade de dirigir ou operar máquinas. Se ocorrer visão turva após a instilação, o paciente deve esperar até que a visão volte ao normal antes de dirigir ou operar máquinas.

FERTILIDADE, GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

FERTILIDADE

VPS3 = Maxitrol_Suspensão_Bula_Profissional

Não há dados disponíveis sobre o uso de neomicina ou polimixina B afetar a fertilidade masculina ou feminina. Existem dados clínicos limitados para avaliar o efeito da dexametasona sobre a fertilidade masculina ou feminina. A dexametasona se demonstrou livre de efeitos adversos sobre a fertilidade em uma espécie de rato com gonadotrofina coriônica primária.

GRAVIDEZ

Não há, ou há em quantidade limitada dados sobre o uso de dexametasona, neomicina ou polimixina B em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva.

Os antibióticos aminoglicosídeos, como a neomicina, não atravessam a placenta após a administração intravenosa em mulheres grávidas. Exposição sistêmica não-clínica e clínica para aminoglicosídeos tem sido demonstrada, induzindo a ototoxicidade e a nefrotoxicidade. Na dose baixa administrada através do uso tópico, a neomicina não deverá causar ototoxicidade ou nefrotoxicidade de exposição no útero. Em um estudo com ratos, onde foram administrados por via oral a neomicina em até 25 mg/kg de peso corporal/dia, não foi observada nenhuma evidência de toxicidade materna, toxicidade fetal ou teratogenicidade.

O uso prolongado ou repetido de corticóide durante a gravidez tem sido associado a um risco aumentado de retardamento do crescimento intra-uterino. Os recém-nascidos de mães que receberam doses substanciais de corticosteróides durante a gravidez devem ser cuidadosamente observados para sinais de hipoadrenalismo.

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva após a administração sistêmica e ocular de dexametasona. Não há dados disponíveis sobre a segurança de polimixina B em fêmeas gestantes.

MAXITROL* Suspensão oftálmica não é recomendado durante a gravidez.

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

LACTAÇÃO

Desconhece-se se a dexametasona, neomicina ou polimixina B administradas pela via tópica oftálmica são excretadas no leite humano. No entanto, uma vez que os corticosteróides sistêmicos e aminoglicosídeos podem ser distribuídos para o leite, não se pode excluir o risco para a criança amamentada.

Os aminoglicosídeos são excretados no leite humano após administração sistêmica. Não existem dados disponíveis sobre a passagem de dexametasona e polimixina B no leite materno humano. No entanto, é provável que a quantidade de dexametasona, neomicina e polimixina B não seja detectável no leite humano e não seja capaz de produzir efeitos clínicos na criança após o uso materno adequado deste produto tópico.

Um risco para a criança amamentada não pode ser excluído. Deve ser tomada a decisão se seria mais adequado suspender o aleitamento ou suspender/abster-se do tratamento com o medicamento, levando em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de esteroides tópicos e AINEs tópicos pode aumentar o potencial de problemas de cicatrização da córnea.

Em pacientes tratados com ritonavir, as concentrações plasmáticas de dexametasona podem aumentar.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento MAXITROL* Suspensão Oftálmica deve ser armazenado a temperatura ambiente entre 15° e 30°C. Manter o produto em posição vertical durante o seu uso e armazenamento. A validade do produto é de 24 meses. Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. Após aberto, a validade do produto (5ml) é de 30 dias e amostra grátis (2,5ml) de 28 dias. MAXITROL* Suspensão Oftálmica é uma suspensão de aparência branca a amarelo clara. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. **TODO O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

AGITAR BEM ANTES DE USAR. Instilar 1 ou 2 gotas topicamente no saco conjuntival. Em casos graves, as gotas podem ser administradas de hora em hora, diminuindo-se gradativamente a dosagem até a interrupção quando se notar melhora da inflamação. Em casos leves, as gotas podem ser utilizadas de 4 a 6 vezes por dia.

Não deixe que a ponta do frasco toque seus olhos ou área ao redor dos olhos. Para evitar possível contaminação do frasco, mantenha a ponta do frasco longe do contato com qualquer superfície. Mantenha o frasco bem fechado após o uso. O uso do frasco de medicamento por mais de uma pessoa pode espalhar a infecção.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas são classificadas de acordo com a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), ou muito rara ($< 1/10.000$), ou desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. As reações adversas foram observadas durante estudos clínicos e na vigilância pós-comercialização com MAXITROL* Suspensão Oftálmica.

Classificação por sistema de órgão	Termo preferido MedDRA (v. 18.0)
Distúrbios oculares	Incomum: Ceratite, aumento da pressão intraocular, prurido ocular, desconforto ocular e olhos irritados

Reações adversas adicionais identificadas a partir da vigilância pós-comercialização, incluem o seguinte (as frequências não puderam ser estimadas a partir dos dados disponíveis):

Classificação por sistema de órgão	Termo preferido MedDRA (v. 18.0)
Distúrbios do Sistema Imune	Hipersensibilidade
Distúrbios do Sistema Nervoso	Dor de cabeça
Distúrbios oculares	Ceratite ulcerativa, visão borrada, fotofobia, midríase, ptose palpebral, dor nos olhos, inchaço do olho, sensação de corpo estranho nos olhos, hiperemia ocular, aumento do lacrimejamento
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	Síndrome de Stevens-Johnson

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 a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Devido às características desta preparação destinada para uso tópico, nenhum efeito tóxico é previsto quando administrada nos olhos nas doses recomendadas, nem em caso de ingestão acidental do conteúdo de um tubo.

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

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

MS - 1.0068.1106.001-7

Farm. Resp.: Tatiana Torres Pubill – CRF-SP N° 41.752

Fabricado por:

Novartis Biociências S.A., São Paulo, SP

SAC: 0800-707 7908

sac.brasil@alcon.com

Registrado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90

São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

© 2016 Novartis.

* Marca de Novartis

VPS3 = Maxitrol_Suspensão_Bula_Profissional



V03

011463



MAXITROL*

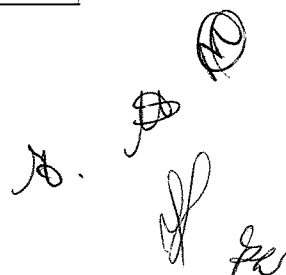
(dexametasona / sulfato de neomicina / sulfato de polimixina B)

Novartis Biociências S.A.

Pomada Oftálmica Estéril

1mg/g / 5mg/g / 6000UI/g

Bula Profissional



MAXITROL*POMADA

dexametasona 1 mg/g sulfato de neomicina 5 mg/g
sulfato de polimixina B 6000 UI/g

APRESENTAÇÕES

Pomada oftálmica estéril.

Bisnaga de alumínio contendo 3,5 g de pomada oftálmica.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO TÓPICA OCULAR
USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada g contém: 1,0 mg de dexametasona, 5,0 mg de sulfato de neomicina (equivalente a 3,5 mg de base) e 6000 UI de sulfato de polimixina B.

Veículo constituído de: lanolina anidra, com metilparabeno e propilparabeno como conservantes e petrolato branco q.s.p. 1 g.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

MAXITROL* Pomada Oftálmica é indicado nas condições inflamatórias oculares que respondam aos esteróides e onde exista infecção bacteriana ocular ou risco de infecção. Os esteróides oculares são indicados nas condições inflamatórias das pálpebras e conjuntiva bulbar, córnea e segmento anterior do globo, onde se aceita o risco inerente ao uso de esteróides em certas conjuntivites infectadas para se obter diminuição do edema e inflamação. Também são indicados na uveíte anterior crônica e traumas corneanos causados por queimaduras químicas, por radiação ou térmicas, e também em casos de penetração de corpo estranho. O uso da combinação com anti-infeccioso é indicado onde o risco de infecção é grande ou quando se suspeita que um número de bactérias potencialmente perigoso esteja presente no olho. MAXITROL* Pomada Oftálmica é ativo contra *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella / Enterobacter sp*, *Neisseria sp* e *Pseudomonas aeruginosa*. Este produto não dá cobertura adequada contra *Serratia marcescens* e *Streptococci*, inclusive *Streptococcus pneumoniae*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo duplo cego, randomizado e comparativo realizado por Notivol e Bertin¹ foram avaliados 271 pacientes submetidos à cirurgia de catarata. Estes pacientes foram divididos em 3 grupos que receberam de forma aleatória colírio de Tobramicina/Dexametasona ou Neomicina-Polimixina B e Dexametasona ou Sulfato de Neomicina.

O principal critério de eficácia foi a ocorrência de inflamação intraocular através da contagem de células no humor aquoso e flare. Todos os pacientes foram examinados no pós-operatório, 3, 8, 14 e 21 dias de pós-operatório. Os autores concluíram que não houve diferença significativa na eficácia e tolerabilidade das formulações avaliadas.

¹Comparison of topical tobramycin-dexamethasone with dexamethasone-neomycin-polymyxin and neomycin-polymyxin-gramicidin for control of inflammation after cataract surgery: results of a multicenter, prospective, three-arm, randomized, double-masked, controlled, parallel-group study. Clin Ther.

2004 Aug;26(8):1274-85.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Os corticóides atuam suprimindo a resposta inflamatória a uma variedade de agentes e, provavelmente, retardam o processo de cicatrização. Como os corticóides podem inibir o mecanismo de defesa do corpo contra infecções, pode ser aconselhável o uso concomitante de um antimicrobiano se essa inibição for considerada clinicamente significante em um caso particular. A administração de corticóide e antimicrobiano combinados em um mesmo medicamento tem a vantagem da maior conveniência e aceitação pelo paciente. Além disso, assegura-se a dosagem apropriada de cada droga, compatibilidade dos componentes na mesma formulação e, em especial, que o volume correto de droga seja dispensado e retido. A potência relativa dos corticóides depende da estrutura molecular, concentração e da sua liberação do veículo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pessoas que tenham hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer excipiente. MAXITROL* Pomada Oftálmica é contraindicado na ceratite por herpes simples, vaccínia, varicela e

outras infecções virais da córnea ou conjuntiva. Também é contraindicado em doenças micóticas nas estruturas oculares ou infecções oculares parasitárias não tratadas e em infecções oculares por micobactérias.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Pode ocorrer, em alguns pacientes, sensibilidade para administração tópica de aminoglicosídeos, tais como a neomicina. A gravidade das reações de hipersensibilidade pode variar de efeitos locais para reações generalizadas, tais como eritema, prurido, urticária, erupções cutâneas, anafilaxia, reações anafiláticas ou reações bolhosas. Se for desenvolvida hipersensibilidade durante o uso deste medicamento, o tratamento deve ser descontinuado.
- Adicionalmente, o uso tópico de neomicina pode levar a uma sensibilização da pele.
- Pode ocorrer hipersensibilidade cruzada com outros aminoglicosídeos, e deve-se considerar a possibilidade de que os pacientes que se tornam sensibilizados à neomicina tópica podem também ficar sensível a outros aminoglicosídeos tópicos e/ou sistêmicos.
- Reações adversas graves, incluindo neurotoxicidade, ototoxicidade e nefrotoxicidade ocorreram em pacientes que receberam neomicina sistêmica ou quando aplicada topicamente em feridas abertas ou na pele danificada. Reações nefrotóxicas e neurotóxicas também ocorreram com polimixina B sistêmica. Embora estes efeitos não foram relatados após o uso ocular tópico deste produto, recomenda-se cautela quando usado concomitantemente com aminoglicosídeo sistêmico ou terapia com polimixina B.
- O uso prolongado de corticosteróides oftálmicos pode resultar em hipertensão e/ou glaucoma ocular, com dano no nervo óptico, diminuição da acuidade visual, alterações no campo visual e formação de catarata subcapsular posterior. Em pacientes sob tratamento com corticosteróide oftálmico prolongado, a pressão intraocular deve ser verificada periodicamente e com frequência. Isso é especialmente importante em pacientes pediátricos, uma vez que o risco de hipertensão ocular induzida por corticosteróide pode ser maior em crianças e pode ocorrer mais cedo do que em adultos. MAXITROL* Pomada Oftálmica não está aprovado para uso em pacientes pediátricos.
- O risco de pressão intraocular aumentada induzida por corticosteróide e/ou formação de cataratas é aumentada em pacientes predispostos (por exemplo, diabetes).
- Síndrome de Cushing e/ou supressão adrenal associada a absorção sistêmica de dexametasona oftálmica pode ocorrer após a terapia intensiva contínua ou a longo prazo em pacientes predispostos, incluindo crianças e pacientes tratados com ritonavir. Nestes casos, o tratamento não deve ser interrompido abruptamente, e sim progressivamente.
- Os corticosteróides podem reduzir a resistência e ajudar na estabilização de bactérias não suscetíveis, fungos ou infecções virais ou parasitárias e mascarar os sinais clínicos da infecção.
- Deve-se suspeitar de infecção fúngica em pacientes com úlcera de córnea persistente. Se ocorrer infecção fúngica, a terapia com corticosteróides deve ser interrompida.
- Assim como ocorre com outros anti-infecciosos, o uso prolongado de antibióticos, como a neomicina e a polimixina, pode resultar na proliferação de organismos não susceptíveis, incluindo fungos. Se ocorrer uma superinfecção, suspenda o uso e inicie uma terapêutica alternativa.
- Os corticosteróides oftálmicos tópicos podem retardar a cicatrização de feridas da córnea. Os AINEs tópicos também são conhecidos por retardar ou atrasar a cura. O uso concomitante de AINEs tópicos e esteroides tópicos pode aumentar o potencial de problemas de cicatrização (vide "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").
- Nas doenças que causam adelgaçamento da córnea ou da esclera, são conhecidos casos de perfuração com o uso de corticosteróides tópicos.
- Desaconselha-se o uso de lentes de contato durante o tratamento de uma inflamação ou infecção ocular.
- Este produto contém metilparabeno e propilparabeno que pode causar reações alérgicas (possivelmente não imediata).
- Oclusão naso-lacrimal ou fechar suavemente a pálpebra após a administração é recomendado. Isto pode reduzir a absorção sistêmica de medicamentos administrados por via ocular e resultar numa diminuição de reações adversas sistêmicas.
- Este produto contém lanolina que pode causar reações cutâneas locais (por exemplo, dermatite de contato).

Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas

Visão turva temporária ou outros distúrbios visuais podem afetar a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Se ocorrer visão turva após a instilação, o paciente deve esperar até que a visão volte ao normal antes de dirigir ou operar máquinas.

FERTILIDADE, GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

FERTILIDADE

Não há dados disponíveis sobre o uso de neomicina ou polimixina B afetar a fertilidade masculina ou feminina. Existem dados clínicos limitados para avaliar o efeito da dexametasona sobre a fertilidade masculina ou feminina. A

dexametasona demonstrou-se livre de efeitos adversos sobre a fertilidade em uma espécie de rato com gonadotrofina coriônica primária.

GRAVIDEZ

Não há, ou há em quantidade limitada dados sobre o uso de dexametasona, neomicina ou polimixina B em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva.

Os antibióticos aminoglicosídeos, como a neomicina, não atravessam a placenta após a administração intravenosa em mulheres grávidas. Exposição sistêmica não-clínica e clínica para aminoglicosídeos tem sido demonstrada, induzindo a ototoxicidade e a nefrotoxicidade. Na dose baixa administrada através do uso tópico, a neomicina não deverá causar ototoxicidade ou nefrotoxicidade de exposição no útero. Em um estudo com ratos, onde foram administrados por via oral a neomicina em até 25 mg/kg de peso corporal/dia, não foi observada nenhuma evidência de toxicidade materna, toxicidade fetal ou teratogenicidade.

O uso prolongado ou repetido de corticóide durante a gravidez tem sido associado a um risco aumentado de retardamento do crescimento intra-uterino. Os recém-nascidos de mães que receberam doses substanciais de corticosteróides durante a gravidez devem ser cuidadosamente observados para sinais de hipoadrenalismo. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva após a administração sistêmica e ocular de dexametasona. Não há dados disponíveis sobre a segurança de polimixina B em fêmeas gestantes.

MAXITROL* Pomada oftálmica não é recomendado durante a gravidez.

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

LACTAÇÃO

Desconhece-se se a dexametasona, neomicina ou polimixina B administradas pela via tópica oftálmica são excretadas no leite humano. No entanto, uma vez que os corticosteróides sistêmicos e aminoglicosídeos podem ser distribuídos para o leite, não se pode excluir o risco para a criança amamentada.

Os aminoglicosídeos são excretados no leite humano após administração sistêmica. Não existem dados disponíveis sobre a passagem de dexametasona e polimixina B no leite materno humano. No entanto, é provável que a quantidade de dexametasona, neomicina e polimixina B não seja detectável no leite humano e não seja capaz de produzir efeitos clínicos na criança após o uso materno adequado deste produto tópico.

Um risco para a criança amamentada não pode ser excluído. Deve ser tomada a decisão se seria mais adequado suspender o aleitamento ou suspender/abster-se do tratamento com o medicamento, levando em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de esteroides tópicos e AINEs tópicos pode aumentar o potencial de problemas de cicatrização da córnea.

Em pacientes tratados com ritonavir, as concentrações plasmáticas de dexametasona podem aumentar.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento de MAXITROL* Pomada oftálmica deve ser armazenado entre 2 a 8°C (refrigerador).

A validade do produto é de 24 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. Após aberto ou se permanecer em temperatura ambiente, válido por 28 dias.

MAXITROL* Pomada oftálmica é uma pomada de coloração branca a amarelo clara. **Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Todo o medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Aplicar aproximadamente de 1 a 1,5 cm da pomada no saco conjuntival 3 a 4 vezes por dia, ou a critério médico. Não deixe que a ponta da bisnaga toque os olhos ou área ao redor dos olhos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas são classificadas de acordo com a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), ou desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. As reações adversas foram observadas durante estudos clínicos e na vigilância pós-comercialização com MAXITROL* Pomada oftálmica.



Classificação por sistema de órgão	Termo preferido MedDRA (v. 18.0)
Distúrbios oculares	Incomum: Ceratite, aumento da pressão intraocular, prurido ocular, desconforto ocular e olhos irritados

Reações adversas adicionais identificadas a partir da vigilância pós-comercialização, incluem o seguinte (as frequências não puderam ser estimadas a partir dos dados disponíveis):

Classificação por sistema de órgão	Termo preferido MedDRA (v. 18.0)
Distúrbios do Sistema Imune	Hipersensibilidade
Distúrbios do Sistema Nervoso	Dor de cabeça
Distúrbios oculares	Ceratite ulcerativa, visão borrada, fotofobia, midríase, ptose palpebral, dor nos olhos, inchaço do olho, sensação de corpo estranho nos olhos, hiperemia ocular, aumento do lacrimejamento
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	Síndrome de Stevens-Johnson

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 a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Devido às características desta preparação destinada para uso tópico, nenhum efeito tóxico é previsto quando administrada nos olhos nas doses recomendadas, nem em caso de ingestão acidental do conteúdo de um frasco.

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

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

MS- 1.0068.1106.002-5

Farm. Resp.: Tatiana Torres Pubill – CRF-SP N° 41.752

Fabricado por:

Novartis Biociências S.A., São Paulo, SP

SAC: 0800-707 7908

sac.brasil@alcon.com

Registrado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90

São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

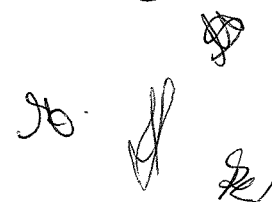
© 2016 Novartis.

*Marca de Novartis



V03

VPS3 = Maxitrol_Pomada_Bula_Profissional



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/01/2011	027914115	MEDICAMENTO NOVO - Alteração de Texto de Bula	12/01/2011	027914115	MEDICAMENTO NOVO - Alteração de Texto de Bula	12/01/2011	-Inserção de Informações de Segurança	VP	SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
							- Inserção de Informações de Segurança	VPS	1,0 MG/G + 5,0 MG/G + 6.000 UI/G POM OFT CT BG AL X 3,5 G
30/04/2015	0379364158	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	30/04/2015	0379364158	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	30/04/2015	- Dizeres Legais	VP	SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
							-Dizeres Legais	VPS	
30/04/2015	0375789157	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	30/04/2015	0375789157	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	30/04/2015	- Dizeres Legais	VP	1,0 MG/G + 5,0 MG/G + 6.000 UI/G POM OFT CT BG AL X 3,5 G
							-Dizeres Legais	VPS	
17/08/2015	0728559151	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	17/08/2015	0728559151	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	17/08/2015	- Inserção de Informações de Segurança	VP	SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
							- Inserção de Informações de Segurança	VPS	
17/08/2015	0728579155	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	17/08/2015	0728579155	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	17/08/2015	- Inserção de Informações de Segurança	VP	1,0 MG/G + 5,0 MG/G + 6.000 UI/G POM OFT CT BG AL X 3,5 G
							- Inserção de Informações de Segurança	VPS	
25/05/2016	1810552161	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	25/05/2016	1810552161	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	25/05/2016	- Inserção de Informações de Segurança	VP	SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
							- Inserção de Informações de	VPS	

Maxitrol/ Suspensão e Pomada Oftálmica Estéril / 1 mg/mL + 1mg/mL + 6000 UI/mL / 1mg/g + 5mg/g + 6000UI/g

011466

[Handwritten signature]

							Segurança		UI/G POM OFT CT BG AL X 3,5 G
xx/xx/2017	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	xx/xx/2017	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	xx/xx/2017	Dizeres Legais	VP	SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
							Dizeres Legais	VPS	1,0 MG/G + 5,0 MG/G + 6.000 UI/G POM OFT CT BG AL X 3,5 G

Maxitrol/ Suspensão e Pomada Oftálmica Estéril / 1 mg/mL + 1mg/mL + 6000 UI/mL / 1mg/g + 5mg/g + 6000UI/g

[Handwritten signatures]

Bula
item 308

011467

[Handwritten mark]

Maxidex[®]
(dexametasona)

Novartis Biociências S.A.
Suspensão Oftálmica Estéril
1,0 mg/mL

Bula Profissional

[Handwritten marks]

MAXIDEX®
dexametasona

APRESENTAÇÕES

Suspensão oftálmica estéril.

Frasco plástico conta-gotas contendo 5 mL de suspensão oftálmica.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO TÓPICA OCULAR USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL (24 gotas) contém:

1,0 mg de dexametasona, ou seja, 0,04 mg de dexametasona por gota.

Veículo constituído de: hipromelose, cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico anidro, polissorbato 80, edetato dissódico di-hidratado e cloreto de benzalcônio como conservantes, ácido cítrico anidro e/ou hidróxido de sódio e água purificada q.s.p. 1,0 mL.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

MAXIDEX® Suspensão oftálmica é indicado em condições inflamatórias da conjuntiva palpebral e bulbar, córnea e segmento anterior do globo, tais como conjuntivite alérgica, acne rosácea, ceratite puntata superficial, ceratite por herpes zoster, irites, ciclites, conjuntivites infecciosas, quando se aceita o risco inerente ao uso de esteroides para se obter a necessária diminuição do edema e inflamação, traumas corneanos causados por queimaduras químicas, térmicas ou por radiação; ou penetração de corpos estranhos. MAXIDEX® Suspensão oftálmica pode ser usado para suprimir a reação ao enxerto após ceratoplastia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Leibowitz e colaboradores avaliaram 143 pacientes com conjuntivite ou blefaro-conjuntivite para determinar a segurança e eficácia da corticoterapia isolada ou associada a antibióticos.

Os autores concluíram que os corticoides são efetivos no controle dos processos inflamatórios oculares utilizados isoladamente ou associado a antibióticos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A dexametasona é um corticoide sintético que causa inibição da resposta inflamatória causada por diversos agentes que provavelmente atrasa ou retarda a cura de natureza mecânica, química ou imunológica. Experiências clínicas e de laboratório, baseadas em administração oral, demonstraram que a dexametasona é aproximadamente 6 a 7 vezes mais potente do que a prednisolona e, pelo menos, 30 vezes mais potente do que a cortisona. No MAXIDEX® a dexametasona é apresentada na forma de micropartículas, o que assegura maior conforto no uso do produto e maior eficácia anti-inflamatória. O veículo hipromelose 4.000cps confere maior viscosidade à suspensão oftálmica, o que aumenta o tempo de contato da droga com os tecidos oculares, favorecendo a sua penetração e atividade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pessoas que tenham hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer excipiente. Também não deve ser utilizado em casos de infecções bacterianas agudas não tratadas, ceratite por herpes simples, varíola, varicela e outras infecções virais da córnea e conjuntiva, doenças fúngicas nos olhos ou infecção ocular parasitária não tratada e infecções oculares por micobactérias

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- É recomendada oclusão naso-lacrimal ou fechar suavemente a pálpebra após a administração. Isto pode reduzir a absorção sistêmica de medicamentos administrados por via ocular e resultar numa diminuição das reações adversas sistêmicas.
- O uso prolongado de corticosteroides tópicos pode resultar em hipertensão ocular e/ou glaucoma, com lesões no nervo óptico, redução na acuidade visual e defeitos nos campos visuais e formação de catarata subcapsular posterior. Nos pacientes sob tratamento prolongado com corticosteroide oftálmico, a pressão intraocular deve ser verificada periodicamente e com frequência. Isto é especialmente importante para os pacientes pediátricos, uma vez que o risco de hipertensão ocular induzida por corticosteroide pode ser maior em crianças e pode ocorrer mais cedo

do que em adultos. MAXIDEX® não está aprovado para uso em pacientes pediátricos. O risco de aumento da pressão intraocular e/ou formação de catarata induzida por corticosteroide é maior em pacientes predispostos (por exemplo, com diabetes).

- Pode ocorrer desenvolvimento da síndrome de Cushing e/ou supressão da função da glândula adrenal associada a absorção sistêmica de dexametasona oftálmica, após a terapia intensiva contínua ou a longo prazo em pacientes predispostos, incluindo crianças e pacientes tratados com inibidor de CYP3A4 (incluindo ritonavir e cobicistat). Nestes casos, o tratamento não deve ser interrompido abruptamente, mas progressivamente.
- Os corticosteroides podem reduzir a resistência e ajuda no estabelecimento de infecções bacterianas, virais, fúngicas ou infecção parasitária e mascarar os sinais clínicos da infecção.
- Deve-se suspeitar de infecção fúngica em pacientes com úlcera de córnea persistente. O tratamento com corticosteroides deve ser interrompido se ocorrer uma infecção fúngica.
- Os corticosteroides oftálmicos tópicos podem retardar a cicatrização de feridas da córnea. AINES tópicos também são conhecidos por retardar ou atrasar a cura. O uso concomitante de AINES tópicos e de esteroides tópicos pode aumentar o potencial de problemas de cicatrização (vide INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).
- Em doenças que causam o adelgaçamento da córnea ou da esclera, são conhecidos casos de perfuração com o uso de corticosteroides tópicos.
- O uso de lentes de contato é desencorajado durante o tratamento de uma inflamação ocular. MAXIDEX® contém cloreto de benzalcônio que pode causar irritação ocular e é conhecido por alterar a coloração das lentes de contato gelatinosas. Evitar o contato com lentes de contato gelatinosas. Em casos de pacientes que estejam autorizados a usar lentes de contato, eles devem ser instruídos a retirar as lentes de contato antes da aplicação do MAXIDEX® e esperar por pelo menos 15 minutos antes da reinserção.

Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas

Visão turva temporária ou outros distúrbios visuais podem afetar a habilidade de dirigir ou operar máquinas. Se ocorrer visão turva após a administração, o paciente deve esperar até que a visão volte ao normal antes de dirigir ou operar máquinas.

Fertilidade, gravidez e lactação

Fertilidade

Não foram realizados estudos para avaliar o efeito da administração tópica ocular de dexametasona sobre a fertilidade. Existem dados clínicos limitados para avaliar o efeito da dexametasona sobre a fertilidade masculina ou feminina. A dexametasona não apresentou efeitos adversos sobre a fertilidade em uma espécie de rato com gonadotrofina coriônica primária.

Gravidez

Não há, ou há em quantidade limitada dados sobre o uso de MAXIDEX® em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva.

Não existem estudos adequados ou bem controlados que avaliaram o uso de MAXIDEX® em mulheres grávidas. O uso prolongado ou repetido de corticoide durante a gravidez tem sido associado a um maior risco de retardo do crescimento intrauterino. Os recém-nascidos de mães que receberam doses substanciais de corticosteroides durante a gravidez, devem ser cuidadosamente observados para sinais de hipoadrenalismo. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva após a administração sistêmica. A administração ocular de dexametasona 0,1% também resultou em anomalias fetais em coelhos. MAXIDEX® Suspensão oftálmica não é recomendado durante a gravidez.

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

Lactação

Desconhece-se se MAXIDEX® Suspensão oftálmica é excretado no leite humano. Não existem dados disponíveis sobre a passagem de dexametasona para o leite materno. Não é provável que a quantidade de dexametasona seria detectável no leite humano ou seria capaz de produzir efeitos clínicos na criança após o uso do produto pela mãe.

Um risco para o lactente não pode ser excluído. É necessário que haja uma decisão se a amamentação deve ser suspensa ou se a terapia com este medicamento deve ser interrompida, considerando o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de esteroides tópicos e AINEs tópicos pode aumentar o potencial de problemas de cicatrização da córnea. Inibidores de CYP3A4, incluindo ritonavir e cobicistat, podem aumentar a exposição sistêmica, resultando em maior risco de supressão adrenal/ síndrome de Cushing (consulte item 9. Reações Adversas). A combinação deve ser evitada a menos que o benefício supere o risco aumentado de efeitos colaterais sistêmicos de corticosteroides, caso em que os pacientes devem ser monitorados quanto aos efeitos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento MAXIDEX® Suspensão oftálmica deve ser armazenado a temperatura ambiente entre 15 e 30°C. Manter o produto em posição vertical durante o seu uso e armazenamento. A validade do produto é de 24 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. Após aberto, válido por 28 dias.

MAXIDEX® Suspensão oftálmica é uma suspensão de coloração branca a amarelo clara. **Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

AGITAR BEM ANTES DE USAR. Instilar 1 ou 2 gotas no saco conjuntival. Em casos graves, as gotas podem ser administradas de hora em hora, diminuindo-se gradativamente a dosagem até a interrupção quando se notar melhora da inflamação. Em casos leves, as gotas podem ser utilizadas de 4 a 6 vezes por dia, a critério médico.

A dosagem do medicamento deve ser reduzida pouco a pouco quando se notar melhora da inflamação.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram reportadas durante estudos clínicos com MAXIDEX® e são classificadas de acordo com a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), ou muito rara ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Classificação por sistema de órgão	Termo preferido MedDRA (v. 12.1)
Distúrbios do sistema nervoso	Incomum: disgeusia
Distúrbios oculares	Comum: desconforto nos olhos Incomum: ceratite, conjuntivite, ceratoconjuntivite seca, manchas na córnea, fotosensibilidade, visão turva, prurido ocular, sensação de corpo estranho nos olhos, aumento do lacrimejamento, sensação anormal nos olhos, crosta na margem da pálpebra, irritação nos olhos, hiperemia ocular

Outras reações adversas identificadas a partir da vigilância pós-comercialização, incluem o seguinte (as frequências não puderam ser estimadas a partir dos dados disponíveis):

Classificação por sistema de órgão	Termo preferido MedDRA (v. 12.1)
Distúrbios do sistema imune	Desconhecido: hipersensibilidade
Distúrbios do sistema endócrino	Desconhecido: Síndrome de Cushing, insuficiência adrenal
Distúrbios do sistema nervoso	Desconhecido: tonturae dor de cabeça
Distúrbios oculares	Desconhecido: glaucoma, ceratite ulcerativa, aumento da pressão intraocular, acuidade visual reduzida, erosão na córnea, ptose, dor nos olhos e midríase

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/notivisa>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Uma superdose ocular de MAXIDEX® pode ser removida do(s) olho(s) com água morna.

Devido às características da presente preparação, nenhum efeito tóxico é previsto com uma superdose ocular deste produto, nem em caso de ingestão acidental do conteúdo de um frasco.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0068.1097

Farm. Resp.: Tatiana Torres Pubill – CRF-SP N° 41.752

Fabricado por:

Novartis Biociências S.A., São Paulo, SP

Registrado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

SAC: 0800-707 7908
sac.brasil@alcon.com

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



VPS4
TDOC-0051104 v.2.0
19.Jan.18

Maxidex[®]
(dexametasona)

Novartis Biociências S.A.
Pomada Oftálmica Estéril
1,0 mg/g

Bula Profissional

MAXIDEX® POMADA

dexametasona 1,0 mg/g

APRESENTAÇÕES

Pomada oftálmica estéril.

Bisnaga de alumínio contendo 3,5g de pomada oftálmica.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO TÓPICA OCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada g contém: 1,0 mg de dexametasona.

Veículo constituído de: lanolina anidra, com metilparabeno e propilparabeno como conservantes e petrolato branco q.s.p. 1 g.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

MAXIDEX® Pomada oftálmica é indicado em condições inflamatórias da conjuntiva palpebral e bulbar, córnea e segmento anterior do globo, tais como conjuntivite alérgica, acne rosácea, ceratite puntata superficial, ceratite por herpes zoster, irites, ciclites, conjuntivites infecciosas, quando se aceita o risco inerente ao uso de esteróides para se obter a necessária diminuição do edema e inflamação, traumas corneanos causados por queimaduras químicas, térmicas ou por radiação; ou penetração de corpos estranhos.

MAXIDEX® Pomada oftálmica pode ser usado para suprimir a reação ao enxerto após ceratoplastia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Leibowitz e colaboradores avaliaram 143 pacientes com conjuntivite ou blefaro-conjuntivite para determinar a segurança e eficácia da corticoterapia isolada ou associada a antibióticos.

Os autores concluíram que os corticoides são efetivos no controle dos processos inflamatórios oculares utilizados isoladamente ou associado a antibióticos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A dexametasona é um corticoide sintético que causa inibição da resposta inflamatória causada por diversos agentes que provavelmente atrasa ou retarda a cura de natureza mecânica, química ou imunológica. Experiências clínicas e de laboratório, baseadas em administração oral, demonstraram que a dexametasona é aproximadamente 6 a 7 vezes mais potente do que a prednisolona e, pelo menos, 30 vezes mais potente do que a cortisona. No MAXIDEX® a dexametasona é apresentada na forma de micropartículas, o que assegura maior conforto no uso do produto e maior eficácia anti-inflamatória.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pessoas que tenham hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer excipiente. Também não deve ser utilizado nos casos de infecções bacterianas agudas não tratadas, ceratite por herpes simples, varíola, varicela e outras infecções virais da córnea e conjuntiva, doenças fúngicas nos olhos ou infecção ocular parasitária não tratada e infecções oculares por micobactérias.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

•É recomendada oclusão naso-lacrimal ou fechar suavemente a pálpebra após a administração. Isto pode reduzir a absorção sistêmica de medicamentos administrados por via ocular e resultar numa diminuição das reações adversas sistêmicas.

•O uso prolongado de corticosteroides tópicos pode resultar em hipertensão ocular e/ou glaucoma, com lesões no nervo óptico, redução na acuidade visual e defeitos nos campos visuais e formação de catarata subcapsular posterior. Nos pacientes sob tratamento prolongado com corticosteroide oftálmico, a pressão intraocular deve ser verificada periodicamente e com frequência. Isto é especialmente importante para os pacientes pediátricos, uma vez que o risco de hipertensão ocular induzida por corticosteroide pode ser maior em crianças e pode ocorrer mais cedo do que em adultos. MAXIDEX® não está aprovado para uso em pacientes pediátricos.

•O risco de aumento da pressão intraocular induzida por corticosteroide e/ou formação de cataratas é maior em pacientes predispostos (por exemplo, com diabetes).

- Pode ocorrer desenvolvimento da síndrome de Cushing e/ou supressão da função da glândula adrenal associada a absorção sistêmica de dexametasona oftálmica. Após a terapia intensiva contínua ou a longo prazo em pacientes predispostos, incluindo crianças e pacientes tratados com ritonavir ou cobicistat. Nestes casos, o tratamento não deve ser interrompido abruptamente, mas progressivamente.
- Os corticosteroides podem reduzir a resistência e ajuda no estabelecimento de infecções bacterianas, virais, fúngicas ou infecção parasitária e mascarar os sinais clínicos da infecção.
- Deve-se suspeitar de infecção fúngica em pacientes com úlcera de córnea persistente. O tratamento com corticosteroides deve ser interrompido se ocorrer uma infecção fúngica.
- Os corticosteroides oftálmicos tópicos podem retardar a cicatrização de feridas da córnea. AINES tópicos também são conhecidos por retardar ou atrasar a cura. O uso concomitante de AINES tópicos e de esteroides tópicos pode aumentar o potencial de problemas de cicatrização (vide INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).
- Em doenças que causam o adelgaçamento da córnea ou da esclera, são conhecidos casos de perfuração com o uso de corticosteroides tópicos.
- Este produto contém metilparabeno e propilparabeno que podem causar reações alérgicas (possivelmente tardias).

Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas

Visão turva temporária ou outros distúrbios visuais podem afetar a habilidade de dirigir ou operar máquinas. Se ocorrer visão turva após a administração, o paciente deve esperar até que a visão volte ao normal antes de dirigir ou operar máquinas.

FERTILIDADE, GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

FERTILIDADE

Não foram realizados estudos para avaliar o efeito da administração tópica ocular de dexametasona sobre a fertilidade. Existem dados clínicos limitados para avaliar o efeito da dexametasona sobre a fertilidade masculina ou feminina. A dexametasona não apresentou efeitos adversos sobre a fertilidade em uma espécie de rato com gonadotrofina coriônica primária.

GRAVIDEZ

Não há, ou há em quantidade limitada dados sobre o uso de MAXIDEX® em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva.

Não existem estudos adequados ou bem controlados que avaliaram o uso de MAXIDEX® em mulheres grávidas. O uso prolongado ou repetido de corticoide durante a gravidez tem sido associado a um maior risco de retardo do crescimento intrauterino. Os recém-nascidos de mães que receberam doses substanciais de corticosteroides durante a gravidez, devem ser cuidadosamente observados para sinais de hipoadrenalismo. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva após a administração sistêmica. A administração ocular de dexametasona 0,1% também resultou em anomalias fetais em coelhos.

MAXIDEX® Pomada oftálmica não é recomendado durante a gravidez.

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

LACTAÇÃO

Desconhece-se se MAXIDEX® Pomada oftálmica é excretado no leite humano. Não existem dados disponíveis sobre a passagem de dexametasona para o leite materno. Não é provável que a quantidade de dexametasona seria detectável no leite humano ou seria capaz de produzir efeitos clínicos na criança após o uso do produto pela mãe.

Um risco para o lactente não pode ser excluído. É necessário que haja uma decisão se a amamentação deve ser suspensa ou se a terapia com este medicamento deve ser interrompida, considerando o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de esteroides tópicos e AINES tópicos pode aumentar o potencial de problemas de cicatrização da córnea.

Inibidores de CYP3A4, incluindo ritonavir e cobicistat, podem aumentar a exposição sistêmica, resultando em maior risco de supressão adrenal/ síndrome de Cushing (consulte item 9. Reações Adversas). A combinação deve ser evitada a menos que o benefício supere o risco aumentado de efeitos colaterais sistêmicos de corticosteroides, caso em que os pacientes devem ser monitorados quanto aos efeitos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

VPS4 = Maxidex_Pomada_Bula_Profissional

O medicamento de MAXIDEX® Pomada oftálmica deve ser armazenado entre 2 a 8°C (refrigerador). A validade do produto é de 24 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. Após aberto ou se permanecer em temperatura ambiente, válido por 28 dias.

MAXIDEX® Pomada oftálmica é uma pomada de coloração branca a amarelo clara. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TUDO O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Aplicar cerca de 2 centímetros da pomada no saco conjuntival até 4 vezes por dia. Quando se notar melhora da inflamação, a dosagem deve ser reduzida gradativamente até uma aplicação diária durante vários dias. Para maior comodidade, a suspensão pode ser usada durante o dia e a pomada à noite, ao deitar-se.

A dosagem do medicamento deve ser reduzida pouco a pouco quando se notar melhora da inflamação.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram reportadas durante estudos clínicos com MAXIDEX® e são classificadas de acordo com a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), ou muito rara ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Classificação por sistema de órgão	Termo preferido MedDRA (v. 12.1)
Distúrbios do sistema nervoso	Incomum: disgeusia
Distúrbios oculares	Comum: desconforto nos olhos Incomum: ceratite, conjuntivite, ceratoconjuntivite seca, manchas na córnea, fotosensibilidade, visão turva, prurido ocular, sensação de corpo estranho nos olhos, aumento do lacrimejamento, sensação anormal nos olhos, crosta na margem da pálpebra, irritação nos olhos, hiperemia ocular

Outras reações adversas identificadas a partir da vigilância pós-comercialização, incluem o seguinte (as frequências não puderam ser estimadas a partir dos dados disponíveis):

Classificação por sistema de órgão	Termo preferido MedDRA (v. 12.1)
Distúrbios do sistema imune	Desconhecido: hipersensibilidade
Distúrbios do sistema endócrino	Desconhecido: Síndrome de Cushing, insuficiência adrenal
Distúrbios do sistema nervoso	Desconhecido: tontura e dor de cabeça
Distúrbios oculares	Desconhecido: glaucoma, ceratite ulcerativa, aumento da pressão intraocular, acuidade visual reduzida, erosão na córnea, ptose, dor nos olhos e miíriase

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/notivisa>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Uma superdose ocular de MAXIDEX® pode ser removida do(s) olho(s) com água morna.

Devido às características da presente preparação, nenhum efeito tóxico é previsto com uma superdose ocular deste produto, nem em caso de ingestão acidental do conteúdo de um frasco.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.0068.1097

Farm. Resp.: Tatiana Torres Pubill – CRF-SP N° 41.752

Fabricado por:

Novartis Biociências S.A., São Paulo, SP

SAC: 0800-707 7908
sac.brasil@alcon.com

Registrado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



VPS4
TDOC-0051104 v.2.0
19.01.2018

011472

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/01/2011	027930/11-7	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/01/2011	027930/11-7	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/01/2011	- Todos	VP	1 MG/ML SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
							- Todos	VPS	1 MG/G POM OFT CT BG AL X 3,5 G
01/09/2014	0724133/14-0	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/09/2014	0724133/14-0	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/09/2014	- Dizeres Legais	VP	1 MG/ML SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
							- Dizeres Legais	VPS	1 MG/G POM OFT CT BG AL X 3,5 G
17/08/2015	0728453/15-5	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2015	0728453/15-5	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2015	- Todos	VP	1 MG/ML SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
							- Todos	VPS	
17/08/2015	0728475/15-6	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2015	0728475/15-6	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2015	- Todos	VP	1 MG/G POM OFT CT BG AL X 3,5 G
							- Todos	VPS	
18/03/2016	1375250162	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/03/2016	1375250162	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/03/2016	- Todos	VP2	1 MG/ML SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
							- Todos	VPS2	1 MG/G POM OFT CT BG AL X 3,5 G

Maxidex (desametasona) / Solução e Pomada Oftálmica Estéril / 1 mg/mL / 1mg/g

08/11/2017	2186840/17-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/11/2017	2186840/17-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/11/17	- Dizeres Legais	VP3	1 MG/ML SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML 1 MG/G POM OFT CT BG AL X 3.5 G
							- Dizeres Legais	VPS3	
20/02/18	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/02/18	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/02/2018	- O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP4	1 MG/ML SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML 1 MG/G POM OFT CT BG AL X 3.5 G
							- Quais os males que este medicamento pode me causar?		
							- Dizeres Legais	VPS4	
							- Advertências e Precauções		
							- Interações medicamentosas		
							- Dizeres Legais		

Maxidex (desametasona) / Solução e Pomada Oftálmica Estéril / 1 mg/mL / 1mg/g

Bula
item 325

011473

[Handwritten signature]

Codaten[®]
(diclofenaco sódico + fosfato de codeína)

Novartis Biociências SA
comprimidos revestidos

Bula Profissional

(21)

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

CODATEN®

diclofenaco sódico e fosfato de codeína

APRESENTAÇÕES

Codaten® 50 mg/50 mg - embalagens contendo 10 ou 20 comprimidos revestidos.

VIA ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de Codaten® contém 50 mg de diclofenaco sódico e 50 mg de fosfato de codeína.

Excipientes: fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, amido, dióxido de silício, hiprolose, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, hipromelose, óleo de rícino polietoxilado, talco, dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Para tratamento a curto prazo (máximo de 2 semanas):

- Dor forte causada pela inflamação das doenças degenerativas articulares (p. ex.: gonartrose);
- Dor intensa e muito intensa após intervenções cirúrgicas;
- Dor tumoral, especialmente se os ossos forem afetados ou se houver edema inflamatório peritumoral.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos clínicos, o diclofenaco também mostrou exercer um efeito analgésico acentuado na dor moderada e forte de origem não-reumática.

Para avaliar a eficácia clínica e a tolerabilidade de Codaten® no tratamento da dor da doença articular degenerativa, por exemplo, de gonartrose, um estudo duplo-cego, multicêntrico, randomizado, controle-ativo, grupo paralelo foi realizado em 238 pacientes com dor forte causada por gonartrose descompensada. O objetivo primário do estudo foi demonstrar a superioridade de Codaten® (um comprimido três vezes ao dia) em comparação ao diclofenaco isoladamente (50 mg três vezes ao dia) em relação ao tempo de início de eficácia, definido como uma redução da intensidade da dor de no mínimo 30% da dor máxima. Sob o tratamento com Codaten®, 24,8% dos pacientes tiveram o tratamento bem sucedido no dia 1, em comparação com 19,3% no grupo controle diclofenaco. Esta diferença estatisticamente significativa do tratamento aumentou até o dia 6 para 61,8% no grupo tratado com Codaten® em comparação com 51,6% no grupo tratado com diclofenaco.

A análise de eventos adversos no estudo resultou em um maior número de efeitos indesejáveis no grupo Codaten® comparado com o grupo diclofenaco (34% versus 19% dos pacientes) e uma maior taxa de terminação, devido aos efeitos indesejáveis (5,3% versus 0,9% dos pacientes). Os efeitos indesejáveis mais comuns foram principalmente gastrintestinais, seguidos por sintomas do sistema nervoso central, sintomas físicos gerais e sintomas musculares e articulares.

Referências Bibliográficas

1. Cataflam/Voltaren Basic Prescribing Information. 25 Sep 08. [1] (dados em arquivo)
2. Combaren German Summary of Product Characteristics. 09 Jan 08. [2] (dados em arquivo)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Codeína, excl. psicolépticos/código ATC: N02AA59.

Mecanismo de ação**- diclofenaco sódico**

Codaten® contém diclofenaco sódico, um composto não-esteroidal com pronunciadas propriedades anti-reumáticas, anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas. A inibição da biossíntese de prostaglandinas, que tem sido demonstrada em experimentos, é considerada fundamental para o seu mecanismo de ação. As prostaglandinas desempenham um papel importante no processo de inflamação, dor e febre.

O diclofenaco sódico in vitro não suprime a biossíntese do proteoglicano na cartilagem em concentrações equivalentes às aquelas alcançadas em humanos.

- fosfato de codeína

A codeína inibe as fibras aferentes da dor em vários níveis do sistema nervoso central, inibindo a liberação dos neurotransmissores e ativando as vias inibidoras. Os efeitos são, em parte, devido aos metabólitos de morfina.

Os diferentes mecanismos de ação dos dois componentes desta associação determinaram um efeito analgésico aditivo, tornando Codaten® adequado especialmente ao tratamento de dores graves ou muito graves em doenças degenerativas articulares, após procedimentos cirúrgicos e em doenças malignas.

Farmacodinâmica

Codaten® é uma associação de liberação rápida de diclofenaco sódico, um analgésico e anti-inflamatório de ação periférica muito eficaz, com fosfato de codeína, um analgésico predominantemente de ação central.

Em doenças reumáticas, as propriedades anti-inflamatória e analgésica do diclofenaco provocam uma resposta clínica caracterizada pelo alívio acentuado dos sinais e sintomas como dor em repouso, dor em movimento, rigidez matinal e inchaço das articulações, assim como por uma melhoria na função.

Nas condições inflamatórias pós-traumáticas e pós-operatórias, o diclofenaco alivia rapidamente tanto a dor espontânea e dor em movimento e reduz o edema inflamatório e edema da ferida.

Em estudos clínicos, o diclofenaco também mostrou exercer um efeito analgésico acentuado na dor moderada e severa de origem não-reumática.

Para avaliar a eficácia clínica e a tolerabilidade de Codaten® no tratamento da dor da doença articular degenerativa, por exemplo, de gonartrose, um estudo duplo-cego, multicêntrico, randomizado, controle-ativo, grupo paralelo foi realizado em 238 pacientes com dor grave causada por gonartrose descompensada. O objetivo primário do estudo foi demonstrar a superioridade de Codaten® (um comprimido três vezes ao dia) em comparação ao diclofenaco isoladamente (50 mg três vezes ao dia) em relação ao tempo de início de eficácia, definido como uma redução da intensidade da dor de no mínimo 30% da dor máxima. Sob o tratamento com Codaten®, 24,8% dos pacientes tiveram o tratamento bem sucedido no dia 1, em comparação com 19,3% no grupo controle diclofenaco. Esta diferença estatisticamente significativa do tratamento aumentou até o dia 6 para 61,8% no grupo tratado com Codaten® em comparação com 51,6% no grupo tratado com diclofenaco.

A análise de eventos adversos no estudo resultou em um maior número de efeitos indesejáveis no grupo Codaten® comparado com o grupo diclofenaco (34% versus 19% dos pacientes) e uma maior taxa de abandono devido aos efeitos indesejáveis (5,3% versus 0,9% dos pacientes). Os efeitos indesejáveis mais comuns foram principalmente gastrintestinais, seguidos por sintomas do sistema nervoso central, sintomas físicos gerais e sintomas musculares e articulares.

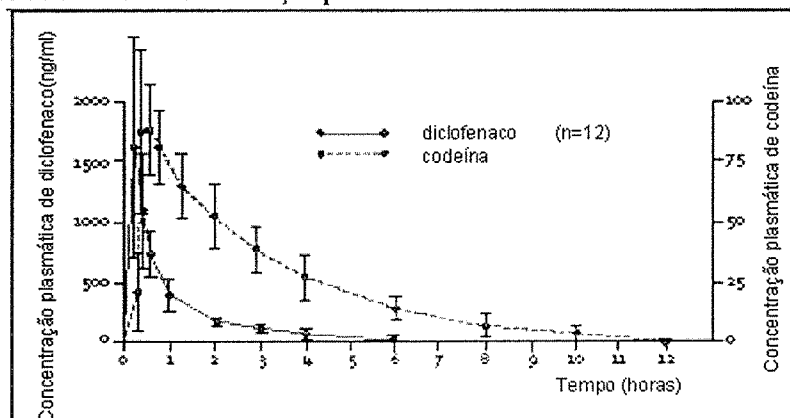
Farmacocinética

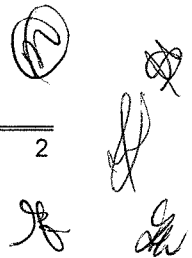
Resultados de biodisponibilidade de 12 voluntários após administração oral de Codaten® 50mg/50mg comprimidos revestidos de diclofenaco e codeína

	diclofenaco	codeína
Concentração plasmática máxima (C _{máx}) [mg/mL]:	1.778,5 ± 702	101,3 ± 22
Tempo para concentração plasmática máxima (t _{máx}):	22,8 min	40,2 min
Área sob a curva concentração-tempo (AUC):	1.336,6 ± 344	297,7 ± 60

Especificado como média e variação

Gráfico de curvas de concentração plasmática média de diclofenaco e codeína e tempo:





- diclofenaco sódico**Absorção**

O diclofenaco sódico está em uma formulação de liberação imediata no Codaten®. Após administração oral, a concentração plasmática máxima é atingida, em média, dentro de 1 hora.

Como cerca de metade do diclofenaco é metabolizada durante sua primeira passagem pelo fígado (efeito de primeira passagem), a área sob a curva de concentração (AUC) após administração oral é cerca de metade daquela após uma dose parenteral equivalente.

Distribuição

O diclofenaco liga-se às proteínas séricas numa extensão de 99,7%, predominantemente à albumina (99,4%). O volume aparente de distribuição calculado é de 0,12 a 0,17 L/kg.

O diclofenaco penetra no líquido sinovial, no qual as concentrações máximas são medidas de 2 a 4 horas após serem atingidos os valores de pico plasmático. A meia-vida de eliminação aparente do fluido sinovial é de 3 - 6 horas. Duas horas após atingir os valores de pico plasmático, as concentrações da substância ativa já são mais altas no fluido sinovial do que no plasma, permanecendo altas por até 12 horas. O início da ação farmacológica do diclofenaco é de 20 minutos.

O diclofenaco foi detectado em baixa concentração (100 ng/mL) no leite materno em uma lactante, contudo a quantidade excretada é insignificante e equivalente a uma dose de 0,03 mg/kg/dia de consumo para a criança. (ver "Gravidez e lactação")

Biotransformação/ metabolismo

A biotransformação do diclofenaco ocorre parcialmente por glicuronidação na molécula intacta, mas principalmente por hidroxilação e metoxilação simples e múltipla, resultando em vários metabólitos fenólicos (3'-hidróxi-,4'-hidróxi-,5-hidróxi-,4',5-diidroxi- e 3'-hidróxi-4'-metóxi-diclofenaco), a maioria dos quais são convertidos a conjugados glicurônicos. Dois desses metabólitos fenólicos são biologicamente ativos, mas em extensão muito menor que o diclofenaco.

Eliminação

O clearance sistêmico total do diclofenaco do plasma é de 263 ± 56 mL/min (valor médio \pm SD).

A meia-vida terminal no plasma é de 1 a 2 horas. Quatro dos metabólitos, incluindo os dois ativos, também têm uma meia-vida plasmática curta de 1 a 3 horas. Um metabólito, 3'-hidróxi-4'-metóxi-diclofenaco, tem meia-vida plasmática muito mais longa. Entretanto, este metabólito é praticamente inativo.

Cerca de 60% da dose administrada é excretada na urina como conjugado glicurônico da molécula intacta e como metabólitos, e a maioria deles é também convertida em conjugados glicurônicos. Menos de 1% é excretado como substância inalterada. O restante da dose é eliminado como metabólitos, através da bile, nas fezes.

Linearidade/ não linearidade

O diclofenaco exibe uma farmacocinética dose-proporcional entre a faixa de dose de 25 a 150 mg. Com o aumento na dose do diclofenaco, um aumento proporcional em C_{max} e AUC também é observado no intervalo de baixa dosagem de 12,5 a 50 mg.

O comportamento farmacocinético não se altera após administrações consecutivas. Não ocorre acúmulo desde que os intervalos de dosagem recomendados sejam observados.

- Fosfato de Codeína**Absorção**

Após administração oral, a codeína é bem absorvida (42–72 %) pelo trato gastrointestinal e sua biodisponibilidade é cerca de 50–70%.

A concentração plasmática máxima de codeína foi observada cerca de 1 h após a dose. Estudos de interação medicamentosa indicam que não é possível interação entre diclofenaco e codeína.

Distribuição

A codeína é extensivamente distribuída pelo corpo com volume de distribuição aparente de cerca de $3,4 \pm 0,8$ L/kg. A ligação da codeína à proteínas é cerca de 7 a 25%. O fármaco se liga principalmente à albumina e alfa-globulina e a ligação é dependente da concentração.

A codeína e seu metabólito ativo, morfina, passam para o leite materno em quantidades muito pequenas. Contudo, se o paciente é um metabolizador ultrarrápido da CYP2D6, níveis mais elevados de morfina podem estar presentes no leite materno e podem resultar em sintomas de toxicidade opioide na criança, que pode ser fatal. Desta forma, Codaten® é

contraindicado durante a lactação (vide “Contraindicações” e “Gravidez e lactação”). A média de glóbulos vermelhos (RBC) do coeficiente de partição (RBC/plasma) é de cerca de 1,25, que é concentração independente. A taxa de concentração da saliva para o plasma observada é de cerca de 5,5 em dose de 19,9 mg e 4,2 em dose de 25,8 mg. O início da ação farmacológica da codeína é de 30 minutos.

Biotransformação/ metabolismo

A codeína é primariamente metabolizada pelas enzimas UGT2B7, CYP2D6 e CYP3A4 em diversos metabólitos. O fármaco é metabolizado principalmente no fígado, onde sofre O-desmetilação para formar morfina (um metabólito de CYP2D6, cerca de 5 a 10% da dose administrada), N-desmetilação para formar norcodeína (um metabólito de CYP3A4, cerca de 10% da dose administrada), conjugação para formar codeína-6-glicuronídeo (um metabólito de UGT, cerca de 70 a 80% da dose administrada). A morfina é metabolizada por conjugação com ácido glicurônico a morfina-3-glicuronídeo (M3G) e morfina-6-glicuronídeo (M6G). A morfina-6-glicuronídeo é farmacologicamente ativa e exibe potência comparável à da morfina. No entanto, morfina-3-glicuronídeo apresenta baixa afinidade pelo receptor mu-opiáceo.

A codeína é extensivamente metabolizada no fígado com grandes diferenças interindividuais. Pacientes com falta de genes funcionais para CYP2D6 não metabolizam a codeína à morfina e podem apresentar um efeito analgésico menor. Pacientes com múltiplas cópias do gene para CYP2D6 metabolizam a codeína mais rapidamente (metabolismo ultrarrápido). A presença do fenótipo CYP2D6 varia por grupo étnico e a prevalência de metabolizadores ultrarrápidos é estimada em 0,5 a 1% em chineses, japoneses e hispânicos; 1 a 10% em caucasianos; 3% em afro-americanos e 16 a 28% em norte-africanos, etíopes e árabes.

Eliminação

Aproximadamente 90% da dose total é excretada através dos rins, da qual, cerca de 10% é excretada como fármaco inalterado. Aproximadamente 86% da dose administrada é excretada principalmente como norcodeína e morfina livre e conjugada na urina dentro de 24 horas. Dos 86% excretados após uma dose oral, 40 a 70% é codeína livre ou conjugada, 5 a 15% morfina livre ou conjugada, 10 a 20% norcodeína livre ou conjugada. O fármaco inalterado contabiliza cerca de 6 a 8% da dose excretada na urina dentro de 24 horas. Pequenas quantidades de codeína e seus metabólitos são excretadas através da bile. O tempo de meia-vida de eliminação da codeína, em adultos saudáveis, fica entre 3 e 5 horas; em adultos com insuficiência renal, entre 9 e 18 horas.

Linearidade/ não linearidade

A codeína exibe farmacocinética dose-proporcional. Com o aumento na dose de fosfato de codeína, um aumento proporcional em C_{max} e AUC é observado na faixa de dose de 15 a 60 mg.

Após administrações repetidas de doses terapêuticas, a farmacocinética permanece inalterada e não há acúmulo significativo do fármaco.

Populações especiais

- Pacientes idosos (acima de 65 anos)

Nenhuma diferença relevante na farmacocinética do diclofenaco e da codeína, dependente da idade, foi relatada.

- Insuficiência renal

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com Codaten® em pacientes com insuficiência renal. Considerando a farmacocinética dos componentes individuais e sua eliminação na urina, Codaten® deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal (ver “contraindicações”). Codaten® é contraindicado em pacientes com falência renal.

- Insuficiência hepática

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com Codaten® em pacientes com insuficiência hepática. Considerando a farmacocinética dos componentes individuais, Codaten® deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Codaten® é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática (ver “contraindicações”).

- diclofenaco

Não foram observadas diferenças idade-dependentes relevantes na absorção, no metabolismo ou na excreção.

Em pacientes com insuficiência renal, nenhum acúmulo do componente ativo não modificado pode ser inferido a partir da cinética de dose única quando aplicada a dosagem usual programada. Ao clearance de creatinina <10 mL/min, os níveis plasmáticos de estado de equilíbrio calculados dos metabólitos hidróxi são cerca de 4 vezes maior que em pacientes normais. Entretanto, os metabólitos são por fim excretados pela bile.

Nos pacientes com hepatite crônica ou cirrose não-descompensada, o metabolismo e a cinética do diclofenaco são os mesmos dos pacientes sem doença hepática.

- codeína**Farmacogenômica**

A presença de metabolizadores ultrarrápidos da CYP2D6 varia entre os grupos étnicos e é estimado em 0,5-1% em chineses, japoneses e hispânicos, 1-10% em caucasianos, 3% em afro-americanos e 16-28% em norte-africanos, etíopes e árabes. Para o componente codeína em Codaten®, a existência de metabolizadores ultrarrápidos necessita ser considerada, particularmente nos casos de pacientes com insuficiência renal, uma vez que eles podem ter uma concentração aumentada do metabólito ativo morfina-6-glicuronídeo.

Gravidez e Lactação

A codeína entra para a circulação fetal.

No leite materno, após a administração de doses elevadas de codeína, são alcançadas concentrações farmacológicas relevantes.

Estudos farmacocinéticos clínicos

Codaten® é um produto bem estabelecido

Dados de segurança pré-clínicos**- Toxicidade aguda**

Os dados pré-clínicos de estudos de toxicidade aguda de dose com diclofenaco não revelaram danos específicos para humanos nas doses terapêuticas recomendadas. Em experimentos de toxicidade oral aguda em ratos, a codeína revelou baixa toxicidade sistêmica. Clinicamente, em adultos, uma dose total de 0,5 a 1 g de codeína base é susceptível a causar sintomas tóxicos, e em crianças doses de 2 mg/kg de codeína base.

A DL₅₀ oral aguda e estudos de potenciação com Codaten® em camundongos, ratos e macacos causaram úlceras perfuradas, aderências no abdômen e sangramento na mucosa gástrica.

- Toxicidade crônica

Os dados pré-clínicos de estudos de toxicidade de doses repetidas com diclofenaco não revelaram danos específicos para humanos nas doses terapêuticas recomendadas. A toxicidade crônica com diclofenaco foi observada em ratos, cães e macacos. Na faixa tóxica – a qual variou de acordo com as espécies com doses de 0,5 e 2,0 mg/kg - houve ulceração no trato gastrointestinal e sequelas associadas tais como peritonite, anemia e leucocitose.

Estudos de toxicidade subcrônica e crônica com Codaten® usando dosagens orais de 1,2 e 4 mg/kg em ratos não causaram morte ou sintomas evidentes, ou alterações químicas clínicas ou hematológicas. Dentro da administração oral de 6 mg ou 12 mg/kg de Codaten® em ratos, foram constatados sintomas clínicos e químico clínicos, alterações hematológicas e patológicas, os quais foram associados com a formação de úlceras pépticas; em casos específicos, foram fatais.

Adicionalmente, com a dosagem oral de 12 mg/kg de Codaten®, foi observado em alguns ratos machos uma leve proliferação da glândula mamária.

Em experiências com animais, foi observada uma acentuação do efeito de irritação gastrointestinal da combinação comparado com as substâncias individuais.

- Potencial mutagênico e tumorigênico

Os dados pré-clínicos dos estudos de genotoxicidade, mutagenicidade e carcinogenicidade com diclofenaco não revelaram danos específicos para humanos nas doses terapêuticas recomendadas. Diversos testes *in vitro* e *in vivo* não revelaram evidências de atividade mutagênica para a codeína. Em testes citogenéticos com culturas de células ovarianas de hamster chinês, o fosfato de codeína induziu aumentos dose-relacionados em permuta de cromátides irmãs, com e sem S9, porém, somente a níveis de concentração que causaram atraso do ciclo celular.

Estudos de longo prazo em ratos e camundongos não demonstraram nenhuma indicação de que a codeína tem um potencial tumorigênico. Em camundongos, houve aumento dose-dependente de hiperplasia do epitélio folicular da tireoide.

- Toxicologia reprodutiva

Em estudos pré-clínicos padrões em animais, não houve evidência de que o diclofenaco tenha potencial teratogênico em camundongos, ratos ou coelhos.

O diclofenaco não tem influência na fertilidade de progenitores em ratos. Exceto por efeitos fetais mínimos em doses maternas tóxicas, o desenvolvimento pré-natal, perinatal e pós-natal da prole não foi afetado.

A administração de AINEs (incluindo diclofenaco) inibiu a ovulação em coelhos, a implantação e placentação em ratos e levou ao fechamento prematuro do canal arterial em ratas grávidas. Doses maternas tóxicas de diclofenaco foram associadas com distocia, gestação prolongada, diminuição da sobrevivência fetal e retardo do crescimento intrauterino

em ratos. Os leves efeitos do diclofenaco sobre os parâmetros de reprodução e do parto, bem como a constrição do canal arterial no útero, são consequências farmacológicas desta classe de inibidores da síntese de prostaglandinas.

Não foi realizado nenhum estudo padrão em animais sobre a fertilidade masculina ou feminina com codeína. Após administração oral, a codeína não revelou qualquer potencial teratogênico em diversos modelos animais. A codeína não demonstrou efeitos embriotóxicos ou fetotóxicos com doses orais diárias de 20 mg/kg em hamsters e 150 mg/kg em camundongos. Em doses mais elevadas foi observada toxicidade no desenvolvimento (diminuição do peso corporal fetal). A administração de altas doses subcutâneas de codeína em hamsters grávidas foi associada a sinais de teratogenicidade.

A toxicidade reprodutiva da associação não foi avaliada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- hipersensibilidade conhecida às substâncias ativas diclofenaco e/ou codeína, morfina, ou a qualquer um dos excipientes;
- como qualquer outro medicamento anti-inflamatório não-esteroidal (AINEs), o diclofenaco é também contraindicado em pacientes cujo o uso de ácido acetilsalicílico ou outros AINEs pode precipitar asma, angioedema, urticária ou rinite aguda (isto é, reações de reação cruzada induzidas por AINE) (vide “Advertências e precauções” e “Reações adversas”);
- úlcera gástrica ou intestinal ativa, sangramento ou perfuração (vide “Advertências e precauções” e “Reações adversas”);
- falência hepática;
- falência renal (TFG <15mL/min/1,73m²);
- insuficiência cardíaca grave (vide “Advertências e precauções”);
- falência respiratória;
- ataques agudos de asma;
- pneumonia;
- coma;
- gravidez e lactação (vide “Gravidez e lactação”);
- pacientes conhecidos por serem metabolizadores ultrarrápidos da CYP2D6 (vide “Advertências e precauções”);
- pacientes com íleo paralítico (ver “advertências e precauções”);
- pacientes com aumento da pressão intracraniana.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com falência hepática e renal.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência cardíaca grave (vide “Advertências e precauções”).

Este medicamento é contraindicado em crianças e adolescentes, uma vez que os dados disponíveis são insuficientes.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Efeitos gastrointestinais

Codaten[®] é contraindicado em úlcera gástrica ou intestinal ativa, sangramento ou perfuração e em pacientes com íleo paralítico. (ver “contraindicações”).

Codaten[®] contém uma formulação de liberação rápida de diclofenaco como uma parte da terapia combinada. O aumento da intolerância gastrointestinal pode ser visto com esta forma de dosagem, especialmente em combinação com codeína, portanto o acompanhamento médico cuidadoso é necessário. A dosagem não deve ser prolongada além da duração máxima de 2 semanas.

Hemorragia gastrointestinal, ulceração ou perfuração, que podem ser fatais, têm sido relatadas com todos os AINEs, incluindo diclofenaco, e podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento, com ou sem sintomas de aviso ou história prévia de eventos gastrointestinais graves. Eles geralmente têm consequências mais graves nos idosos. Se a hemorragia gastrointestinal ou ulceração ocorrer em pacientes tratados com diclofenaco, o tratamento deve ser descontinuado.

Assim como todos os AINEs, incluindo o diclofenaco, supervisão médica cuidadosa é indispensável e deve ser dada atenção especial ao prescrever diclofenaco para pacientes com sintomas indicativos de doenças gastrointestinais (GI) ou com histórico sugestivo de ulceração gástrica ou intestinal, hemorragia ou perfuração (vide “Reações adversas”). O risco de hemorragia gastrointestinal é maior com doses crescentes de AINE e em pacientes com história de úlcera, especialmente se associada à hemorragia ou perfuração e nos idosos.

Para reduzir o risco de toxicidade gastrointestinal em pacientes com histórico de úlcera, especialmente se associado à hemorragia ou perfuração, e nos idosos, o tratamento deve ser iniciado e mantido com a menor dose efetiva.

A terapia combinada com agentes protetores (por exemplo, os inibidores da bomba de prótons ou misoprostol) deve ser considerada para estes pacientes, e também para pacientes que requerem o uso concomitante de baixas doses de ácido acetilsalicílico (AAS) ou outros medicamentos susceptíveis a aumentar o risco gastrointestinal.

Pacientes com histórico de toxicidade gastrointestinal, particularmente os idosos, devem relatar quaisquer sintomas abdominais anormais (especialmente hemorragia gastrointestinal). Recomenda-se atenção em pacientes recebendo medicação concomitante que possam aumentar o risco de ulceração ou hemorragia, tais como corticosteroides sistêmicos, anticoagulantes, agentes antiplaquetários ou inibidores seletivos da recaptção da serotonina (vide “Interações medicamentosas”).

Supervisão médica cuidadosa e atenção também devem ser dadas a pacientes com colite ulcerativa ou doença de Crohn, pois seu estado pode ser exacerbado (vide “Reações adversas”).

Cuidados devem ser tomados no tratamento de pacientes após a colecistectomia. Como resultado da contração do esfínter de Oddi, sintomas semelhantes aos de um infarto cardíaco ou aumento dos sintomas de uma pancreatite existente podem ocorrer.

Efeitos cardiovasculares

Codaten® é contraindicado em falência cardíaca grave (ver “contraindicações”).

O tratamento com AINEs, incluindo o diclofenaco, particularmente em doses elevadas e de longa duração, podem ser associados com um pequeno aumento no risco de eventos trombóticos cardiovasculares graves (incluindo infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral).

O tratamento com Codaten® geralmente não é recomendado em pacientes com doença cardiovascular estabelecida (insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica estabelecida, doença arterial periférica) ou hipertensão não controlada. Se necessário, pacientes com doença cardiovascular estabelecida, hipertensão não controlada ou fatores de risco significantes para doença cardiovascular (por exemplo, hipertensão, hiperlipidímia, diabetes mellitus e fumantes) devem ser tratados com Codaten® somente após cuidadosa avaliação.

Como o risco cardiovascular com diclofenaco pode aumentar com a dose e duração da exposição, a menor dose eficaz deve ser utilizada durante o período mais curto possível. Os pacientes devem ser instruídos a procurar um médico se os sintomas persistirem ou não melhorarem com a duração recomendada do tratamento.

Os pacientes devem permanecer alerta aos sinais e sintomas de eventos aterotrombóticos graves (por exemplo, dor no peito, falta de ar, fraqueza, fala emplastada), que podem ocorrer sem sinal prévio. Os pacientes devem ser instruídos a procurar imediatamente um médico em caso de tais eventos.

Efeitos hipotensivos

A codeína pode causar hipotensão grave em indivíduos cuja a capacidade de manter a pressão arterial já foi comprometida por um volume de sangue esgotado. Codeína pode produzir hipotensão ortostática e síncope em pacientes ambulatoriais.

Codaten® deve ser administrado com cautela em pacientes em choque circulatório, uma vez que a vasodilatação produzida pela codeína pode reduzir ainda mais o débito cardíaco e a pressão arterial.

Hipotireoidismo

Como os outros opioides, Codaten® deve ser utilizado com cautela em pacientes com hipotireoidismo, devido ao potencial de depressão respiratória.

Efeitos hematológicos

Durante o tratamento prolongado com diclofenaco, assim como com outros AINEs, o acompanhamento do hemograma é recomendado.

Como outros AINEs, o diclofenaco pode temporariamente inibir a agregação plaquetária. Os pacientes com deficiência de hemostasia devem ser cuidadosamente monitorados.

O uso de Codaten® é recomendado somente para tratamento de curta duração (máximo 2 semanas).

Depressão respiratória

Codaten® é contraindicado em falência respiratória (ver “contraindicação”).

Codeína produz depressão respiratória relacionada à dose. A depressão respiratória relacionada a opióides ocorre mais frequentemente em idosos ou pacientes debilitados e em aqueles que sofrem de condições como doença pulmonar obstrutiva crônica, cor pulmonale, apneia obstrutiva do sono, depressão respiratória pré existente, hipóxia, hipercapnia ou obstrução das vias áreas superiores, nas quais mesmo em doses terapêutica moderadas podem diminuir significativamente a ventilação pulmonar. Portanto, é recomendado precaução especial nesses pacientes.

Riscos decorrentes do uso concomitante de benzodiazepínicos ou outros depressores do SNC

Como outros opióides, incluindo codeína, podem ocorrer sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte do uso concomitante de Codaten® com benzodiazepínicos ou outros depressores do SNC (por exemplo sedativos/hipnóticos não benzodiazepínicos, tranquilizantes, relaxantes muscular, anestésico em geral, antipsicótico, outros opióides, álcool) (ver “superdose”). Devido esses riscos, guarde a prescrição nos pacientes em que as opções de tratamentos alternativos sejam inadequados.

Estudos observacionais demonstraram que o uso concomitante de analgésicos opióides e benzodiazepínicos aumenta o risco de mortalidade relacionada ao medicamento, comparado ao uso de analgésico opióide isoladamente. Devido a propriedade farmacológica similar, é razoável esperar um risco semelhante com o uso concomitante de outros medicamentos depressores do SNC com analgésicos opióides (ver “Interações medicamentosas”).

Se for tomada a decisão de prescrever um benzodiazepínico ou outro depressor do SNC concomitantemente com Codaten®, prescrever a menor dose efetiva e duração mínima de utilização concomitante. Acompanhe os pacientes de perto quanto a sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação.

Ambos os pacientes e cuidadores devem ser aconselhados sobre os riscos de depressão respiratória e sedação quando Codaten® é utilizado com benzodiazepínicos ou outro depressor do SNC (incluindo álcool e drogas ilícitas). Pacientes devem ser aconselhados a não dirigir ou operar máquinas pesadas até os efeitos do uso concomitante de benzodiazepínico ou outro depressor do SNC for determinado. Pacientes devem ser alertados do risco de superdosagem e morte associado ao uso de outros depressores de SNC, incluindo álcool e drogas ilícitas. (ver “interações medicamentosas” e “superdose”)

Efeitos respiratórios (asma pré-existente)

Codaten® é contraindicado em pacientes em que, crises de asma, urticária ou rinite aguda são precipitados pelo ácido acetilsalicílico ou outro AINEs (ver “contraindicações”).

Nos pacientes com asma, rinite alérgica sazonal, inchaço da mucosa nasal (pólipos nasais), doença pulmonar obstrutiva crônica ou infecções crônicas do trato respiratório (especialmente se associado a sintomas como rinite alérgica), reações com AINEs como exacerbações de asma (chamado intolerância a analgésicos / asma-analgésicos), edema de Quincke ou urticária são mais frequentes do que em outros pacientes. Portanto, são recomendados cuidados especiais em tais pacientes (prontidão para emergência). Isto se aplica também a pacientes que são alérgicos a outras substâncias, por exemplo, com reações na pele, prurido ou urticária.

Efeitos hepatobiliares

Supervisão médica cuidadosa é necessária quando se prescreve diclofenaco a pacientes com insuficiência da função hepática, pois seu estado pode ser agravado.

Assim como outros AINEs, incluindo diclofenaco, os valores de uma ou mais enzimas hepáticas podem aumentar. Durante o tratamento prolongado com diclofenaco, é indicado acompanhamento regular da função hepática como medida de precaução. Se os testes de função hepática anormal persistirem ou piorarem, se sinais ou sintomas clínicos compatíveis com doença hepática se desenvolverem, ou se outras manifestações ocorrerem (p. ex.: eosinofilia, rash), o diclofenaco deve ser interrompido. Hepatite pode ocorrer com o uso do diclofenaco sem sintomas prodrômicos. Recomenda-se cuidado ao utilizar o diclofenaco em pacientes com porfiria hepática, uma vez que pode desencadear uma crise.

Reações cutâneas

Reações cutâneas graves, algumas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram relatadas muito raramente em associação com o uso de AINEs, incluindo o diclofenaco (vide “Reações adversas”). Os pacientes parecem estar sob maior risco destas reações no início da terapia, pois o início da reação ocorre, na maioria dos casos, no primeiro mês de tratamento. O diclofenaco deve ser descontinuado ao primeiro sinal de rash cutâneo, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Assim como com outros AINEs, reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas/anafilactoides, podem também ocorrer em casos raros com o diclofenaco, sem exposição prévia ao medicamento.

Efeitos renais

Codaten® é contraindicado em insuficiência renal (TFG <15mL/min/1,73m²) (ver “contraindicações”).

Como a retenção de líquidos e edema foram relatados em associação com a terapia com AINEs, incluindo o diclofenaco, cuidado especial é necessário para os pacientes com função cardíaca ou renal comprometidas, histórico de hipertensão, idosos, pacientes recebendo tratamento concomitante com diuréticos ou medicamentos que possam impactar significativamente a função renal, assim como nos pacientes com depleção substancial do volume extracelular por qualquer causa, por exemplo, antes ou depois de cirurgia de grande porte (vide “Contraindicações”). A monitoração

da função renal é recomendada como medida de precaução ao utilizar o diclofenaco em tais casos. A descontinuação do tratamento é normalmente seguida pela recuperação ao estado pré-tratamento.

Populações especiais

Codaten® deve ser administrado somente sob cuidadosa avaliação quanto à relação risco-benefício:

- em pacientes com dependência de opiáceos;
- em casos de inconsciência;
- com uso concomitante de inibidores da monoamino oxidase (inibidores da MAO).
- em pacientes epiléticos, devido ao potencial de reduzir o limiar de convulsão;
- em pacientes com hipertrofia prostática, devido ao aumento do risco da retenção urinária.

- Pacientes idosos (65 anos ou mais)

Recomenda-se atenção em idosos por razões médicas básicas especialmente em pacientes idosos frágeis ou com um baixo peso corpóreo. Codeína pode causar confusão e sedação excessiva em idosos.

- Metabolismo da CYP2D6

O uso de Codaten® é contraindicado em pacientes conhecidos como metabolizadores ultrarrápidos da CYP2D6 (ver “contraindicações”). A prevalência de metabolizadores ultrarrápidos varia consideravelmente de acordo com o grupo étnico (vide “características farmacológicas”).

A codeína é metabolizada pela enzima do fígado CYP2D6 em morfina, seu metabólito ativo. Em pacientes que são metabolizadores rápidos ou ultrarrápidos, há um risco aumentado de desenvolver reações adversas de toxicidade a opioide, mesmo nas doses prescritas recomendadas. Estes pacientes convertem a codeína em morfina rapidamente, resultando em níveis séricos de morfina maior do que o esperado. Esses indivíduos podem apresentar sintomas de overdose, como confusão, sonolência ou respiração superficial. Em casos graves podem incluir sintomas de depressão circulatória e respiratória que podem colocar em risco a vida e muito raramente ser fatal.

Portanto, no início do tratamento, a reação individual do paciente à medicação deve ser monitorada, para reconhecer rapidamente qualquer superdose (vide “Superdose”). Este é particularmente o caso em pacientes idosos, em pacientes com função renal reduzida e aqueles com desordens respiratória (risco de edema pulmonar).

Interação com outros AINEs

O uso concomitante de diclofenaco com outros AINEs sistêmicos, incluindo inibidores seletivos da cicloxigenase-2 deve ser evitado devido aos efeitos adversos (vide “Interações medicamentosas”).

Droga de abuso e dependência

Assim como todos os medicamentos com codeína, com o uso prolongado de Codaten® existe o risco de dependência. Existe também tolerância cruzada a outros opioides.

Havendo dependência de opiáceo anterior (mesmo nos pacientes em remissão), deve-se contar com recaídas rápidas. Para dependentes de heroína, a codeína é considerada como substância substituta. Dependentes de álcool e sedativos também tendem ao abuso e dependência da codeína.

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA.

Mascarando sinais de infecções

Assim como outros AINEs, o diclofenaco pode mascarar os sinais e sintomas de infecção devido às suas propriedades farmacodinâmicas.

Dirigir veículos e/ou operar máquinas

Codaten® pode ocasionalmente causar efeitos nervosos centrais, tais como cansaço, sonolência, tontura e, raramente, também distúrbios visuais. Portanto, em casos individuais, a capacidade de dirigir e/ou operar máquinas pode ser afetada. Isso é válido para um maior grau em combinação com álcool.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Gravidez e Lactação

- Mulheres em idade fértil

Não há dados que sugiram quaisquer recomendações para mulheres em idade fértil.

- Gravidez

Codaten® é contraindicado durante a gravidez (vide “Contraindicações”).

A codeína é contraindicada durante a gravidez, uma vez que aumenta significativamente a taxa de malformações, se utilizada no primeiro trimestre da gravidez (deformidades do aparelho respiratório, ligeiro aumento na fissura de lábio e palato). No terceiro trimestre, a terapia com codeína pode levar a sintomas de abstinência no recém-nascido (se a terapia é interrompida antes do nascimento, também no feto).

A codeína também é contraindicada antes do parto ou em caso de risco de parto prematuro, uma vez que atravessa a barreira placentária e pode levar à depressão respiratória no recém-nascido (recém-nascidos são particularmente sensíveis aos opioides).

Não há dados suficientes sobre o uso do diclofenaco em mulheres grávidas. Alguns estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de aborto espontâneo após o uso de um inibidor de síntese de prostaglandina (como os AINEs) no início da gravidez, no entanto, os dados gerais são inconclusivos. O diclofenaco não deve ser utilizado durante os primeiros dois trimestres de gravidez, a menos que o benefício esperado para a mãe ultrapasse os riscos para o feto. Assim como com outros AINEs, o uso do diclofenaco durante o terceiro trimestre da gravidez é contraindicado devido à possibilidade de inércia uterina, insuficiência renal fetal com oligohidramnios subsequentes e/ou fechamento prematuro do canal arterial (vide “Contraindicações” e “Dados de segurança pré-clínicos”).

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

- Lactação

Uma vez que Codaten® contém codeína, não deve ser utilizado durante a lactação (vide “Contraindicações”).

Em doses terapêuticas usuais, a codeína e seu metabólito ativo podem estar presentes no leite materno em níveis muito baixos e é considerado improvável a ocorrência de reações adversas à criança. Entretanto, se a paciente é uma metabolizadora ultrarrápida da CYP2D6, níveis maiores do metabólito ativo morfina, podem estar presentes no leite materno e podem resultar em sintomas de toxicidade opioide na criança, que podem ser fatal.

- Fertilidade

Como com outros AINEs, o uso do diclofenaco sódico pode comprometer a fertilidade feminina e não é recomendado em mulheres que pretendam engravidar. Em mulheres que têm dificuldade em engravidar ou que estão sob investigação de infertilidade, a retirada de diclofenaco deve ser considerada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As seguintes interações incluem as observadas com Codaten® e/ou outras formas farmacêuticas de diclofenaco.

diclofenaco

- **Inibidores do CYP2C9:** recomenda-se cautela na coprescrição de diclofenaco com inibidores potentes do CYP2C9 (tais como voriconazol), uma vez que pode resultar em aumento significativo do pico de concentração plasmática e exposição ao diclofenaco;

- **Lítio:** o uso concomitante de diclofenaco pode aumentar a concentração plasmática de lítio. É recomendado monitorar o nível sérico de lítio;

- **Digoxina:** o uso concomitante de diclofenaco pode aumentar a concentração plasmática de digoxina. É recomendado monitorar o nível sérico de digoxina;

- **Diuréticos e agentes anti-hipertensivos:** assim como outros AINEs, o uso concomitante de diclofenaco com diuréticos ou agentes anti-hipertensivos (p. ex.: betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina - ECA) podem causar uma diminuição do efeito anti-hipertensivo. Portanto, a combinação deve ser administrada com atenção e os pacientes, especialmente os idosos, devem ter a pressão sanguínea monitorada periodicamente. Os pacientes devem ser hidratados adequadamente e deve-se considerar monitorar a função renal após o início da terapia concomitante e periodicamente, principalmente para diuréticos e inibidores da ECA, devido ao risco aumentado de nefrotoxicidade (vide “Advertências e precauções”);

- **Ciclosporina e tacrolimo:** o diclofenaco, assim como outros AINEs, pode aumentar a nefrotoxicidade da ciclosporina e de tacrolimo devido ao seu efeito sobre as prostaglandinas renais. Portanto, deve ser administrado em doses menores do que aquelas usadas em pacientes que não recebem ciclosporina ou tacrolimo;

- **Medicamentos conhecidos por causar hipercalemia:** Tratamento concomitante com diuréticos poupadores de potássio, ciclosporina, tacrolimo ou trimetoprima podem estar associados com o aumento dos níveis séricos de potássio, o qual deve ser monitorado frequentemente (vide “Advertências e precauções”);

- **Antibacterianos quinolônicos:** têm sido relatados casos isolados de convulsões que possivelmente são decorrentes do uso concomitante de quinolonas e anti-inflamatórios não-esteroidais.

- **Outros AINEs e corticosteroides:** a administração concomitante de diclofenaco com outros anti-inflamatórios não-esteroides ou com corticosteroides pode aumentar a frequência de efeitos colaterais no trato gastrointestinal (vide “Advertências e precauções”);
- **Anticoagulantes e agentes antiplaquetários:** recomenda-se atenção uma vez que a administração concomitante pode aumentar o risco de hemorragia (vide “Advertências e precauções”). Embora as pesquisas clínicas não apresentem indícios que diclofenaco influencie o efeito de anticoagulantes, existem relatos de aumento do risco de hemorragias com o uso concomitante de diclofenaco e anticoagulantes. Portanto, recomenda-se a monitoração cuidadosa destes pacientes;
- **Inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS):** a administração concomitante de anti-inflamatórios não-esteroidais, incluindo diclofenaco, com ISRS pode aumentar o risco de hemorragia gastrointestinal (vide “Advertências e precauções”);
- **Antidiabéticos:** estudos clínicos mostraram que o diclofenaco pode ser administrado juntamente com agentes antidiabéticos orais sem influenciar seu efeito clínico. Entretanto, foram relatados casos isolados de efeitos hipoglicêmicos e hiperglicêmicos necessitando alterações na dosagem dos agentes antidiabéticos durante o tratamento com diclofenaco. Portanto, recomenda-se um controle da glicemia como medida preventiva na terapia concomitante. Houve também relatos isolados de acidose metabólica quando diclofenaco foi coadministrado com metformina, especialmente em pacientes com insuficiência renal pré existente.
- **Fenitoína:** quando se utiliza fenitoína concomitantemente com o diclofenaco, recomenda-se o acompanhamento das concentrações plasmáticas de fenitoína, devido ao aumento esperado da exposição à fenitoína;
- **Metotrexato:** deve-se ter cautela quando for administrada medicação anti-inflamatória não-esteróide, incluindo diclofenaco em menos de 24 horas antes ou após o tratamento com metotrexato, uma vez que a concentração sérica desse fármaco pode se elevar, aumentando assim a sua toxicidade.
- **Indutores da CYP2C9:** é recomendado cautela quando prescrito diclofenaco com indutores da CYP2C9 (como rifampicina), o que pode resultar em uma diminuição significativa da concentração plasmática e da exposição ao diclofenaco.

codeína

- **Depressores do SNC:** o uso concomitante de codeína e outros fármacos depressores centrais pode levar a uma potencialização dos efeitos sedativos e depressores respiratórios. A codeína reduz juntamente com o álcool a capacidade psicomotora mais intensamente do que os componentes isolados;
- **Analgésicos agonistas/antagonistas opioides mistos:** é possível que ocorra diminuição da eficácia de Codaten[®] no uso concomitante com agonistas/antagonistas opioides parciais, como por exemplo, buprenorfina ou pentazocina;
- **Antidepressivos (inibidores da monoamino oxidase):** a administração concomitante com inibidores da MAO, como por exemplo, tranilcipromina, pode levar ao aumento dos efeitos do sistema nervoso central e outros efeitos indesejáveis de uma forma imprevisível. Codaten[®] deve, portanto, ser utilizado duas semanas após o final de qualquer terapia com inibidores da MAO.
Com antidepressivos tricíclicos (imipramina e amitriptilina) e opipramol, a depressão respiratória causada pela codeína pode ser aumentada.
- **Enzimas metabólicas:** pacientes utilizando inibidores das enzimas CYP2D6 e CYP3A4 podem apresentar uma resposta reduzida à codeína. Fármacos que são inibidores fortes da O-desmetilação da codeína (CYP2D6), como quinidina e paroxetina, ou inibidores moderados da CYP2D6, como duloxetina e terbinafina, podem diminuir a concentração plasmática dos metabólitos da codeína, morfina e morfina-6-glicuronídeo (vide “Farmacocinética”). Indutores enzimáticos, como fenobarbital e rifampicina podem induzir as enzimas metabólicas e, assim, reduzir os níveis plasmáticos de codeína. O uso concomitante de medicamentos que induzam preferencialmente a N-desmetilação da codeína (CYP3A4) pode aumentar a concentração plasmática do metabólito inativo norcodeína;
- **Cimetidina:** A cimetidina e outros medicamentos que influenciam o metabolismo hepático podem aumentar os efeitos de Codaten[®]. No tratamento com morfina, observou-se inibição da repartição e subsequente aumento da concentração plasmática de morfina. Tal interação não pode ser excluída com codeína;
- **Interações com exames laboratoriais:** A codeína pode causar elevação na amilase e lipase plasmática devido ao potencial em produzir espasmos do esfíncter de Oddi. A determinação dos níveis dessas enzimas pode não ser confiável por algum tempo após a administração de um agonista opioide.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser conservado à temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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.

Codaten® é um comprimido envernizado, rosa, circular, biconvexo com bordas chanfradas. Gravação de um lado “CG” e do outro lado “P/C” com sulco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração

Os comprimidos devem ser administrados inteiros, com líquido, de preferência antes das refeições e não devem ser divididos ou mastigados.

A administração do medicamento após as refeições pode levar a uma absorção retardada das substâncias ativas na corrente sanguínea.

Posologia

A dose de Codaten® depende da gravidade da doença. As doses individuais devem ser tomadas com pelo menos 6 horas de intervalo.

Codaten® destina-se ao tratamento de curto prazo (máximo de 2 semanas). O médico prescritor irá decidir sobre a duração do tratamento.

Como recomendação geral, a dose deve ser ajustada individualmente. As reações adversas podem ser minimizadas utilizando a menor dose efetiva na menor duração necessária para controlar os sintomas (vide “Advertências e precauções”). Os pacientes devem ser instruídos a procurarem um médico se o alívio efetivo da dor não for atingido depois de três dias de tratamento.

População geral

- Adultos

A dose recomendada é de 1 a 3 comprimidos revestidos por dia (correspondendo a dose diária de 50 a 150 mg de diclofenaco sódico e fosfato de codeína, respectivamente).

A dose máxima diária é 3 comprimidos revestidos de Codaten®, correspondendo a 150 mg de diclofenaco e fosfato de codeína.

Populações especiais

- Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)

Codaten® é contraindicado para crianças e adolescentes (vide “Contraindicações”).

- Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

Nenhum ajuste da dose inicial geralmente é necessário para pacientes idosos. Entretanto, é indicado cautela em fundamentos médicos básicos, especialmente em pacientes idosos frágeis ou que estão com baixo peso corporal. (vide “Advertências e precauções”).

- Doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco cardiovasculares significativos

O tratamento com Codaten® geralmente não é recomendado a pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou hipertensão não controlada. Se necessário, os pacientes com doença cardiovascular estabelecida, hipertensão não controlada ou fatores de risco para doenças cardiovasculares, devem ser tratados com Codaten® somente após cuidadosa avaliação (vide “Advertências e precauções”).

- Insuficiência renal

Codaten® é contraindicado em pacientes com falência renal (TFG <15mL/min/1,73m²) (vide “Contraindicações”). Nenhum estudo específico foi realizado em pacientes com insuficiência renal, portanto, nenhuma recomendação específica no ajuste da dose pode ser feita. Recomenda-se cautela quando Codaten® é administrado a pacientes com insuficiência renal (vide “Advertências e precauções”).

- Insuficiência hepática

Codaten® é contraindicado em pacientes com falência hepática (vide “Contraindicações”). Nenhum estudo específico foi realizado em pacientes com insuficiência hepática, portanto, nenhuma recomendação específica no ajuste da dose pode ser feita. Recomenda-se cautela quando Codaten® 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 partir de estudos clínicos e/ou relatos espontâneos ou relatos da literatura estão listadas de acordo com o sistema de classe de órgãos do MedDRA. Dentro de cada classe de órgão, as reações adversas estão listadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa baseia-se na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($> 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$).

Os seguintes efeitos indesejáveis incluem aqueles relatados com diclofenaco e/ou codeína:

Tabela 1 – Reações Adversas

Reação Adversa	Categoria de Frequência
Distúrbios no sangue e sistema linfático Trombocitopenia, leucopenia, anemia (incluindo hemolítica e anemia aplástica), agranulocitose.	Muito raro
Distúrbios do sistema imunológico Hipersensibilidade, reação anafilática e anafilactoide (incluindo hipotensão e choque). Angioedema (incluindo edema de face).	Raro Muito raro
Distúrbios psiquiátricos Desorientação, depressão, insônia, pesadelos, irritabilidade, distúrbio psicótico.	Muito raro
Distúrbios do sistema nervoso Cefaleia, tontura, fadiga. Sonolência. Parestesia, diminuição de memória, convulsão, ansiedade, tremor, meningite asséptica, disgeusia, acidente cerebrovascular.	Comum Raro Muito raro
Distúrbios oculares Comprometimento visual, visão embaçada, diplopia.	Muito raro
Distúrbios do ouvido e labirinto Vertigem. Zumbido, hipoacusia.	Comum Muito raro
Distúrbios cardíacos Infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, palpitações, dor no peito. Síndrome de Kounis	Incomum* Frequência desconhecida
Distúrbios vasculares Hipertensão, vasculite.	Muito raro
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais Asma (incluindo dispneia). Pneumonite.	Raro Muito raro
Distúrbios gastrintestinais	

Náusea, vômito, diarreia, dispepsia, dor abdominal, flatulência, diminuição do apetite, constipação.	Comum
Gastrite, hemorragia gastrointestinal, hematêmese, diarreia hemorrágica, melena, úlcera gastrointestinal (com ou sem sangramento, estenose ou perfuração gastrointestinal, que pode levar a peritonite), boca seca.	Raro
Colite (incluindo enterocolite hemorrágica, colite isquêmica e exacerbação de colite ulcerativa ou doença de Crohn), estomatite, glossite, distúrbios esofágicos, doença intestinal diafragmática, pancreatite.	Muito raro
Distúrbios hepatobiliares	
Aumento de transaminase.	Comum
Hepatite, icterícia, distúrbio hepático.	Raro
Hepatite fulminante, necrose hepática, insuficiência hepática.	Muito raro
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Rash.	Comum
Urticária.	Raro
Dermatite bolhosa, eczema, eritema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), dermatite esfoliativa, alopecia, reação de fotossensibilidade, púrpura, púrpura Henoch-Schoenlein, prurido.	Muito raro
Distúrbios renais e urinários	
Lesão renal aguda (insuficiência renal aguda), hematúria, proteinúria, síndrome nefrótica, nefrite tubulointersticial, necrose papilar renal.	Muito raro
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Edema. A codeína pode aumentar o tônus da musculatura lisa, especialmente em doses individuais acima de 60 mg.	Raro
Ganho de peso.	Muito raro

*A frequência reflete dados de tratamento a longo prazo com diclofenaco em dose alta (150 mg/dia)

Reações adversas a partir de relatos espontâneos e casos publicados na literatura (frequência desconhecida)

As seguintes reações adversas foram derivadas da experiência pós comercialização com Codaten[®] por relatos de casos espontâneos e casos de literatura. Uma vez que essas reações são voluntariamente relatadas a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar de forma confiável sua frequência, portanto, é caracterizada de forma desconhecida. As reações adversas são listadas de acordo com a classe de sistema de órgãos no MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2 – Reações adversas de relatos espontâneos e literatura (frequência desconhecida)

Distúrbios do sistema nervoso: Agitação, nervosismo, alucinações, estado confusional, hipotermia.
Distúrbios cardíacos: Taquicardia, síncope.
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: Hiperidrose.
Distúrbio musculoesquelética e tecido conjuntivo: Astenia.
Distúrbio renal e urinário:

Retenção urinária.
Distúrbios geral e condição do local de administração: Mal estar, inchaço.

Reações adversas adicionais relatadas com outros medicamentos contendo codeína

Reações adversas relatadas anteriormente com outros medicamentos contendo codeína podem ocorrer com Codaten®, embora não tenham sido relatadas.

A lista abaixo mostra reações adversas não listadas para Cobaten® (tabela 1 e 2), que foram relatadas com outros produtos contendo codeína.

Distúrbios do sistema nervoso: euforia, disforia, aumento da pressão intracranial.

Distúrbios oculares: miose

Distúrbios cardíacos: hipotensão ortostática, bradicardia

Distúrbios hepatobiliares: cólica biliar

Distúrbios musculoesquelético e tecido conjuntivo: rigidez muscular

Distúrbios urinários e renais: secreção inapropriada do hormônio antidiurético, espasmo uretral.

Distúrbios da mama e sistema reprodutor: diminuição da libido

Descrição das reações adversas selecionadas**Eventos aterotrombóticos**

Dados de metátese e farmacoepidemiológicos apontam para um pequeno aumento no risco de eventos aterotrombóticos (por exemplo, infarto do miocárdio) associado ao uso do diclofenaco, particularmente em dose alta (150 mg por dia) e tratamento a longo prazo (vide “Advertências e precauções”).

Efeitos visuais

Distúrbios visuais, tais como deficiência visual, visão turva ou diplopia parecem ser efeito de classe AINEs e são geralmente reversíveis com a descontinuação. Um provável mecanismo dos distúrbios visuais é a inibição da síntese de prostaglandinas e outros compostos relacionados que alteram a regulação do fluxo sanguíneo da retina resultando em potenciais alterações na visão. Se tais sintomas ocorrer durante o tratamento com diclofenaco, um exame oftalmológico pode ser considerado para excluir outras causas.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/notivisa>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE**Sintomas**

- **diclofenaco:** não existe quadro clínico típico resultante da superdose de diclofenaco. A superdose pode causar sintomas como vômito, hemorragia gastrointestinal, diarreia, tontura, zumbido ou convulsões. No caso de intoxicação significativa, insuficiência renal aguda e dano ao fígado são possíveis.

- **codeína:** o sinal característico de superdose é a extrema depressão respiratória. Os sintomas são amplamente similares à intoxicação por morfina, variando de muita sonolência até o estupor e coma, geralmente em combinação com miose, muitas vezes com confusão, respiração superficial, falta de apetite, náusea, vômitos, cefaleia, constipação, retenção urinária e fecal. Pode ocorrer cianose, hipóxia, pele gelada, ataxia, perda do tônus do músculo esquelético e arreflexia, por vezes edema pulmonar, bradicardia, queda na pressão sanguínea, obstrução parcial ou completa das vias aéreas e, ocasionalmente, convulsões sem sintomas adicionais, sobretudo em crianças.

Em superdosagem grave, podem ocorrer apneia, colapso circulatório, parada cardíaca e morte.

Medidas terapêuticas

A conduta para intoxicação aguda com AINEs, incluindo diclofenaco, consiste essencialmente em medidas de suporte e tratamento sintomático, que devem ser dados para complicações como hipotensão, insuficiência renal, convulsões, distúrbio gastrointestinal e depressão respiratória.

O carvão ativo deve ser considerado após ingestão de superdose potencialmente tóxica e a descontaminação gástrica (p. ex.: vômito, lavagem gástrica) após a ingestão de superdose que ameace potencialmente a vida.

Medidas especiais como diurese forçada, diálise ou hemoperfusão provavelmente não ajudam na eliminação dos AINEs, incluindo o diclofenaco, por sua alta taxa de ligação com proteínas e metabolismo extenso.

O efeito da codeína pode ser neutralizado com antagonistas opiáceos, como p. ex.: naloxona.

A naloxona deve ser administrada repetidamente, visto que a duração do efeito da codeína é mais prolongada do que o da naloxona. Quando a naloxona não puder ser usada, recomenda-se adotar medidas sintomáticas, especialmente posição lateral deitada, ventilação e tratamento de choque.

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

Dizeres legais

MS – 1.0068.0898

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Registrado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90

São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Anovis Industrial Farmacêutica Ltda., Taboão da Serra, SP

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

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



CDS 05.02.18

2018-PSB/GLC-0918-s

VPS5

Histórico de Alteração da Bula do Profissional

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/12/2013	1042649/13-3	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/12/2013	1042649/13-3	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/12/2013	NA	VPS1	- 50 MG + 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC x 10
							NA	VP1	- 50 MG + 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC x 20
08/04/2014	0264616/14-1	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/04/2014	0264616/14-1	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/04/2014	- Dizeres Legais	VPS2	- 50 MG + 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC x 10
							- Dizeres Legais	VP2	- 50 MG + 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC x 20
12/01/2015	0025290/15-5	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/11/2014	103861714-3	Alteração Local Fab. Medicamento Lib. Convencional c/ prazo análise.	22/12/2014	- Dizeres Legais	VPS3	- 50 MG + 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC x 10
							- Dizeres Legais	VP3	- 50 MG + 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC x 20
14/12/2016	2601433/16-5	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/12/2016	2601433/16-5	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/12/2016	- Características farmacológicas - Contraindicações - Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar - Reações adversas - Superdose	VPS4	- 50 MG + 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC x 10 - 50 MG + 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC x 20

Codaten® (diclofenaco sódico e fosfato de codeína) / Comprimidos revestidos / 50 mg + 50mg

							<ul style="list-style-type: none"> - Quando não devo utilizar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? 	VP4	
06/03/18	NA	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/18	NA	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/18	<ul style="list-style-type: none"> - Composição - Contraindicações - Advertências e precauções - Cuidados de armazenamento do medicamento - Reações Adversas 	VPS5	<ul style="list-style-type: none"> - 50 MG + 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC x 10 - 50 MG + 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC x 20
						<ul style="list-style-type: none"> - Composição - Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 	VP5		

Codaten® (diclofenaco sódico e fosfato de codeína) / Comprimidos revestidos / 50 mg + 50mg

19/04/11

								- Quais os males que este medicamento pode me causar?		
--	--	--	--	--	--	--	--	---	--	--

Codaten® (diclofenaco sódico e fosfato de codeína) / Comprimidos revestidos / 50 mg + 50mg

011483

Bula
item 381



Boehringer
Ingelheim

PRADAXA®

(etexilato de dabigatrana)

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Cápsulas

75 mg

110 mg

150 mg



Handwritten marks and signatures at the bottom right corner.

Pradaxa®

etexilato de dabigatrana

APRESENTAÇÕES

PRADAXA 75 mg: embalagens com 10 e 30 cápsulas

PRADAXA 110 mg e 150 mg: embalagens com 10, 30 e 60 cápsulas

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

PRADAXA 75 mg: cada cápsula contém 75 mg de etexilato de dabigatrana, correspondentes a 86,48 mg de mesilato de etexilato de dabigatrana

PRADAXA 110 mg: cada cápsula contém 110 mg de etexilato de dabigatrana, correspondentes a 126,83 mg de mesilato de etexilato de dabigatrana

PRADAXA 150 mg: cada cápsula contém 150 mg de etexilato de dabigatrana, correspondentes a 172,95 mg de mesilato de etexilato de dabigatrana

Excipientes: ácido tartárico, acácia, hipromelose, dimeticona, talco, hiprolose, carragenina, cloreto de potássio, dióxido de titânio, corante amarelo crepúsculo, corante indigotina, água purificada.

1. INDICAÇÕES

PRADAXA é indicado para:

- prevenção de eventos tromboembólicos venosos (TEV) em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte.
- prevenção de acidente vascular cerebral (AVC), embolia sistêmica e redução de mortalidade vascular em pacientes com fibrilação atrial.
- tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e/ou embolia pulmonar (EP) agudas e prevenção de óbito relacionado em pacientes que foram tratados com anticoagulante parenteral por 5-10 dias
- prevenção de trombose venosa profunda (TVP) e/ou embolia pulmonar (EP) recorrentes e óbito relacionado em pacientes que foram tratados previamente

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos em prevenção primária TEV após cirurgia de artroplastia de grande porte

Em dois grandes estudos randomizados, de grupos paralelos, duplo-cegos, de confirmação de dose, pacientes submetidos à cirurgia eletiva ortopédica de grande porte (um para cirurgia de artroplastia total de joelho e um para artroplastia total do quadril) receberam 75 mg ou 110 mg de etexilato de dabigatrana em até 1-4 horas da cirurgia, seguidos por 150 ou 220 mg 1x/dia a partir de então, tendo sido garantida a hemostasia, ou enoxaparina 40 mg no dia anterior à cirurgia e a partir de então 1x/dia.

No estudo RE-MODEL¹ (artroplastia do joelho) o tratamento foi feito por 6-10 dias e no estudo RE-NOVATE² (artroplastia de quadril) por 28-35 dias. Foram tratados no total 2.076 pacientes (joelho) e 3.494 (quadril) respectivamente.

Os resultados do estudo em joelho (RE-MODEL) com relação ao desfecho primário, TEV, inclusive sintomático, mais mortalidade por todas as causas, mostrou que o efeito antitrombótico de ambas as doses de etexilato de dabigatrana foram estatisticamente não inferiores ao da enoxaparina.

Semelhantemente, TEV totais, inclusive assintomáticos, e mortalidade por todas as causas constituíram o desfecho para o estudo em quadril (RE-NOVATE). Novamente o etexilato de dabigatrana em ambas as doses 1x/dia foi estatisticamente não inferior à enoxaparina 40 mg ao dia.

Além disso, em um terceiro estudo randomizado, de grupos paralelos, duplo-cego (RE-MOBILIZE)³, pacientes submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia total do joelho receberam 75 mg ou 110 mg de etexilato de dabigatrana 6-12 horas após a cirurgia, seguidos de 150 mg e 220 mg 1x/dia. A duração do tratamento foi de 12 a 15 dias. No

PRADAXA PROFISSIONAL

total, 2.615 pacientes foram randomizados e 2.596 foram tratados. A dose do comparador enoxaparina foi de 30 mg 2x/dia de acordo com a bula norte americana. No estudo RE-MOBILIZE não foi estabelecida a não inferioridade. Não houve diferenças estatísticas no sangramento entre os comparadores.

Outro estudo randomizado, de fase II, de grupos paralelos, duplo-cego, controlado por placebo, avaliou pacientes japoneses, aos quais foram administrados 110 mg, 150 mg e 220 mg de etexilato de dabigatrana no dia seguinte após a cirurgia eletiva de substituição total da articulação do joelho. O estudo japonês mostrou uma clara relação dose-resposta para a eficácia de etexilato de dabigatrana e um perfil de sangramento relacionado ao placebo.

Nos estudos RE-MODEL e RE-NOVATE, a randomização foi pré-operatória e no RE-MOBILIZE e no estudo japonês controlado por placebo, foi pós-operatória. Isto deve ser considerado especialmente na avaliação da segurança destes estudos. Por este motivo, os estudos estão agrupados na Tabela 1 conforme a randomização, antes e após a cirurgia.

Os dados para o desfecho de TEV grave e mortalidade relacionada a TEV e sangramentos considerados graves são apresentados na Tabela 1. TEV foi definido como a incidência composta de trombose venosa profunda e embolia pulmonar.

Tabela 1: Análise de TEV e mortalidade relacionada à TEV durante o período de tratamento nos estudos RE-MODEL e RE-NOVATE em cirurgia ortopédica

Estudo	etexilato de dabigatrana 220 mg	etexilato de dabigatrana 150 mg	enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (quadril)*			
N	909	888	917
Incidências (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Diferença nos riscos vs enoxaparina (%)	-0,8	0,4	
IC 95%	-2,5, 0,8	-1,5, 2,2	
Risco relativo vs. enoxaparina	0,78	1,09	
IC 95%	0,48, 1,27	0,70, 1,70	
RE-MODEL (joelho)*			
N	506	527	511
Incidências (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Diferença nos riscos vs. enoxaparina (%)	-1,0	0,3	
IC 95%	-3,1, 1,2	-2,0, 2,6	
Risco relativo vs. enoxaparina	0,73	1,08	
IC 95%	0,36, 1,47	0,58, 2,01	
RE-MOBILIZE (joelho)**			enoxaparina 60 mg
N	618	656	668
Incidências (%)	21 (3,4)	20 (3,0)	15 (2,2)
Diferença nos riscos vs. enoxaparina (%)	1,2	0,8	
IC 95%	(-0,7, 3,0)	(-0,9, 2,5)	
Risco relativo vs. enoxaparina	1,51	1,36	
IC 95%	(0,79, 2,91)	(0,70, 2,63)	
Estudo japonês (joelho)**			Placebo
N	102	113	104
Incidências (%)	0	2 (1,8)	6 (5,8)
Diferença nos riscos vs. placebo (%)	-5,8	-4,0	
IC 95%	(-10,3, -1,3)	(-9,1, 1,1)	

* estudos com randomização pré-operatória; ** estudos com randomização pós-operatória

Estudos clínicos em prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial

As evidências clínicas da eficácia de etexilato de dabigatrana são provenientes do estudo RE-LY (avaliação randomizada de terapia anticoagulante em longo prazo)⁴ que foi um estudo clínico multicêntrico e multinacional, randomizado em grupos paralelos de duas doses em regime cego de etexilato de dabigatrana (110 mg 2x/dia e 150 mg 2x/dia) em comparação com a administração de varfarina em regime aberto a pacientes com fibrilação atrial com risco moderado a alto de AVC ou embolia sistêmica. O objetivo primário deste estudo foi determinar se dabigatrana seria não inferior a varfarina na redução da ocorrência do desfecho composto, AVC e eventos embólicos sistêmicos (EES).

No estudo RE-LY, foram randomizados 18.113 pacientes com idade média de 71,5 anos e pontuação no CHADS₂ médio de 2,1. A população tinha proporções aproximadamente iguais de pacientes com pontuação no CHADS₂ 1, 2 e ≥ 3. A população de pacientes era de 64% de homens, 70% caucasianos e 16% asiáticos. O estudo RE-LY teve um período médio de tratamento de 20 meses com etexilato de dabigatrana administrado como dose fixa sem monitoramento da coagulação. Além de fibrilação atrial (FA) não valvar documentada, sendo FA persistente ou paroxística, os pacientes teriam pelo menos um dos seguintes fatores de risco para AVC:

- Ocorrência prévia de AVC, ataque isquêmico transitório ou embolia sistêmica
- Fração de ejeção ventricular esquerda <40%
- Insuficiência cardíaca sintomática ≥ Classe 2 da NYHA
- Idade ≥75 anos
- Idade ≥65 anos associada a: diabetes *mellitus*, doença arterial coronária ou hipertensão

As doenças concomitantes dos pacientes neste estudo incluíam hipertensão em 79%, diabetes em 23%, e doença arterial coronária em 28%; 50% da população de pacientes era virgem ao tratamento com antagonistas de vitamina K, definido como exposição durante a vida por menos de 2 meses, sendo que 32% da população jamais havia sido exposta a antagonistas de vitamina K. Para os pacientes randomizados para varfarina, o tempo dentro da faixa terapêutica (RNI 2,0 a 3,0) no estudo teve mediana de 67%. As medicações concomitantes incluíam ácido acetilsalicílico (25% dos pacientes usaram por pelo menos 50% do tempo do estudo), clopidogrel (3,6%), AAS + clopidogrel (2%), AINes (6,3%), beta-bloqueadores (63,4%), diuréticos (53,9%), estatinas (46,4%), inibidores da ECA (44,6%), bloqueadores de receptores de angiotensina (26,1%), hipoglicemiantes orais (17,5%), insulina (5,2%), digoxina (29,4%), amiodarona (11,3%), diltiazem (8,9%), verapamil (5,4%), e inibidores de bomba de prótons (17,8%).

Para o desfecho primário, AVC e embolia sistêmica, não foram identificados subgrupos (isto é, idade, peso, gênero, função renal, etnia, etc.) com risco relativo diferente comparado com a varfarina.

Este estudo demonstrou que etexilato de dabigatrana na dose de 110 mg 2x/dia é não inferior à varfarina na prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial, com diminuição do risco de hemorragia intracraniana e sangramento de qualquer tipo. A dose mais alta, de 150 mg 2x/dia, reduziu de forma significativa o risco de AVC isquêmico e hemorrágico, óbito vascular, hemorragia intracraniana e sangramento de qualquer tipo comparado com a varfarina. A dose menor de dabigatrana teve um risco significativamente menor de sangramento grave comparado com a varfarina.

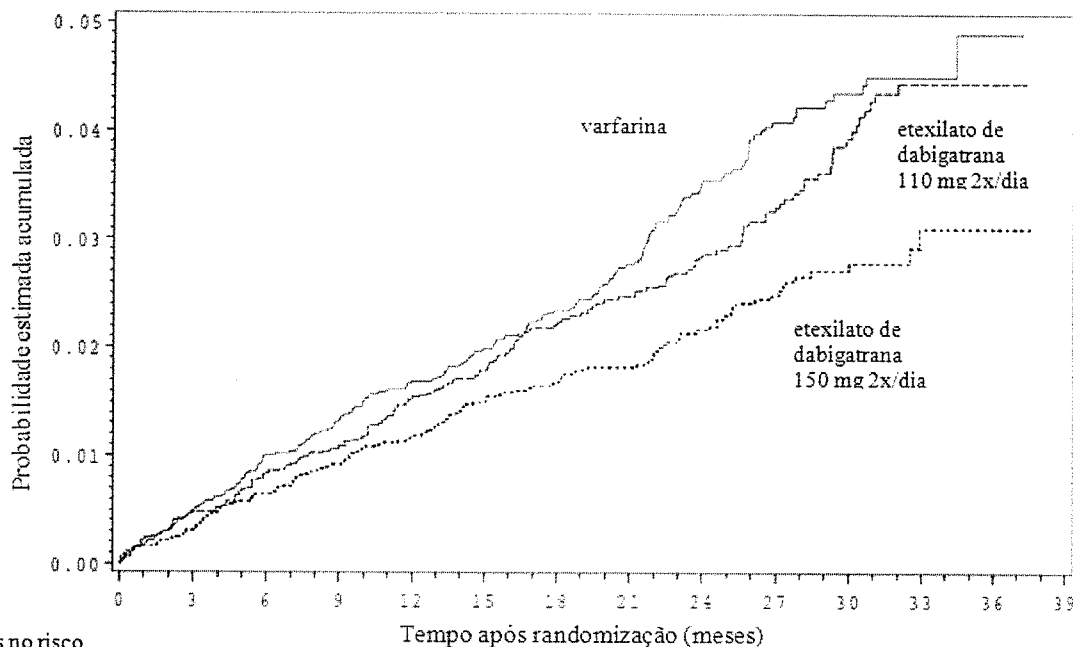
A Figura 1 e as Tabelas de 2 a 6 abaixo apresentam detalhadamente os principais resultados.

Tabela 2: Análise da primeira ocorrência de AVC ou EES (desfecho primário) durante o período do estudo RE-LY (grupo randomizado)

	etexilato de dabigatrana 150 mg 2x/dia	etexilato de dabigatrana 110 mg 2x/dia	varfarina
Pacientes randomizados	6.076	6.015	6.022
AVC e/ou EES			
Incidências (%)	135 (1,12)	183 (1,54)	203 (1,72)
Risco relativo vs. varfarina (IC95%)	0,65 (0,52; 0,81)	0,89 (0,73; 1,09)	
Valor de p para superioridade	p=0,0001	p=0,2721	

% se refere à taxa anual de eventos

Figura 1 -Curva de Kaplan-Meier de probabilidade ao longo do tempo até o primeiro AVC ou embolia sistêmica



Pacientes no risco	Tempo após randomização (meses)												
ED 110mg 2x/d	6015	5927	5862	5797	5713	5481	4615	3778	3132	2386	1446	495	87
ED 150mg 2x/d	6076	6010	5940	5861	5782	5555	4700	3847	3238	2428	1481	494	90
varfarina	6022	5937	5862	5782	5718	5438	4615	3702	3081	2338	1364	383	76

Tabela 3: Análise da primeira ocorrência de AVCs isquêmicos ou hemorrágicos durante o período do estudo RE-LY (grupo randomizado)

	etexilato de dabigatrana 150 mg 2x/dia	etexilato de dabigatrana 110 mg 2x/dia	varfarina
Pacientes randomizados	6.076	6.015	6.022
AVC			
Incidências (%)	123 (1,02)	171 (1,44)	187 (1,59)
Risco Relativo vs. varfarina (IC 95%)	0,64 (0,51;0,81)	0,91 (0,74; 1,12)	
Valor de p	0,0001	0,3553	
EES			
Incidências (%)	13 (0,11)	15 (0,13)	21 (0,18)
Risco Relativo vs. varfarina (IC 95%)	0,61 (0,30; 1,21)	0,71 (0,37; 1,38)	
Valor de p	0,1582	0,3099	
AVC isquêmico			
Incidências (%)	104 (0,86)	152 (1,28)	134 (1,14)
Risco Relativo vs. varfarina (IC 95%)	0,76 (0,59;0,98)	1,13 (0,89; 1,42)	
Valor de p	0,0351	0,3138	
AVC hemorrágico			
Incidências (%)	12 (0,10)	14 (0,12)	45 (0,38)
Risco Relativo vs. varfarina (IC 95%)	0,26 (0,14; 0,49)	0,31 (0,17; 0,56)	
Valor de p	<0,0001	0,0001	

% se refere à taxa anual de eventos

Tabela 4: Análise da sobrevida cardiovascular por todas as causas durante o período do estudo RE-LY (grupo randomizado)

	etexilato de dabigatрана 150 mg 2x/dia	etexilato de dabigatрана 110 mg 2x/dia	varfarina
Pacientes randomizados	6.076	6.015	6.022
Mortalidade por todas as causas			
Incidências (%)	438 (3,64)	446 (3,75)	487 (4,13)
Risco Relativo vs. varfarina (IC 95%)	0,88 (0,77; 1,00)	0,91 (0,80; 1,03)	
Valor de p	0,0517	0,1308	
Mortalidade vascular			
Incidências (%)	274 (2,28)	289 (2,43)	317 (2,69)
Risco Relativo vs. varfarina (IC 95%)	0,85 (0,72; 0,99)	0,90 (0,77; 1,06)	
Valor de p	0,0430	0,2081	

% se refere à taxa anual de eventos

O benefício clínico líquido medido pelo desfecho clínico não ponderado composto de AVC, embolia sistêmica, embolia pulmonar, infarto agudo do miocárdio, óbitos vasculares e sangramentos graves foi avaliado, e é apresentado como parte da Tabela 5. As taxas anuais de eventos para os grupos com etexilato de dabigatрана foram mais baixas do que as do grupo com a varfarina. A redução do risco para este desfecho composto foi de 8% e 10% respectivamente para as doses de etexilato de dabigatрана 110 mg e 150 mg duas vezes ao dia. Outros componentes avaliados incluíram todas as hospitalizações que ocorreram de forma significativamente menos frequente com etexilato de dabigatрана 110 mg duas vezes ao dia do que com varfarina (redução do risco de 7%; IC 95%: 0,87; 0,99; p=0,021).

Tabela 5: Outras medidas avaliadas

	etexilato de dabigatрана 150 mg 2x/dia	etexilato de dabigatрана 110 mg 2x/dia	varfarina
Pacientes randomizados	6.076	6.015	6.022
AVC/EES/ óbito			
Incidências (%)	520 (4,32)	577 (4,85)	613 (5,20)
Risco Relativo vs. varfarina (IC 95%)	0,83(0,74; 0,93)	0,93 (0,83; 1,04)	
Valor de p	0,0015	0,2206	
AVC/EES/EP/IM/óbito/sangramento grave (benefício clínico líquido)			
Incidências (%)	850 (7,06)	863 (7,25)	925 (7,84)
Risco Relativo vs. varfarina (IC 95%)	0,90(0,82; 0,99)	0,92 (0,84; 1,01)	
Valor de p	0,0287	0,0849	
Embolia pulmonar			
Incidências (%)	18 (0,15)	14 (0,12)	12 (0,10)
Risco Relativo vs. varfarina (IC 95%)	1,41 (0,71; 3,06)	1,16 (0,54; 2,51)	
Valor de p	0,2980	0,7076	
Infarto do miocárdio			
Incidências (%)	97 (0,81)	98 (0,82)	75 (0,64)
Risco Relativo vs. varfarina (IC 95%)	1,27 (0,94; 1,71)	1,29 (0,96; 1,75)	
Valor de p	0,1240	0,0929	

Tabela 6: Testes de função hepática

No estudo RE-LY, as potenciais anormalidades nos testes de função hepática (TFH) ocorreram com uma incidência comparável ou menor em pacientes tratados com etexilato de dabigatрана vs. Varfarina			
	etexilato de dabigatрана 150 mg 2x/dia N (%)	etexilato de dabigatрана 110 mg 2x/dia N (%)	varfarina N (%)
Total de pacientes tratados	6059 (100,0)	5983 (100,0)	5998 (100,0)
ALT ou AST >3x LSN	106 (1,7)	118 (2,0)	125 (2,1)
ALT ou AST >5x LSN	45 (0,7)	36 (0,6)	50 (0,8)
ALT ou AST >3x LSN + bilirrubina >2x LSN	14 (0,2)	11 (0,2)	21 (0,4)

A extensão do estudo RE-LY (estudo RELY-ABLE) forneceu informações adicionais de segurança para uma grande coorte de pacientes que continuaram com a mesma dose de etexilato de dabigatрана que foi estabelecida no estudo RE-LY. Os pacientes foram elegíveis para o estudo RELY-ABLE se não tivessem descontinuado definitivamente a medicação do estudo no momento da visita final do estudo RE-LY. Os pacientes randomizados continuaram a receber a mesma dose duplo-cega de etexilato de dabigatрана do estudo RE-LY por até 43 meses de acompanhamento (acompanhamento médio total RE-LY + RELY-ABLE de 4,5 anos). Foram incluídos 5.897 pacientes, representando 49% dos pacientes originalmente randomizados para receber o etexilato de dabigatрана no estudo RE-LY e 86% dos pacientes elegíveis para o estudo RELY-ABLE. Durante os 2,5 anos adicionais de

PRADAXA PROFISSIONAL

tratamento no estudo RELY-ABLE, com uma exposição máxima de mais de 6 anos (total RELY+ RELY-ABLE), o perfil de segurança em longo prazo do etexilato de dabigatrana para ambas as doses testadas foi confirmado. Não foram observados novos achados de segurança. As taxas de eventos, incluindo sangramento grave ou outros eventos de sangramento, foram consistentes com aquelas observadas no estudo RE-LY.

Além do estudo clínico RE-LY, um estudo internacional, não intervencional (GLORIA-AF) coletou de forma prospectiva (em sua segunda fase) e em condições de vida real, dados de segurança e eficácia em pacientes recentemente diagnosticados com fibrilação atrial não valvar tratados com etexilato de dabigatrana. O estudo incluiu 4.859 pacientes tratados com etexilato de dabigatrana (com dosagem de acordo com a bula e prática clínica locais; 55% eram tratados com 150mg duas vezes ao dia, 43% tratados com 110mg duas vezes ao dia, 2% tratados com 75mg duas vezes ao dia). Os pacientes foram acompanhados por 2 anos. As pontuações médias CHADS2 e HAS-BLED foram 1,9 e 1,2 respectivamente, comparadas com as médias CHADS2 e HAS-BLED 2,1 e 1,3 respectivamente, do estudo RE-LY. O tempo médio de acompanhamento da terapia foi 18,3 meses. Sangramento grave ocorreu em 0,97 por 100 paciente-anos. Sangramento que ameaça a vida foi reportado em 0,46 por 100 paciente-anos, hemorragia intracraniana em 0,17 por 100 paciente-anos e sangramento gastrointestinal em 0,60 por 100 paciente-anos. AVC ocorreu em 0,65 por 100 paciente-anos. Ainda, em um estudo não intervencional (Graham DJ et al., *Circulation*. 2015;131:157-164), constatou-se que em mais de 134.000 pacientes idosos com fibrilação atrial não valvar nos Estados Unidos (contribuindo com mais de 37.500 paciente-anos de acompanhamento com o tratamento) o etexilato de dabigatrana (84% dos pacientes tratados com 150mg duas vezes ao dia e 16% com 75mg duas vezes ao dia) foi associado a uma redução estatisticamente significativa do risco de AVC isquêmico (risco relativo 0,80, intervalo de confiança [IC] 95% 0,67 – 0,96), hemorragia intracraniana (risco relativo 0,34, IC 0,26 – 0,46) e mortalidade (risco relativo 0,86, IC 0,77 – 0,96), além de aumento do risco de sangramento gastrointestinal (risco relativo 1,28, IC 1,14 – 1,44) comparado a varfarina. Não houve diferença estatisticamente significativa para sangramento grave (risco relativo 0,97, IC 0,88 – 1,07).

Essas observações em condições de vida real são consistentes com o perfil de segurança e eficácia estabelecidos para etexilato de dabigatrana nesta indicação.

Manejo de sintomas gastrointestinais

Em um estudo exploratório, a eficácia de duas estratégias para o gerenciamento de sintomas gastrointestinais foram testadas: administrar PRADAXA dentro de 30 minutos após uma refeição e adicionar pantoprazol 40 mg diariamente. Um total de n = 1.067 pacientes utilizando PRADAXA entraram no estudo; 117 pacientes desenvolveram sintomas gastrointestinais e foram randomizados para um dos dois tratamentos. Ambas as estratégias de manejo (administrar PRADAXA após as refeições e adicionar pantoprazol 40mg diariamente) forneceram um completo alívio dos sintomas gastrointestinais primários em mais de 55% dos pacientes (PRADAXA após a refeição: 55,9%; pantoprazol: 67,2%).

Com uma estratégia única, adicionar pantoprazol 40mg diariamente, obteve-se uma completa resolução dos sintomas em 67,2% dos pacientes após 4 semanas de tratamento, enquanto administrar PRADAXA após uma refeição resultou em 55,9% dos pacientes com completa resolução dos sintomas. Após uma semana de tratamento, a completa resolução dos sintomas foi alcançada em 51,7% dos pacientes com pantoprazol vs. 39% dos pacientes com Pradaxa administrado após uma refeição. Pacientes que não tiveram completa resposta para a estratégia inicial após 4 semanas receberam adicionalmente a estratégia alternativa (ou seja, estratégias combinadas) por mais 4 semanas. Foi reportada eficácia completa ou parcial após 4 semanas das estratégias combinadas (8 semanas, tratamento total) por 12 dos 14 (85,7%) pacientes que administraram PRADAXA após a refeição na primeira parte do ensaio e 12 dos 15 (80%) pacientes que administraram pantoprazol na primeira parte do ensaio⁸.

Em última análise, 92 (78,6%) pacientes (79 com eficácia completa e 13 com eficácia parcial) tiveram resultados positivos usando as 2 estratégias de gerenciamento de sintomas gastrointestinais, 45 no grupo usando Pradaxa após a refeição (39 eficácia completa + 6 eficácia parcial) e 47 no grupo administrando pantoprazol (40 eficácia completa + 7 com eficácia parcial).

Pacientes submetidos a ablação por cateter para fibrilação atrial

Um estudo prospectivo, randomizado, aberto, multicêntrico e exploratório com avaliação de desfecho adjudicada de forma cega e centralizada (RE-CIRCUIT) foi conduzido em 704 pacientes, que estavam em tratamento estável com anticoagulante. O estudo comparou o tratamento ininterrupto de 150 mg de etexilato de dabigatrana duas vezes ao dia, com o tratamento de varfarina ininterrupta ajustada por RNI, na ablação por cateter de fibrilação atrial paroxística ou permanente. Dos 704 pacientes, 317 foram submetidos a ablação de fibrilação atrial em tratamento ininterrupto com dabigatrana e 318 foram submetidos a ablação de fibrilação atrial em tratamento ininterrupto com

varfarina. Todos os pacientes foram submetidos à ecocardiografia transesofágica (ETE) antes da ablação por cateter. O desfecho primário (sangramento maior, de acordo com os critérios ISTH) ocorreu em 5 (1,6%) pacientes no grupo tratado com etexilato de dabigatrana e 22 (6,9%) pacientes no grupo tratado com varfarina (diferença de risco de -5,3%, 95% CI-8,4, -2,2; $p = 0,0009$). Não houve acidente vascular cerebral/embolia sistêmica/ataque isquêmico transitório (composto) no braço de etexilato de dabigatrana e um evento (ataque isquêmico transitório) no braço da varfarina a partir do momento da ablação e até 8 semanas após a ablação. A incidência combinada de sangramento maior e eventos tromboembólicos (acidente vascular cerebral/embolia sistêmica/ataque isquêmico transitório) foi menor no braço de etexilato de dabigatrana (5 [1,6%] vs. 23 [7,2%] pacientes). Este estudo exploratório demonstrou que o etexilato de dabigatrana estava associado a uma redução estatisticamente significativa e clinicamente relevante na taxa de sangramento maior em comparação com o uso de varfarina ajustada por RNI e não houve diferenças na incidência de acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica na ablação.

Pacientes submetidos a Intervenção Coronária Percutânea (ICP) com colocação de *stent*

Um estudo fase IIIb prospectivo, randomizado, aberto, com desfecho cego (PROBE) foi conduzido em 2725 pacientes com fibrilação atrial não valvar submetidos a ICP com colocação de *stent* (RE-DUAL PCI), para avaliar a terapia dupla de etexilato de dabigatrana (110mg ou 150mg duas vezes ao dia) com clopidogrel ou ticagrelor (antagonista P2Y12) versus a terapia tripla com varfarina (ajustada para RNI 2,0-3,0), aspirina e clopidogrel ou ticagrelor. Os pacientes foram randomizados em grupos com terapia dupla com etexilato de dabigatrana (110mg duas vezes ao dia), terapia dupla com etexilato de dabigatrana (150mg duas vezes ao dia) ou terapia tripla com varfarina. Pacientes idosos fora dos Estados Unidos (>80 anos em todos os países, > 70 anos no Japão) foram incluídos de forma randômica nos grupos de terapia dupla com etexilato de dabigatrana (110mg duas vezes ao dia) ou terapia tripla com varfarina. O desfecho primário foi composto por -sangramento maior baseado na definição do ISTH ou sangramento não maior, porém clinicamente relevante.

A incidência do desfecho primário foi 15,4% (151 pacientes) no grupo de terapia dupla com etexilato de dabigatrana (110mg duas vezes ao dia), comparado com 26,9% (264 pacientes) no grupo de terapia tripla com varfarina (risco relativo 0,52; 95% IC 0,42, 0,63; $P < 0,0001$ para não inferioridade e $P < 0,0001$ para superioridade) e 20,2% (154 pacientes) no grupo de terapia dupla com etexilato de dabigatrana (150mg duas vezes ao dia), comparado com 25,7% (196 pacientes) no grupo de terapia tripla com varfarina (HR 0,72; 95% IC 0,58, 0,88; $P < 0,0001$ para não-inferioridade e $P = 0,002$ para superioridade). Como parte da análise descritiva, eventos de sangramento maior pelo critério TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) ocorreram de forma reduzida nos dois grupos de terapia dupla com etexilato de dabigatrana (110mg ou 150mg duas vezes ao dia) se comparados ao grupo da terapia tripla com varfarina: 14 eventos (1,4%) no grupo de terapia dupla com etexilato de dabigatrana 110mg, comparado com 37 eventos (3,8%) no grupo da correspondente terapia tripla com varfarina (HR 0,37; 95% IC 0,20, 0,68; $P = 0,002$) e 16 eventos (2,1%) no grupo de terapia dupla com etexilato de dabigatrana (150mg duas vezes ao dia), comparado com 30 eventos (3,9%) do correspondente grupo de terapia tripla com varfarina (HR 0,51; 95% IC 0,28, 0,93; $P = 0,03$). Ambos os grupos de terapia dupla com etexilato de dabigatrana (110mg ou 150mg duas vezes ao dia) apresentaram menores taxas de hemorragia intracraniana quando comparados com o grupo correspondente de terapia tripla com varfarina: 3 eventos (0,3%) no grupo de terapia dupla com etexilato de dabigatrana (110mg duas vezes ao dia) comparado com 10 eventos (3,8%) no grupo da terapia tripla com varfarina (HR 0,30; 95% IC 0,08, 1,07; $P = 0,06$) e 1 evento (0,1%) no grupo de terapia dupla com etexilato de dabigatrana (150mg duas vezes ao dia) comparado com 8 eventos (1,0%) no correspondente grupo de terapia tripla com varfarina (HR 0,12; 95% IC 0,02, 0,98; $P = 0,047$).

A incidência do desfecho de eficácia composto de morte, eventos tromboembólicos (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou embolismo sistêmico) ou revascularização não planejada nos dois grupos de terapia dupla com etexilato de dabigatrana combinados foi não-inferior ao grupo de terapia tripla com varfarina (13,7% vs. 13,4% respectivamente, HR 1,04; 95% IC: 0,84, 1,29; $P = 0,0047$ para não-inferioridade). Não houve diferença estatística nos componentes individuais dos desfechos de eficácia entre os grupos de terapia dupla com etexilato de dabigatrana e o grupo de terapia tripla com varfarina.

Este estudo demonstrou que a terapia dupla com etexilato de dabigatrana e um antagonista da P2Y12 reduziu significativamente o risco de sangramentos se comparado ao grupo de terapia tripla com varfarina, com não-inferioridade para o conjunto de eventos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial submetidos a ICP com colocação de *stent*.

Estudos clínicos em prevenção de tromboembolismo em pacientes com prótese de valvas cardíacas

Um estudo de fase II avaliou etexilato de dabigatrana e varfarina em um total de 252 pacientes após cirurgia recente de substituição de valva cardíaca mecânica (isto é, durante o período de internação) e em pacientes que foram submetidos à colocação de prótese de valva cardíaca mecânica há mais de três meses. Foi observado neste estudo



PRADAXA PROFISSIONAL

um desequilíbrio com desvantagem para o etexilato de dabigatrana em relação aos eventos tromboembólicos e sangramento total (principalmente menores). Em pacientes no pós-operatório recente, sangramento grave manifestou-se predominantemente como derrame pericárdico hemorrágico, especificamente em pacientes que iniciaram precocemente o etexilato de dabigatrana (ou seja, no dia 3) após a cirurgia de substituição da valva cardíaca.

Estudos clínicos no tratamento de TVP e/ou EP agudas e prevenção de óbito relacionado

Evidências clínicas de dois estudos replicados, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, de grupos paralelos (RE-COVER e RE-COVER II)⁵ demonstraram que o etexilato de dabigatrana é eficaz e seguro no tratamento de TVP e/ou EP. Estes estudos compararam etexilato de dabigatrana (150 mg 2x/dia) com varfarina (RNI alvo 2,0-3,0) em pacientes com TVP aguda e/ou EP e o objetivo primário foi determinar a não inferioridade da dabigatrana à varfarina na redução da ocorrência do desfecho primário, uma composição de TVP recorrente sintomática e/ou EP e óbitos relacionados dentro do período de tratamento agudo de 6 meses.

No agrupamento dos estudos RE-COVER e RE-COVER-II, um total de 5.153 pacientes foram randomizados e 5.107 foram tratados; os índices de eventos no início do estudo foram TVP - 68,5%, EP - 22,2%, EP e TVP - 9,1%. Os fatores de risco mais frequentes foram: história de TVP e/ou EP - 21,5%, cirurgia/trauma -18,1%, insuficiência venosa -17,6% e imobilização prolongada -14,6%. Características basais dos pacientes: idade média 54,8 anos, sexo masculino 59,5%, caucasianos 86,1%, asiáticos 11,8%, negros 2,1%. As comorbidades foram: hipertensão 35,5%, diabetes mellitus 9,0%, doença coronária 6,8% e úlcera gástrica ou duodenal 4,1%.

A duração do tratamento com dose fixa de dabigatrana foi de 174 dias, sem monitorização da coagulação. Para os pacientes randomizados para a varfarina, o tempo médio na faixa terapêutica (RNI 2,0 a 3,0) foi de 60,6%. Medicamentos concomitantes incluíram vasodilatadores 28,5%, agentes que atuam sobre o sistema renina-angiotensina 24,7%, hipolipemiantes 19,1%, beta-bloqueadores 14,8%, bloqueadores dos canais de cálcio 9,7%, AINEs 21,7%, ácido acetilsalicílico 9,2%, antiagregantes plaquetários 0,7% e inibidores P-gp 2,0% (verapamil 1,2% e amiodarona 0,4%).

Os dois estudos RE-COVER e RE-COVER II em pacientes com TVP e/ou EP agudas tratados inicialmente por pelo menos 5 dias com terapia parenteral demonstraram que o tratamento com etexilato de dabigatrana 150 mg 2x/dia foi não inferior à varfarina (valores de p para não inferioridade: RE-COVER $p < 0,0001$; RE-COVER II $p = 0,0002$). Eventos hemorrágicos (grave, grave/clinicamente relevante e qualquer sangramento) foram significativamente menores nos pacientes que receberam etexilato de dabigatrana 150 mg 2x/dia em comparação à varfarina.

Figura 2 - Tempo até o primeiro TEV declarado/primeiro óbito relacionado ao TEV, até o fim do período pós-tratamento para RE-COVER e RE-COVER II agrupados

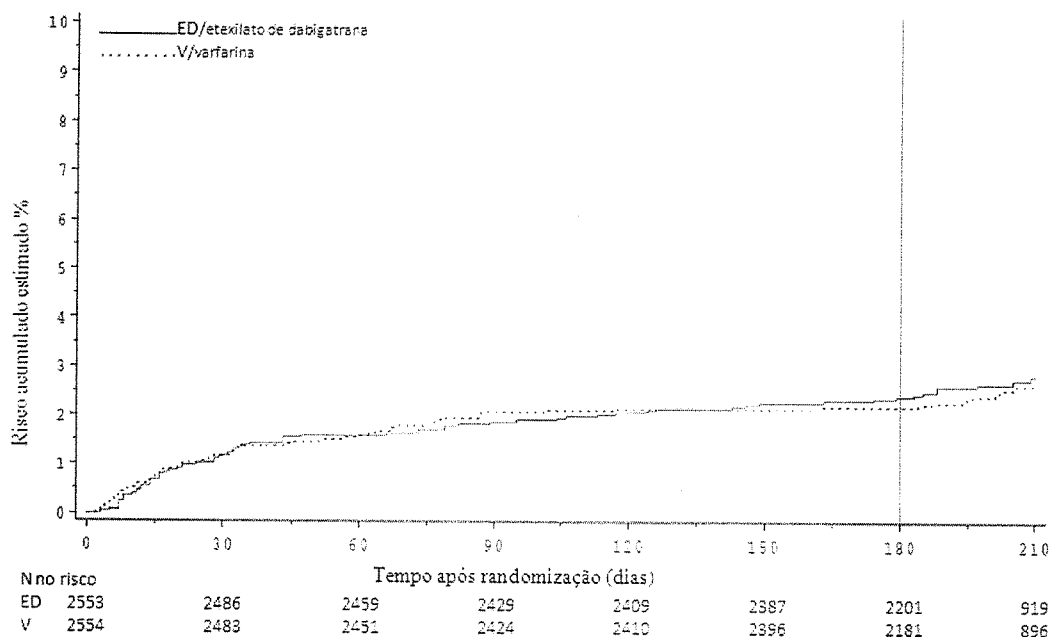


Tabela 7: Análise dos desfechos de eficácia primário e secundário (TEV é uma composição de TVP e/ou EP) até o final do período pós-tratamento para os estudos agrupados RE-COVER e RE-COVER II

	Etexilato de dabigatrana 150 mg	Varfarina
RE-COVER/RE-COVER II agrupados		
Pacientes, n (%)	2.553 (100,0)	2.554 (100,0)
TEV sintomática recorrente e óbito por TEV	68 (2,7)	62 (2,4)
Risco relativo vs. varfarina	1,09	
IC 95%	(0,77, 1,54)	
Desfechos de eficácia secundários		
TEV sintomática recorrente e óbito por todas as causas	109 (4,3)	104 (4,1)
IC 95%	3,52, 5,13	3,34, 4,91
TVP sintomática	45 (1,8)	39 (1,5)
IC 95%	1,29, 2,35	1,09, 2,08
EP sintomática	27 (1,1)	26 (1,0)
IC 95%	0,70, 1,54	0,67, 1,49
Óbitos por TEV	4 (0,2)	3 (0,1)
IC 95%	0,04, 0,40	0,02, 0,34
Óbitos por todas as causas	51 (2,0)	52 (2,0)
IC 95%	1,49, 2,62	1,52, 2,66

Outras medidas avaliadas: infarto do miocárdio ocorreu em uma baixa frequência em todos os quatro estudos de TEV para todos os grupos de tratamento. Óbito cardíaco ocorreu em um paciente no grupo de tratamento com varfarina. Nos três estudos controlados por medicação ativa relatou-se uma taxa maior de infarto do miocárdio nos pacientes que receberam etexilato de dabigatrana (20; 0,5%) do que naqueles que receberam varfarina (5; 0,1%). No estudo RE-SONATE, que comparou etexilato de dabigatrana com placebo, houve um evento de infarto do miocárdio em cada grupo de tratamento, resultando em taxas iguais nos dois grupos.

Testes de função hepática nos estudos controlados por medicação ativa RE-COVER, RE-COVER II e RE-MEDY: houve uma incidência comparável ou menor de potenciais anormalidades nos testes de função hepática nos pacientes tratados com etexilato de dabigatrana do que quando tratados com varfarina. Já no estudo RE-SONATE, não houve diferença significativa entre os dois grupos.

Estudos clínicos na prevenção de TVP e/ou EP recorrentes e óbito relacionado

Evidências clínicas de dois estudos randomizados, duplo-cegos, de grupos paralelos em pacientes previamente tratados com anticoagulante, demonstraram que etexilato de dabigatrana é um tratamento eficaz e seguro para TVP e/ou EP recorrentes. O estudo RE-MEDY controlado com varfarina, incluiu pacientes já tratados por 3 a 12 meses que necessitavam continuação do tratamento anticoagulante; o estudo RE-SONATE controlado por placebo, incluiu pacientes já tratados por 6 a 18 meses com inibidores da vitamina K.

O objetivo do estudo RE-MEDY foi comparar a eficácia e segurança de etexilato de dabigatrana oral (150 mg 2x/dia) com a varfarina (RNI alvo 2,0-3,0) no tratamento de longo prazo de TVP e/ou EP sintomáticos e prevenção da recorrência. Um total de 2.866 pacientes foram randomizados e 2.856 foram tratados. O índice de eventos no início do estudo foi: TVP - 65,1%, EP - 23,1%, EP e TVP -11,7%.

Características basais dos pacientes: idade média 54,6 anos, 61,0% do sexo masculino, 90,1% caucasianos, 7,9% asiáticos, 2,0% negros. Co-morbidades, como hipertensão 38,6%, diabetes *mellitus* 9,0%, doença arterial coronariana 7,2% e úlcera gástrica ou duodenal 3,8%. Medicamentos concomitantes: agentes que atuam no sistema renina-angiotensina, 27,9%, vasodilatadores 26,7%, hipolipemiantes 20,6%, AINEs 18,3%, betabloqueadores 16,3%, bloqueadores dos canais de cálcio 11,1%, ácido acetilsalicílico 7,7%, inibidores P-gp 2,7% (verapamil 1,2% e 0,7% amiodarona), antiagregantes plaquetários 0,9%.

A duração do tratamento com etexilato de dabigatrana variou de 6 a 36 meses (mediana - 534,0 dias). Para os pacientes randomizados para a varfarina, o tempo médio na faixa terapêutica (RNI 2,0-3,0) foi de 64,9%.

O estudo RE-MEDY demonstrou que o tratamento com etexilato de dabigatrana 150 mg 2x/dia foi não inferior à varfarina (p=0,0135 para não inferioridade). Eventos hemorrágicos (grave/clinicamente relevante; qualquer



PRADAXA PROFISSIONAL

sangramento) foram significativamente menores nos pacientes que receberam etexilato de dabigatrana em comparação à varfarina.

Tal como nos estudos RE-COVER/RE-COVER II agrupados, o uso concomitante de inibidores P-gp no estudo RE-MEDY foi relatado por alguns pacientes (2,7%), sendo verapamil (1,2%) e amiodarona (0,7%) os mais frequentes. Nos estudos agrupados de tratamento de TEV agudo, o uso concomitante de inibidores P-gp foi relatado por alguns pacientes (2,0%) sendo verapamil (1,2% do total) e amiodarona (0,4% do total) os mais frequentes. A tabela 8 mostra detalhes dos principais resultados do estudo RE-MEDY.

Figura 3- Tempo até o primeiro TEV declarado/primeiro óbito relacionado ao TEV, até o fim do período de tratamento planejado para o estudo RE-MEDY

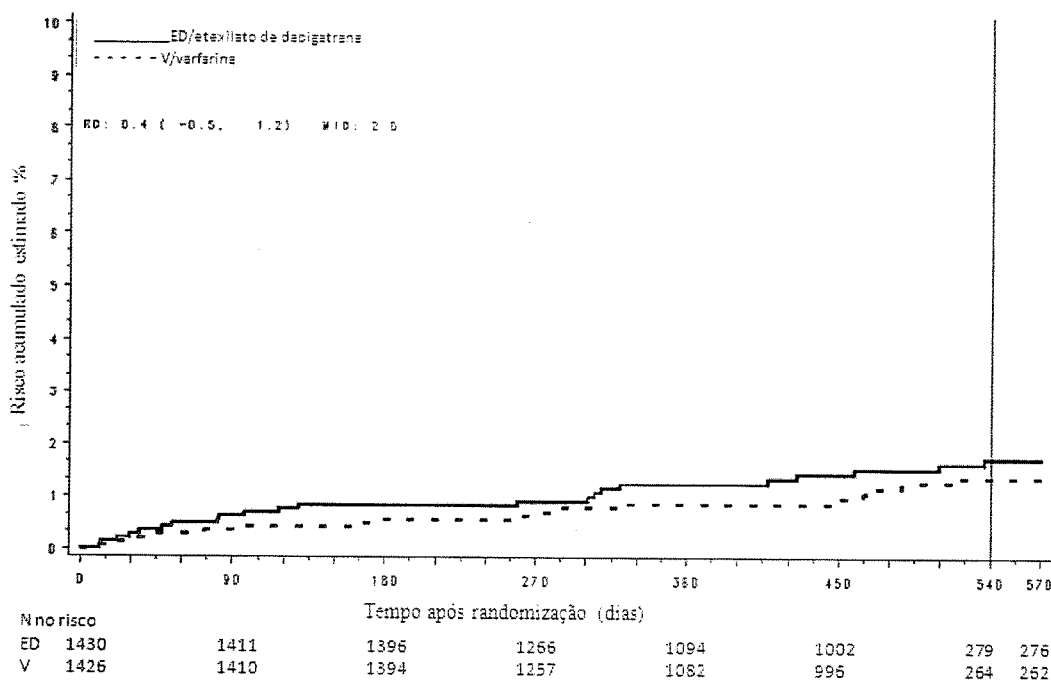


Tabela 8 - Análise dos desfechos de eficácia primário e secundário (TEV é uma composição de TVP e/ou EP) até o final do período de tratamento planejado para o estudo RE-MEDY

	Etexilato de dabigatrana 150 mg	Varfarina
RE-MEDY		
Pacientes, n (%)	1.430 (100,0)	1.426 (100,0)
TEV sintomática recorrente e óbito por TEV	26 (1,8)	18 (1,3)
Risco relativo vs. varfarina	1,44	
IC 95%	0,78, 2,64	
Valor-p- (não inferioridade)	0,0135	
Desfechos secundários de eficácia		
Pacientes com eventos aos 18 meses	22	17
Risco acumulado aos 18 meses (%)	1,7	1,4
Diferença nos riscos vs. varfarina (%)	0,4	
IC 95%	-0,5, 1,2	
Valor-p- (não inferioridade)	<0,0001	
Desfechos secundários de eficácia		
TEV sintomática recorrente e óbito por todas as causas	42 (2,9)	36 (2,5)
IC 95%	2,12, 3,95	1,77, 3,48
TVP sintomático	17 (1,2)	13 (0,9)
IC 95%	0,69, 1,90	0,49, 1,55

EP sintomática	10 (0,7)	5 (0,4)
IC 95%	0,34, 1,28	0,11, 0,82
Óbitos por TEV	1 (0,1)	1 (0,1)
IC 95%	0,00, 0,39	0,00, 0,39
Óbitos por todas as causas	17 (1,2)	19 (1,3)
IC 95%	0,69, 1,90	0,80, 2,07

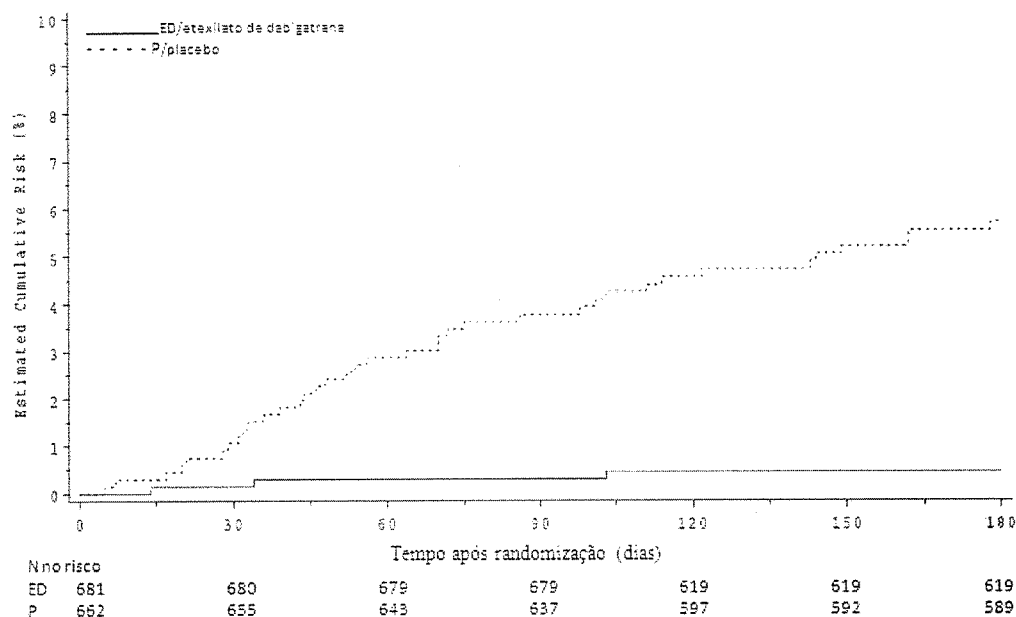
O objetivo do estudo RE-SONATE foi avaliar a superioridade do etexilato de dabigatrana versus placebo na prevenção de TVP e/ou EP sintomático recorrente em pacientes que já haviam completado 6 a 18 meses de tratamento com antagonistas de vitamina K. Planejou-se tratamento com etexilato de dabigatrana 150 mg 2x/dia por 6 meses, sem necessidade de monitoramento.

Índice de eventos no início do estudo: TVP 64,5%, EP 27,8%, EP e TVP 7,7%. No total 1.353 pacientes foram randomizados e 1.343 foram tratados. Características basais dos pacientes: idade média 55,8 anos, sexo masculino 55,5%, caucasianos 89,0%, asiáticos 9,3%, negros 1,7%. Co-morbididades incluíam hipertensão 38,8%, diabetes *mellitus* 8,0%, doença arterial coronariana 6,0% e úlcera gástrica ou duodenal 4,5%. Medicções concomitantes: agentes que atuam no sistema renina-angiotensina 28,7%, vasodilatadores 19,4%, hipolipemiantes 17,9%, beta-bloqueadores 18,5%, bloqueadores dos canais de cálcio 8,9%, AINEs 12,1%, ácido acetilsalicílico 8,3%, antiagregantes plaquetários 0,7% e inibidores P-gp 1,7% (1,0% de verapamil e 0,3% de amiodarona).

O estudo RE-SONATE demonstrou que o etexilato de dabigatrana foi superior ao placebo na prevenção dos eventos de TVP/EP sintomáticos recorrentes, incluindo óbitos inexplicáveis, com uma redução de risco de 92% durante o período de tratamento ($p < 0,0001$). Todas as análises secundárias e sensibilidade do desfecho primário e todos os desfechos secundários demonstraram superioridade do etexilato de dabigatrana em relação ao placebo. As taxas de evento hemorrágico grave e a combinação de eventos hemorrágicos graves/clinicamente relevantes foram significativamente maiores em pacientes que receberam o etexilato de dabigatrana em comparação com aqueles que receberam placebo.

Após a conclusão do tratamento houve uma fase observacional de seguimento por 12 meses. Após a descontinuação da medicação do estudo, o efeito foi mantido até o final do seguimento, indicando que o efeito do tratamento inicial com etexilato de dabigatran foi sustentado. Não foi observado efeito rebote. No final da fase de seguimento, os eventos de TEV nos pacientes tratados com etexilato de dabigatrana foram de 6,9% contra 10,7% no grupo placebo (risco relativo 0,61 (0,42, 0,88), $p = 0,0082$).

Figura 4 - Tempo até o primeiro de TEV declarado e primeiro óbito relacionado ao TEV, até o fim do período planejado de tratamento para o estudo RE-SONATE





PRADAXA PROFISSIONAL

Tabela 9 - Análise dos desfechos de eficácia primário e secundário (TEV é uma composição de TVP e/ou EP) até o final do período pós-tratamento planejado para o estudo RE-SONATE

	Etexilato de dabigatrana 150 mg	Placebo
RE-SONATE		
Pacientes, n (%)	681 (100,0)	662 (100,0)
TEV sintomática recorrente e óbito relacionado	3 (0,4)	37 (5,6)
Risco relativo	0,08	
IC 95%	0,02, 0,25	
Valor-p	<0,0001	
Desfechos de eficácia secundários		
TEV sintomática recorrente e óbito por todas as causas	3 (0,4)	37 (5,6)
IC 95%	0,09, 1,28	3,97, 7,62
TVP sintomático	2 (0,3)	23 (3,5)
IC 95%	0,04, 1,06	2,21, 5,17
EP sintomática	1 (0,1)	14 (2,1)
IC 95%	0,00, 0,82	1,16, 3,52
Óbitos por TEV	0 (0)	0 (0)
IC 95%	0,00, 0,54	0,00, 0,56
Óbitos inexplicáveis	0 (0)	2 (0,3)
IC 95%	0,00, 0,54	0,04, 1,09
Óbitos por todas as causas	0 (0)	2 (0,3)
IC 95%	0,00, 0,54	0,04, 1,09

Outras medidas avaliadas: infarto do miocárdio ocorreu em uma baixa frequência em todos os quatro estudos de TEV para todos os grupos de tratamento. Óbito cardíaco ocorreu em um paciente no grupo de tratamento com varfarina.

Nos três estudos controlados por medicação ativa relatou-se uma taxa maior de infarto do miocárdio nos pacientes que receberam etexilato de dabigatrana (20; 0,5%) do que naqueles que receberam varfarina (5; 0,1%). No estudo RE-SONATE, que comparou etexilato de dabigatrana com placebo, houve um evento de infarto do miocárdio em cada grupo de tratamento, resultando em taxas iguais nos dois grupos.

Testes de função hepática nos estudos controlados por medicação ativa RE-COVER, RE-COVER II e RE-MEDY: houve uma incidência comparável ou menor de potenciais anormalidades nos testes de função hepática nos pacientes tratados com etexilato de dabigatrana do que quando tratados com varfarina. Já no estudo RE-SONATE, não houve diferença significativa entre os dois grupos.

- Christiansen AV, Schindler T, Hantel S, Stangier J. A phase III, randomised, parallel-group, double-blind, active controlled study to investigate the efficacy and safety of two different dose regimens of orally administered dabigatran etexilate capsules [150 or 220 mg once daily starting with a half dose (i.e. 75 or 110 mg) on the day of surgery] compared to subcutaneous enoxaparin 40 mg once daily for 8 ± 2 days, in prevention of venous thromboembolism in patients with primary elective total knee replacement surgery RE-MODEL (Thromboembolism prevention after knee surgery).
- Hettiarachchi R, Schindler T, Hantel S, Stangier J. A phase III randomised, parallel-group, double-blind, active controlled study to investigate the efficacy and safety of two different dose regimens of orally administered dabigatran etexilate capsules [150 or 220 mg once daily starting with half dose (i.e. 75 or 110 mg) on the day of surgery] compared to subcutaneous enoxaparin 40 mg once daily for 28-35 days, in prevention of venous thromboembolism in patients with primary elective total hip replacement surgery. RE-NOVATE (Extended thromboembolism prevention after hip surgery).
- Clements M, Hantel S. A Phase III, randomized, parallel-group, double-blind, active controlled study to investigate the efficacy and safety of two different dose regimens (75 mg Day 1 followed by 150 mg Day 2-completion, and 110 mg Day 1 followed by 220 mg Day 2-completion) of dabigatran etexilate administered orally (capsules), compared to enoxaparin 30 mg twice a day subcutaneous for 12-15 days in prevention of venous thromboembolism in patients with primary elective total knee replacement surgery -RE-MOBILIZE.
- Reilly P, Wang S, Varrone J, Yamamura N. Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapy (RE LY®) comparing the efficacy and safety of two blinded doses of dabigatran etexilate with open label warfarin for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: prospective, multi-centre, parallel-group, non-inferiority trial (RE-LY STUDY).
- Eibert S, Saucedo C, Baanstra D, Yamamura N, Lemke U, Schulman S. A phase III, randomised, double blind, parallel-group study of the efficacy and safety of oral dabigatran etexilate (150 mg bid) compared to warfarin (INR 2.0-3.0) for 6 month treatment of acute symptomatic venous thromboembolism.
- Christiansen AV, Kurz C, Le MF. A phase III randomised, double blind, parallel-group study of the efficacy and safety of oral dabigatran etexilate (150 mg bid) compared to warfarin (INR 2.0-3.0) for 6 month treatment of acute symptomatic venous thromboembolism, following initial treatment for at least 5 days with a parenteral anticoagulant approved for this indication. RE-COVER II.

7. Kvamme AM, Lemke U, Koeppen M, Kurz C, Liu D. A phase III, randomised, multicenter, double-blind, parallel-group, active controlled study to evaluate the efficacy and safety of oral dabigatran etexilate (150 mg bid) compared to warfarin (INR 2.0-3.0) for the secondary prevention of venous thromboembolism. RE-MEDY.
8. Baanstra D, Frampton H, Peter N. Twice-daily oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in the long-term prevention of recurrent symptomatic venous thromboembolism in patients with symptomatic deep-vein thrombosis or pulmonary embolism.
9. Jacqueline W, Lisa RL, PharmD, Naitee T, PhD. A prospective, open label study evaluating the efficacy of two management strategies (pantoprazole 40 mg q.a.m. and taking Pradaxa® with food [within 30 minutes after a meal]) on gastrointestinal symptoms (GIS) in patients newly on treatment with Pradaxa® 150 mg b.i.d., 110 mg, or 75 mg b.i.d. for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAf).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O etexilato de dabigatrana é uma pequena molécula, pró-droga sem atividade farmacológica. Após administração oral, o etexilato de dabigatrana é rapidamente absorvido e convertido em dabigatrana no plasma e no fígado por meio de hidrólise catalisada por esterases. A dabigatrana é um inibidor direto da trombina, potente, competitivo, reversível e é o principal princípio ativo no plasma.

Visto que a trombina (protease serina) possibilita a conversão de fibrinogênio em fibrina durante a cascata de coagulação, a sua inibição previne o desenvolvimento do trombo. A dabigatrana também inibe a trombina livre, trombina ligada à fibrina e a agregação de plaquetas induzida por trombina.

Estudos em animais in vivo e ex vivo demonstraram a eficácia antitrombótica e a atividade anticoagulante da dabigatrana após administração intravenosa e do etexilato de dabigatrana após administração oral em vários modelos de trombose em animais.

Existe uma estreita correlação entre as concentrações plasmáticas de dabigatrana e o grau do efeito anticoagulante. A dabigatrana prolonga o TTPa (tempo de tromboplastina parcial ativada), ECT (tempo de coagulação de ecarina) e TT (tempo de trombina).

Farmacocinética

Após administração oral de etexilato de dabigatrana em voluntários saudáveis, o perfil farmacocinético da dabigatrana no plasma se caracteriza por um rápido aumento das concentrações plasmáticas com um pico de concentração ($C_{máx}$) obtido entre 0,5 e 2,0 horas após a administração. A $C_{máx}$ e a área sob a curva de concentração plasmática-tempo (AUC) foram proporcionais à dose. Após obtenção da $C_{máx}$, as concentrações plasmáticas da dabigatrana mostraram um declínio bi-exponencial com uma meia-vida terminal de aproximadamente 11 horas em idosos saudáveis. Após doses múltiplas, foi observada uma meia-vida terminal de cerca de 12-14 horas. A meia-vida foi independente da dose. Entretanto, a meia-vida é prolongada quando há comprometimento da função renal, como mostrado na tabela abaixo.

Meia-vida de dabigatrana em indivíduos saudáveis e em indivíduos com comprometimento da função renal

Clearance de creatinina (CLcr)	Média geométrica (gCV%; faixa) da meia-vida
[mL/min]	[h]
>80	13,4 (25,7%; 11,0-21,6)
>50-≤80	15,3 (42,7%; 11,7-34,1)
>30-≤50	18,4 (18,5%; 13,3-23,0)
≤30	27,2 (15,3%; 21,6-35,0)

A biodisponibilidade absoluta da dabigatrana após administração oral de etexilato de dabigatrana como cápsulas de hipromelose foi de aproximadamente 6,5%.

Os alimentos não afetam a biodisponibilidade do etexilato de dabigatrana, porém retardam o tempo do pico de concentração plasmática em até 2 horas.

A biodisponibilidade oral pode aumentar em 1,4 vezes (+37%) em relação à formulação de referência (em cápsulas) quando os microgrânulos são ingeridos sem a cápsula de hipromelose. Assim, a integridade da cápsula de hipromelose deve ser sempre preservada no uso clínico para evitar um aumento não intencional da biodisponibilidade de etexilato de dabigatrana. Portanto, os pacientes devem ser aconselhados a não abrir as cápsulas e ingerir os microgrânulos isoladamente (por exemplo, dispersos sobre alimentos ou bebidas).

Um estudo que avaliou a absorção pós-operatória do etexilato de dabigatrana 1-3 horas após a cirurgia demonstrou uma absorção relativamente lenta em comparação com a observada em voluntários saudáveis, mostrando um perfil suave de concentração ao longo do tempo, sem altos picos de concentração plasmática. Os picos de concentração



PRADAXA PROFISSIONAL

plasmática são obtidos 6 horas após administração, ou 7 a 9 horas após cirurgia (BISTRO Ib). Contudo nota-se que fatores contribuintes, como anestesia, parestia gastrointestinal e efeitos cirúrgicos implicam em uma proporção de pacientes que terá retardo na absorção independente da formulação da droga. Embora este estudo não tenha previsto se o retardo na absorção persiste nas doses subsequentes, foi demonstrado em um estudo posterior que o retardo na absorção em geral só ocorre no dia da cirurgia. Nos dias subsequentes, a absorção da dabigatrana é rápida com pico de concentração plasmática obtido 2 horas após a administração.

O metabolismo e a excreção da dabigatrana foram estudados após administração intravenosa única de dabigatrana radiomarcada em voluntários saudáveis do sexo masculino. Após uma administração intravenosa, a radioatividade derivada da dabigatrana foi eliminada principalmente na urina (85%). A excreção fecal respondeu por 6% da dose administrada. A recuperação da radioatividade total variou de 88-94% da dose administrada 168 horas após a administração.

O etexilato de dabigatrana e a dabigatrana não são metabolizados pelo sistema do citocromo P450 e não têm efeitos de inibição ou indução *in vitro* nas enzimas humanas do citocromo P450. Isto foi confirmado por estudos *in vivo* em voluntários saudáveis, que não tiveram qualquer interação entre tratamento com etexilato de dabigatrana e atorvastatina ou diclofenaco (vide Interações Medicamentosas).

Após administração oral, o etexilato de dabigatrana no plasma é rápida e completamente convertido na forma ativa dabigatrana. A reação metabólica predominante é a clivagem da pró-droga etexilato de dabigatrana no princípio ativo dabigatrana por hidrólise catalisada por esterase. A dabigatrana sofre conjugação, formando acilglicuronídeos farmacologicamente ativos. Existem quatro isômeros posicionais, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglicuronídeos, que respondem cada um por menos de 10% do total de dabigatrana no plasma. Traços de outros metabólitos são detectados somente com testes analíticos altamente sensíveis. A dabigatrana é eliminada principalmente na forma inalterada na urina, a uma taxa de aproximadamente 100 mL/min, correspondendo à taxa de filtração glomerular. Foi observada baixa ligação (34-35%) de dabigatrana às proteínas plasmáticas independente da concentração. O volume de distribuição da dabigatrana de 60-70 litros excedeu o volume da água corpórea total, indicando moderada distribuição tecidual da dabigatrana.

Populações especiais

Insuficiência renal: a exposição (AUC) à dabigatrana após administração oral de etexilato de dabigatrana em um estudo de Fase I foi aproximadamente 3 vezes maior em voluntários com insuficiência renal moderada (CLcr 30-50 mL/min) do que naqueles sem insuficiência renal.

Em um pequeno número de voluntários com insuficiência renal grave (CLcr 10-30 mL/min) a exposição (AUC) à dabigatrana foi aproximadamente 6 vezes maior e a meia-vida aproximadamente 2 vezes mais longa do que a observada em uma população sem insuficiência renal.

O clearance da dabigatrana por hemodiálise foi investigado em pacientes com comprometimento renal em estágio final sem fibrilação atrial. A diálise foi conduzida por 4 horas, com fluxo de dialisado de 700 mL/min e fluxo sanguíneo de 200 mL/min ou 350-390 mL/min, o que resultou na remoção de 50% da concentração de dabigatrana livre e 60% da dabigatrana total, considerando que a quantidade removida de fármaco é proporcional ao fluxo sanguíneo. A atividade anticoagulante da dabigatrana diminuiu com o decréscimo das concentrações plasmáticas e a relação farmacocinética/farmacodinâmica não foi afetada pelo procedimento.

O clearance de creatinina médio no estudo RE-LY foi de 68,4 mL/min e quase metade dos pacientes (45,8%) apresentava clearance entre >50 e <80 mL/min. As concentrações plasmáticas nos pacientes com comprometimento renal moderado (CLcr 30-50 mL/min) antes e após administração de dabigatrana foram, respectivamente, em média 2,29 vezes e 1,81 vezes maiores em comparação aos pacientes sem comprometimento renal (CLcr ≥80 mL/min).

O clearance de creatinina médio no estudo RE-COVER foi 100,43 mL/min. 21,7% dos pacientes tiveram insuficiência renal leve (CLcr > 50 - <80 mL/min) e 4,5% dos pacientes tiveram insuficiência renal moderada (CLcr 30-50 mL/min). Pacientes com insuficiência renal leve e moderada tiveram em média aumento de 1,7 vezes e 3,4 vezes de dabigatrana em estado de equilíbrio, através das concentrações comparadas com pacientes com CLcr >80 mL/min. Valores similares para CLcr foram encontrados no RE-COVERII.

Idosos: estudos farmacocinéticos específicos em estudos de fase I conduzidos com idosos mostraram um aumento de 1,4 a 1,6 vezes (+40 a 60%) na AUC e mais de 1,25 vezes (+25%) na Cmax em comparação com os jovens. A

AUC_{T-ss} e C_{max} em idosos dos sexos masculino e feminino (acima de 65 anos de idade) foram de aproximadamente 1,9 vezes e 1,6 vezes respectivamente maiores para mulheres idosas em comparação a mulheres jovens, e 2,2 e 2,0 vezes maiores para homens idosos em comparação a homens jovens entre 18-40 anos de idade. O aumento observado na exposição à dabigatrana correlacionou-se com a redução do clearance de creatinina relacionado ao envelhecimento. No estudo RE-LY confirmou-se o efeito da idade na exposição à dabigatrana, com concentração de vale cerca de 1,3 vezes (+31%) maior em pacientes ≥ 75 anos e cerca de 22% menor em pacientes < 65 anos, em comparação aos pacientes com idade entre 65 e 75 anos.

Insuficiência hepática: não foi observada qualquer alteração na exposição à dabigatrana em 12 indivíduos com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) em um estudo de Fase I em comparação com 12 controles. Pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave (classificação de Child-Pugh B e C) ou doença hepática com previsão de um impacto na sobrevida ou com níveis elevados de enzimas hepáticas ≥ 2 vezes o limite superior do normal (LSN) foram excluídos dos estudos clínicos em prevenção de TEV em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte. Pacientes com doença hepática ativa, incluindo, mas não limitado a, elevação persistente das enzimas hepáticas ≥ 2 vezes o limite superior do normal (LSN) ou com hepatite A, B ou C, foram excluídos dos estudos clínicos em prevenção de AVC, embolia sistêmica e redução da mortalidade vascular em pacientes com fibrilação atrial.

Peso corporal: as concentrações plasmáticas de vale de dabigatrana foram cerca de 20% mais baixas em pacientes com peso corporal > 100 kg em comparação aos com peso entre 50-110 kg. A maioria (80,8%) dos pacientes estava na faixa de peso corporal entre 50 kg e 100 kg, sem detecção de qualquer diferença evidente. Os dados disponíveis para pacientes com ≤ 50 kg são limitados.

Sexo: a exposição à droga nos estudos de prevenção primária de TEV foi cerca de 1,4 a 1,5 vezes maior (+40% a 50%) em pacientes do sexo feminino. Em pacientes do sexo feminino com fibrilação atrial, ocorreram concentrações de vale em média 1,3 vezes maiores (+30%). Este achado não tem relevância clínica.

Origem étnica: foi estudada a farmacocinética da dabigatrana em voluntários caucasianos e japoneses após doses orais únicas e múltiplas. A origem étnica não afeta a farmacocinética da dabigatrana de forma clinicamente relevante. Os dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes negros são limitados, mas não sugerem diferenças clínicas relevantes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em casos de:

- Hipersensibilidade conhecida à dabigatrana ou ao etexilato de dabigatrana ou a algum dos excipientes do produto
- Insuficiência renal grave (CL_{cr} < 30 mL/min), pois não há dados que apoiem o uso nestes pacientes
- Manifestações hemorrágicas, pacientes com diáteses hemorrágicas, ou pacientes com comprometimento espontâneo ou farmacológico da hemostasia
- Lesão de órgãos em risco de sangramento clinicamente significativo, inclusive acidente vascular cerebral hemorrágico nos últimos 6 meses
- Tratamento concomitante com cetoconazol sistêmico
- Pacientes com próteses de valvas cardíacas

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Risco hemorrágico: assim como com todos os anticoagulantes, PRADAXA deve ser utilizado com cautela em condições que aumentam o risco de sangramento. O sangramento pode ocorrer em qualquer local durante o tratamento com PRADAXA. Uma queda inexplicável da hemoglobina e/ou do hematócrito ou da pressão arterial deve levar à pesquisa de um local de sangramento.

Em caso de sangramento descontrolado ou que ameace a vida que necessite rápida reversão do efeito anticoagulante da dabigatrana, está disponível o agente reversor específico de PRADAXA (PRAXBIND, idarucizumabe, veja "Cirurgias e Intervenções", "Fase Pré-operatória e "Superdose").

O tratamento com PRADAXA não requer monitorização da anticoagulação; têm sido relatados aumentos falso-positivos no teste de RNI, portanto não é confiável e não deve ser realizado nestes pacientes.

Há testes de atividade anticoagulante, como TT, ECT e TTPa, para detectar atividade excessiva da dabigatrana. Os

PRADAXA PROFISSIONAL

testes de TT e ECT podem ser avaliados, mas se não estiverem disponíveis, o teste TTPa fornece uma estimativa da atividade anticoagulante da dabigatrana. Nos pacientes do estudo RE-LY com fibrilação atrial tratados com 150 mg duas vezes ao dia, valores 2-3 vezes maiores que a faixa normal do TTPa foram associados a maior risco de sangramento.

- **Função renal:** pacientes com declínio da função renal, inclusive relacionado à idade, estão mais expostos à dabigatrana; PRADAXA é contraindicado em insuficiência renal grave e pacientes que desenvolverem insuficiência renal aguda devem descontinuar o tratamento.

Fatores como função renal diminuída (CLcr 30-50 mL/min), idade ≥ 75 anos, ou coadministração com potente inibidor de glicoproteína-P (P-gp) estão associados com aumento dos níveis plasmáticos de dabigatrana. A presença de um ou mais destes fatores pode aumentar o risco de sangramento.

A função renal deve ser avaliada pelo cálculo do clearance de creatinina (CLcr) antes do início do tratamento com PRADAXA para excluir pacientes com comprometimento renal grave (CLcr < 30 mL/min).

Enquanto o paciente estiver em tratamento, a função renal deve ser avaliada nos quadros clínicos que possam diminuir ou deteriorar a função renal (como hipovolemia, desidratação, certos tratamentos concomitantes, entre outros). Os pacientes usando PRADAXA especificamente para prevenção de AVC, embolia sistêmica e redução de mortalidade vascular e com comprometimento renal moderado (CLcr 30-50 mL/min) devem ter a função renal avaliada pelo menos uma vez ano ou mais, conforme a necessidade clínica.

- **Uso de agentes fibrinolíticos no tratamento de AVC isquêmico agudo:** pode ser considerado se o paciente apresentar TT, ECT ou TTPa que não excedam o limite superior da normalidade (LSN) conforme faixa de referência local.

Em situações nas quais houver um maior risco hemorrágico (por exemplo, biópsia recente ou traumatismo importante, endocardite bacteriana), em geral, é necessária observação estrita em busca de sinais de sangramento ou anemia.

- **Antiplaquetários e AINEs:** no uso para prevenção de AVC, embolia sistêmica e redução de mortalidade vascular, a coadministração de antiplaquetários (inclusive AAS e clopidogrel) e AINEs aumentam o risco de sangramento. Recomendam-se medidas apropriadas em caso de suspeita de sangramento, como teste de sangue oculto nas fezes ou monitorização dos níveis de hemoglobina.

Cirurgias e intervenções: pacientes em uso de PRADAXA submetidos à cirurgia ou procedimentos invasivos têm maior risco de sangramento. Portanto, intervenções cirúrgicas podem exigir a interrupção temporária do uso de PRADAXA.

Os pacientes podem continuar usando PRADAXA durante cardioversão. O tratamento com PRADAXA (150 mg duas vezes ao dia) não necessita ser interrompido em pacientes submetidos a ablação por cateter para fibrilação atrial.

No caso de cirurgias de emergência ou procedimentos de urgência, quando for necessária rápida reversão da anticoagulação, está disponível o agente reversor específico de PRADAXA (PRAXBIND, idarucizumabe).

A reversão da terapia com dabigatrana expõe o paciente ao risco de trombose da sua doença de base. O tratamento com PRADAXA pode ser reiniciado 24 horas após a administração de PRAXBIND (idarucizumabe), se o paciente estiver clinicamente estável e com hemostasia adequada.

Fase pré-operatória: devido ao maior risco de sangramento, o tratamento com PRADAXA pode ser interrompido temporariamente antes de procedimentos invasivos ou cirúrgicos.

- **Cirurgia de emergência ou procedimento de urgência:** está disponível o agente reversor específico de PRADAXA (PRAXBIND, idarucizumabe) para rápida reversão da anticoagulação.
- **Intervenção/cirurgia aguda:** PRADAXA deve ser temporariamente interrompido. A cirurgia/intervenção deve ser adiada, se possível, até pelo menos 12 horas após a última dose. Caso a cirurgia não possa ser adiada, pode haver um maior risco de sangramento e a utilização do agente reversor pode ser considerada.
- **Intervenção/cirurgia eletiva:** PRADAXA deve ser temporariamente interrompido pelo menos 24 horas antes de procedimentos invasivos ou cirúrgicos. Em pacientes com maior risco de sangramento ou cirurgias de grande porte em que a hemostasia completa pode ser necessária, considerar interromper o uso de PRADAXA 2-4 dias

antes da cirurgia. A depuração de dabigatrana em pacientes com insuficiência renal pode levar mais tempo, o que deve ser considerado antes de qualquer procedimento. A tabela abaixo resume as regras de interrupção antes de procedimentos invasivos ou cirúrgicos:

Função renal (CLcr- mL/min)	t _{1/2} estimado (h)	Interromper PRADAXA antes de cirurgia eletiva	
		Alto risco de sangramento ou cirurgia de grande porte	Risco padrão
≥ 80	~ 13*	2 dias antes	24 h antes
≥ 50 e < 80	~ 15*	2-3 dias antes	1-2 dias antes
≥ 30 e < 50	~ 18*	4 dias antes	2-3 dias antes (> 48 h)

*para mais detalhes vide farmacocinética

PRADAXA é contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave (CLcr <30 mL/min), mas caso isto ocorra, o uso de PRADAXA deve ser interrompido pelo menos 5 dias antes de uma cirurgia de grande porte.

Anestesia raquidiana/anestesia epidural/punção lombar: procedimentos como anestesia raquidiana podem necessitar de função hemostática completa. O risco de hematoma raquidiano ou epidural pode estar aumentado em casos de punção traumática ou repetida ou pelo uso prolongado de cateteres epidurais. Após a remoção de um cateter, deve-se esperar um intervalo de pelo menos 1 hora antes da administração da primeira dose de PRADAXA. Estes pacientes demandam observação frequente com relação a sinais e sintomas neurológicos de hematoma raquidiano ou epidural.

Período após o procedimento: o tratamento pode ser retomado/iniciado ao se atingir a hemostasia completa.

Excipientes: o produto contém o corante amarelo crepúsculo, que pode causar reações alérgicas.

Idosos: há um aumento da exposição à droga nos pacientes com declínio da função renal relacionado à idade. Vide Posologia em insuficiência renal.

Crianças:

- No uso para prevenção de TEV em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte e para prevenção de AVC, embolia sistêmica e redução de mortalidade vascular em pacientes com fibrilação atrial: PRADAXA não foi investigado em pacientes abaixo dos 18 anos de idade, não sendo recomendado para tratamento em crianças.
- No uso para tratamento de TVP e/ou EP e prevenção de TVP e/ou EP recorrentes e óbitos relacionados: PRADAXA está sendo estudado em pacientes abaixo de 18 anos de idade, porém a eficácia e segurança em crianças ainda não foi estabelecida e seu uso não é recomendado.

Não foram realizados estudos sobre o efeito na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

Não há disponibilidade de dados em gestantes expostas. O risco potencial para humanos é desconhecido. Mulheres com potencial reprodutivo devem evitar a gravidez durante o tratamento, ou em caso de estarem grávidas, não devem ser tratadas com PRADAXA a menos que o benefício esperado supere os riscos. Não há dados clínicos disponíveis referentes à fertilidade e estudos não clínicos em reprodução não demonstraram qualquer efeito adverso na fertilidade ou desenvolvimento pós-natal dos neonatos.

PRADAXA está classificado na categoria de risco C na gravidez.

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

Não há dados clínicos disponíveis referentes à lactação. Como precaução, o aleitamento deve ser interrompido.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de PRADAXA com tratamentos que agem na hemostasia ou coagulação, inclusive com antagonistas da vitamina K, pode aumentar acentuadamente o risco de sangramento.

PRADAXA PROFISSIONAL

O etexilato de dabigatrana e a dabigatrana não são metabolizados pelo sistema do citocromo P450 e não têm efeitos de inibição ou indução *in vitro* nas enzimas humanas do citocromo P450. Portanto, não se espera interações medicamentosas nesse sentido.

Especificamente em pacientes com 75 anos ou mais, o risco de sangramento, incluindo gastrointestinal, aumenta com o uso concomitante de antiplaquetários ou inibidores potentes da P-gp.

Inibidores de plaquetas:

- **ácido acetilsalicílico (AAS):** o efeito da administração concomitante no risco de sangramento foi estudado em pacientes com fibrilação atrial em um estudo de Fase II no qual foi aplicada administração randomizada de AAS. Com base em análise de regressão logística, a coadministração de AAS e 150 mg de etexilato de dabigatrana duas vezes ao dia pode aumentar o risco de qualquer sangramento de 12% para 18% e 24% respectivamente com AAS 81 mg e 325 mg. A partir dos dados obtidos no estudo de Fase III RE-LY, observou-se que a coadministração de AAS ou clopidogrel com etexilato de dabigatrana nas doses de 110 ou 150 mg duas vezes ao dia pode aumentar o risco de sangramento grave. A elevação na taxa de eventos de sangramento na coadministração com AAS ou clopidogrel foi, entretanto, também observada com a varfarina.
- **antinflamatórios não esteroidais (AINEs):** administrados em curto prazo para analgesia peri-operatória demonstraram não estar associados com o aumento do risco de sangramento quando administrados em conjunto com PRADAXA. Há evidências limitadas com relação ao uso regular de AINEs com meias-vidas inferiores a 12 horas durante o tratamento com PRADAXA, e isto não sugere qualquer risco adicional de sangramento. No estudo RE-LY, em pacientes utilizando PRADAXA ou varfarina para prevenção de AVC, o risco de sangramento aumentou em todos os grupos.
- **clopidogrel:** em um estudo de Fase I em voluntários jovens e saudáveis do sexo masculino, a administração concomitante de etexilato de dabigatrana e clopidogrel não resultou em qualquer prolongamento adicional dos tempos de sangramento capilar em comparação à monoterapia com clopidogrel. Além disto, a AUC_{τ-ss} e a C_{max,ss} de dabigatrana e as medidas de coagulação para o efeito de dabigatrana, TTPa, ECT ou TT (anti FIIa), ou a inibição da agregação plaquetária como medida do efeito de clopidogrel, permaneceram essencialmente inalterados na comparação entre o tratamento combinado e as respectivas monoterapias. Com uma dose de ataque de 300 ou 600 mg de clopidogrel, a AUC_{τ-ss} e a C_{max,ss} de dabigatrana aumentou em cerca de 1,3-1,4 vezes (+30 a 40%); vide item referente ao AAS acima.
- **antiplaquetários ou outros anticoagulantes:** o uso concomitante pode aumentar o risco de sangramento.

O uso concomitante de PRADAXA com os tratamentos a seguir não foi estudado e pode aumentar o risco de sangramento: heparinas não fracionadas (exceto nas doses necessárias para manter a permeabilidade de cateter venoso central ou arterial ou durante a ablação por cateter para fibrilação atrial) e derivados da heparina, heparinas de baixo peso molecular, fondaparinux, desirudina, agentes trombolíticos, antagonistas do receptor GPIIb/IIIa, ticlopidina, dextrano, sulfimpirazona, rivaroxabana, prasugrel, antagonistas da vitamina K e os inibidores de P-gp, itraconazol, tacrolimo, ciclosporina, ritonavir, tipranavir, nelfinavir e saquinavir.

O uso concomitante com inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS, por exemplo, fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, fluvoxamina) ou de serotonina-norepinefrina (ISRSN, por exemplo, venlafaxina, duloxetina) também aumentou o risco de sangramento em todos os grupos do estudo RE-LY.

Como estudos de interação *in vitro* não demonstraram indução ou inibição do citocromo P450, não se esperam interações medicamentosas relacionadas com uso de etexilato de dabigatrana e dabigatrana e:

- atorvastatina (substrato da CYP3A4): a exposição à atorvastatina, metabólitos de atorvastatina e de dabigatrana permaneceram inalteradas, indicando ausência de interação.
- diclofenaco (substrato da CYP2C9): a farmacocinética de ambas as drogas permaneceu inalterada, indicando ausência de interação entre as mesmas.

Interações com inibidores/indutores de P-gp: o pró-fármaco etexilato de dabigatrana, porém não dabigatrana, é um substrato do transportador de efluxo glicoproteína P (P-gp). Assim, tem sido investigada a co-medicação com inibidores do transportador P-gp e seus indutores:

Inibidores da P-gp: espera-se que o uso concomitante de inibidores de P-gp aumente as concentrações plasmáticas da dabigatrana:

- **amiodarona:** em uso concomitante de dose única oral de 600 mg, a extensão e taxa de absorção de amiodarona e seu metabólito ativo DEA permaneceram essencialmente inalteradas. A AUC (exposição) e C_{max} de dabigatrana aumentaram respectivamente em cerca de 1,6 e 1,5 vezes (+60% e 50%). Nos pacientes do estudo RE-LY não se observaram alterações importantes nas concentrações de vale da dabigatrana (não aumentaram mais do que 14% e não se observou aumento no risco de sangramento).
- **verapamil:** quando PRADAXA (150 mg) foi administrado com verapamil oral, a C_{max} e AUC da dabigatrana foram aumentadas, mas a magnitude desta alteração difere dependendo do momento da administração e da formulação da verapamil. Nos pacientes do estudo RE-LY não se observaram alterações importantes nas concentrações de vale da dabigatrana (não aumentaram mais do que 21% e não se observou aumento no risco de sangramento). A maior elevação da exposição à dabigatrana foi observada com a primeira dose de uma formulação de liberação imediata de verapamil administrada uma hora antes da ingestão do etexilato de dabigatrana (aumento de C_{max} em cerca de 2,8 vezes (+180%) e AUC em cerca de 2,5 vezes(+150%)). O efeito foi progressivamente diminuído com a administração de uma formulação de liberação prolongada (aumento de C_{max} em cerca de 1,9 vezes (+90%) e AUC em cerca de 1,7 vezes(+70%)) ou administração de doses múltiplas de verapamil (aumento de C_{max} em cerca de 1,6 vezes (+60%) e AUC em cerca de 1,5 vezes (+50%)). Isto pode ser explicado pela indução da P-gp no intestino com o uso crônico de verapamil. Não houve interação significativa observada quando verapamil foi administrado 2 horas após o etexilato de dabigatrana (aumento da C_{max} em cerca de 10% e AUC em cerca de 20%), o que é explicado pela completa absorção da dabigatrana após 2 horas (vide item Posologia). Não há dados disponíveis para a aplicação parenteral de verapamil; com base no mecanismo de interação, não se espera nenhuma interação significativa.
- **quinidina:** foi administrada em uma dose de 200 mg a cada duas horas até uma dose total de 1000 mg. O etexilato de dabigatrana foi administrado duas vezes ao dia por 3 dias consecutivos, no terceiro dia, com ou sem quinidina. A AUC_{τ-ss} e C_{max,ss} de dabigatrana aumentou em média 1,5 vezes (+53% e 56% respectivamente) com uso concomitante de quinidina.
- **claritromicina:** nenhuma interação farmacocinética clinicamente relevante para a segurança foi observada quando se coadministrou 500 mg de claritromicina duas vezes ao dia (aumento da C_{max} em cerca de 15% e AUC em cerca de 19% em voluntários saudáveis).
- **cetoconazol sistêmico:** aumentou os valores de AUC_{0-∞} total e C_{max} de dabigatrana respectivamente em cerca de 2,4 vezes (+138% e 135%), após dose única de 400 mg, e em cerca de 2,5 vezes (+153% e 149%), respectivamente, após doses múltiplas de cetoconazol 400 mg ao dia. O tempo até o pico, meia-vida terminal e tempo médio de residência não foram afetados pelo cetoconazol.
- **dronedarona:** os valores AUC_{0-∞} e C_{max} da dabigatrana total aumentaram em aproximadamente 2,4 vezes (+136%) e 2,3 vezes (+125%) após doses múltiplas de dronedarona 400 mg duas vezes ao dia e em aproximadamente 2,1 vezes (+114%) e 1,9 vezes (+87%) após dose única de 400 mg. Já com dose única e múltipla de dronedarona 2 horas após o etexilato de dabigatrana, a AUC_{0-∞} aumentou 1,3 e 1,6 vezes respectivamente. A meia-vida terminal e o clearance renal da dabigatrana não foram afetados pela dronedarona.
- **ticagrelor:** o uso concomitante aumenta a exposição da dabigatrana e pode apresentar interação farmacodinâmica, que pode resultar em aumento do risco de sangramento. A exposição – AUC e C_{max} – da dabigatrana em indivíduos saudáveis aumentou, respectivamente, 1,46 (+46%) e 1,56 vezes (+56%) na presença de ticagrelor no estado de equilíbrio (múltiplas doses de 90 mg duas vezes ao dia) ou 1,73 (+73%) e 1,95 vezes (+95%) quando uma dose de ataque de 180 mg de ticagrelor foi administrada simultaneamente com uma dose única de 75 mg de etexilato de dabigatrana. E a administração concomitante de uma dose de ataque de 180 mg de ticagrelor e 110 mg de etexilato de dabigatrana (no estado de equilíbrio) aumentou a exposição à dabigatrana – AUC_{τ,ss} e C_{max,ss} – em 1,49 vezes (+49%) e 1,65 vezes (65%) respectivamente, em comparação à dabigatrana em monoterapia; esse aumento da exposição foi menos pronunciado quando a dose de ataque de 180 mg de ticagrelor foi dada 2 horas após a dabigatrana (1,27 vezes (+27%) para AUC e 1,23 vezes (+23%) para C_{max}). Já a administração concomitante de 90 mg de ticagrelor duas vezes ao dia (dose de manutenção) com 110 mg de etexilato de dabigatrana aumentou a AUC_{τ,ss} e C_{max,ss} ajustadas em 1,26 vezes e 1,29 vezes respectivamente, em relação ao etexilato de dabigatrana em monoterapia.

Portanto, não é necessário ajuste da dose de PRADAXA para prevenção de AVC, embolia sistêmica e redução da mortalidade vascular com uso concomitante de amiodarona, verapamil, quinidina, claritromicina e ticagrelor. O uso de cetoconazol sistêmico está contraindicado e o uso de dronedarona não é recomendado por aumentar a exposição da dabigatrana. Para uso em prevenção de tromboembolismo venoso, vide item Posologia.

PRADAXA PROFISSIONAL

Substratos de P-gp - digoxina: em um estudo realizado com 24 voluntários saudáveis não foram observadas modificações clinicamente importantes na exposição à digoxina e à dabigatrana. Nem dabigatrana nem o pró-fármaco etexilato de dabigatrana são inibidores clinicamente relevantes de P-gp.

Indutores de P-gp: após 7 dias de tratamento com o potente indutor teste rifampicina 600 mg ao dia, a AUC_{0-∞} e a C_{max} de dabigatrana tiveram respectivamente redução de 67% e 66% em comparação com o tratamento de referência. O efeito indutor diminuiu, resultando em exposição à dabigatrana próxima à referência por volta do sétimo dia após suspensão do tratamento com rifampicina, porém o uso concomitante deve ser evitado. Não se observou qualquer outro aumento da biodisponibilidade após outros 7 dias. Também é previsto que outros indutores de P-gp, como a erva-de-são-joão (hipérico) ou carbamazepina, reduzam as concentrações plasmáticas de dabigatrana, e devem ser coadministrados com cautela.

Agentes que elevam o pH gástrico: as alterações na exposição à dabigatrana determinadas em análise de farmacocinética populacional causadas por inibidores da bomba de prótons e antiácidos não foram consideradas clinicamente relevantes porque a magnitude dos efeitos foi pequena (diminuição fracionária na biodisponibilidade não significativa para antiácidos e 14,6% para inibidores da bomba de prótons). No estudo de Fase III RE-LY, a coadministração com inibidores da bomba de prótons não resultou em níveis de vale mais baixos, e em média, concentrações pós-administração foram apenas ligeiramente reduzidas (-11%). Coerentemente, a coadministração com inibidores da bomba de prótons pareceu não se associar com uma maior incidência de AVC ou EES, especialmente em comparação à varfarina, e, portanto, a diminuição da biodisponibilidade pela coadministração de pantoprazol pareceu não ter relevância clínica.

- **pantoprazol:** foi observada uma diminuição na AUC de concentração x tempo de aproximadamente 30%. Quando se administrou concomitantemente pantoprazol e outros inibidores da bomba de prótons com etexilato de dabigatrana em estudos clínicos, não se observaram efeitos sobre o sangramento ou eficácia.
- **ranitidina:** a administração de ranitidina juntamente com etexilato de dabigatrana não teve qualquer efeito relevante na extensão da absorção de dabigatrana.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C) e na embalagem original para proteger da umidade. Não coloque as cápsulas em caixas de comprimidos ou organizadores de comprimidos, a menos que as cápsulas possam ser mantidos na embalagem original. O prazo de validade de PRADAXA é de 36 meses a partir da data de fabricação.

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

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

As cápsulas de PRADAXA são ovais com uma parte azul claro e outra creme, possui os símbolos BI e R75, ou R110, ou R150 e no interior há grânulos amarelados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

PRADAXA pode ser ingerido com ou sem alimentos e com um copo de água para facilitar o trânsito do medicamento até o estômago. Em caso de desenvolvimento de sintomas gastrointestinais, é recomendado administrar PRADAXA com alimentos e/ou com um inibidor da bomba de prótons como o pantoprazol.

Este medicamento não deve ser aberto ou mastigado.

• **Prevenção de TEV em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte:** a dose recomendada é de 220 mg (2 cápsulas de 110 mg) uma vez ao dia.

• **Prevenção de TEV após cirurgia de artroplastia total do joelho ou quadril:** o tratamento com PRADAXA deve ser iniciado por via oral dentro de 1 a 4 horas após o término da cirurgia com uma única cápsula de 110 mg e continuar com 2 cápsulas de 110 mg uma vez ao dia, por um total de 10 dias no caso de artroplastia total do joelho, e por 28 a 35 dias no caso de artroplastia total do quadril.

Caso a hemostasia não esteja assegurada, o início do tratamento deve ser retardado. Se o tratamento não for iniciado no dia da cirurgia, o mesmo deve ser iniciado com 2 cápsulas uma vez ao dia.

Insuficiência renal: para prevenção de TEV em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte, a posologia deve ser reduzida para 150 mg de PRADAXA (2 cápsulas de 75 mg) uma vez ao dia em pacientes com insuficiência renal moderada (CLcr de 30-50 mL/min) devido ao maior risco de sangramento. Para prevenção de TEV após cirurgia de artroplastia total do joelho ou quadril, o tratamento com PRADAXA deve ser iniciado por via oral dentro de 1 a 4 horas após o término da cirurgia com uma única cápsula de 75 mg e continuar com 2 cápsulas de 75 mg uma vez ao dia, por um total de 10 dias no caso de artroplastia total do joelho, e por 28 a 35 dias no caso de artroplastia total do quadril.

Idosos: não é necessário ajuste da dose; porém, o comprometimento renal pode ser frequente em idosos >75 anos e em tais casos consultar a posologia para insuficiência renal.

Uso concomitante de PRADAXA com inibidores potentes de P-gp, como amiodarona, quinidina ou verapamil: para prevenção de TEV em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte, a dose de PRADAXA deve ser diminuída para 150 mg (2 cápsulas de 75 mg) uma vez ao dia (vide Interações Medicamentosas). Deve-se evitar iniciar o tratamento com verapamil em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte e já tratados com PRADAXA, assim como o início simultâneo de tratamento com os mesmos. Para prevenção de TEV após cirurgia de artroplastia total do joelho ou quadril, o tratamento com PRADAXA deve ser iniciado por via oral dentro de 1 a 4 horas após o término da cirurgia com uma única cápsula de 75 mg e continuar com 2 cápsulas de 75 mg uma vez ao dia, por um total de 10 dias no caso de artroplastia total do joelho, e por 28 a 35 dias no caso de artroplastia total do quadril.

Mudança do tratamento com PRADAXA para anticoagulante parenteral: aguardar 24 horas após a última dose antes de mudar o tratamento.

Esquecimento de dose: continuar com as doses diárias de PRADAXA no mesmo horário no dia seguinte. Não tomar dose duplicada para substituir a dose esquecida.

- **Tratamento de TVP e/ou EP agudas e prevenção de óbito relacionado:** a dose diária recomendada é de 300 mg (1 cápsula de 150 mg 2x/dia) após tratamento com anticoagulante parenteral por pelo menos 5 dias. O tratamento deve continuar por no mínimo 6 meses.

Insuficiência renal: não é necessário ajuste da dose em pacientes com CLcr >30 mL/min.

Idosos: não é necessário ajuste da dose; porém, o comprometimento renal pode ser frequente em idosos >75 anos e a função renal deve ser avaliada periodicamente.

Uso concomitante de PRADAXA com inibidores potentes de P-gp, como amiodarona, quinidina ou verapamil: não é necessário ajuste da dose.

Pacientes em risco de sangramento: a presença de fatores de risco como idade ≥ 75 anos, comprometimento renal moderado (CLcr 30-50 mL/min) ou sangramento gastrointestinal prévio, podem aumentar o risco de sangramento. Não é necessário ajustar a dose para pacientes com apenas 1 fator de risco; nos casos de múltiplos fatores de risco, há dados clínicos limitados e PRADAXA deve ser administrado somente se o benefício esperado for maior que os riscos de sangramento.

Mudança do tratamento com PRADAXA para anticoagulante parenteral: aguardar 12 horas após a última dose antes de mudar o tratamento.

Mudança de antagonistas de vitamina K para PRADAXA: o antagonista da vitamina K deve ser suspenso. PRADAXA pode ser administrado logo que o RNI estiver <2,0.

Mudança de PRADAXA para antagonistas de vitamina K: o momento do início deve ser ajustado com o clearance de creatinina do paciente:

- CLcr ≥ 50 mL/min: iniciar o antagonista de vitamina K 3 dias antes de descontinuar PRADAXA
- CLcr ≥ 30 e <50 mL/min: iniciar o antagonista de vitamina K 2 dias antes de descontinuar PRADAXA

Esquecimento de dose: a dose esquecida ainda pode ser tomada até 6 horas após o horário correto; se passar mais que 6 horas, deve-se pular a dose esquecida. Não tomar dose duplicada para compensar a dose esquecida.

- **Prevenção de TVP e/ou EP recorrentes e óbito relacionado:** a dose diária recomendada é de 300 mg (1 cápsula de 150 mg 2x/dia). O tratamento deve ser mantido por toda vida dependendo do risco individual do paciente.

Insuficiência renal: não é necessário ajuste da dose em pacientes com CLcr >30 mL/min.

Idosos: não é necessário ajuste da dose; porém, o comprometimento renal pode ser frequente em idosos >75 anos e a função renal deve ser avaliada periodicamente.

Boehringer
Ingelheim

PRADAXA PROFISSIONAL

Uso concomitante de PRADAXA com inibidores potentes de P-gp, como amiodarona, quinidina ou verapamil: não é necessário ajuste da dose.

Pacientes em risco de sangramento: a presença de fatores de risco como idade ≥ 75 anos, comprometimento renal moderado (CLcr 30-50 mL/min) ou sangramento gastrointestinal prévio, podem aumentar o risco de sangramento. Não é necessário ajustar a dose para pacientes com apenas 1 fator de risco; nos casos de múltiplos fatores de risco, há dados clínicos limitados e PRADAXA deve ser administrado somente se o benefício esperado for maior que os riscos de sangramento.

Mudança do tratamento com PRADAXA para anticoagulante parenteral: aguardar 12 horas após a última dose antes de mudar o tratamento.

Mudança de antagonistas de vitamina K para PRADAXA: o antagonista da vitamina K deve ser suspenso. PRADAXA pode ser administrado logo que o RNI estiver $< 2,0$.

Mudança de PRADAXA para antagonistas de vitamina K: o momento do início deve ser ajustado com o clearance de creatinina do paciente:

- CLcr ≥ 50 mL/min: iniciar o antagonista de vitamina K 3 dias antes de descontinuar PRADAXA

- CLcr ≥ 30 e < 50 mL/min: iniciar o antagonista de vitamina K 2 dias antes de descontinuar PRADAXA

Esquecimento de dose: a dose esquecida ainda pode ser tomada até 6 horas após o horário correto; se passar mais que 6 horas, deve-se pular a dose esquecida. Não tomar dose duplicada para compensar a dose esquecida.

• **Prevenção de AVC, embolia sistêmica e redução da mortalidade vascular em pacientes com fibrilação atrial:** a dose diária recomendada de PRADAXA é de 300 mg por via oral (1 cápsula de 150 mg duas vezes ao dia). O tratamento deve ser mantido por toda a vida.

Insuficiência renal: não é necessário ajuste da dose; porém, o comprometimento renal pode ser frequente em idosos > 75 anos (vide informações para pacientes em risco de sangramento -CLcr 30-50 mL/min).

Uso concomitante de PRADAXA com inibidores potentes de P-gp, como amiodarona, quinidina ou verapamil: não é necessário ajuste da dose.

Idosos: pacientes ≥ 80 anos devem ser tratados com dose diária de 220 mg (1 cápsula de 110 mg duas vezes ao dia).

Pacientes em risco de sangramento: para pacientes com risco potencial aumentado de sangramento, por exemplo, com um ou mais fatores de risco como idade ≥ 75 anos, comprometimento renal moderado (CLcr 30-50 mL/min), tratamento concomitante com inibidores potentes de P-gp, antiplaquetários ou com sangramento gastrointestinal prévio, fica a critério médico reduzir a dose diária para 220 mg (1 cápsula de 110 mg duas vezes ao dia).

Mudança do tratamento com PRADAXA para anticoagulante parenteral: aguardar 12 horas após a última dose antes de mudar o tratamento.

Mudança de antagonistas de vitamina K para PRADAXA: o antagonista da vitamina K deve ser suspenso. PRADAXA pode ser administrado logo que o RNI estiver $< 2,0$.

Mudança de PRADAXA para antagonistas de vitamina K: o momento do início deve ser ajustado com o clearance de creatinina do paciente:

- CLcr ≥ 50 mL/min: iniciar o antagonista de vitamina K 3 dias antes de descontinuar PRADAXA

- CLcr ≥ 30 e < 50 mL/min: iniciar o antagonista de vitamina K 2 dias antes de descontinuar PRADAXA

Cardioversão: os pacientes podem continuar com PRADAXA durante a cardioversão.

Ablação por cateter para fibrilação atrial: a ablação por cateter pode ser realizada em pacientes tratados com 150 mg de PRADAXA duas vezes ao dia e não é necessário interromper o tratamento (ver "Resultados de Eficácia").

Intervenção Coronária Percutânea (ICP) com colocação de stent: pacientes com fibrilação atrial não valvar submetidos a ICP com colocação de stent podem ser tratados com PRADAXA em combinação com antiplaquetários após atingimento da hemostasia.

Esquecimento de dose: a dose esquecida ainda pode ser tomada até 6 horas após o horário correto; se passar mais que 6 horas, deve-se pular a dose esquecida. Não tomar dose duplicada para compensar a dose esquecida.

Considerar ainda as seguintes orientações para qualquer indicação:

Peso: não é necessário ajuste da dose.

Mudança de anticoagulantes parenterais para tratamento com PRADAXA: PRADAXA deve ser administrado 0-2 horas antes do horário em que a próxima dose do tratamento alternativo seria administrada, ou no momento da descontinuação em caso de tratamento contínuo (por exemplo, heparina não fracionada (HNF) intravenosa).

A dabigatrana pode ser dialisada; em estudos clínicos a experiência é limitada para demonstrar a utilidade desta abordagem.

Instruções para Uso/Manuseio

Ao remover a cápsula do blister, por favor, observe as seguintes instruções:

- Destaque um blister individual da cartela ao longo da linha perfurada.
- Retire a película de alumínio e remova a cápsula
- A cápsula não deve ser empurrada através da folha de alumínio

9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança de PRADAXA foi avaliada no total em 38.141 pacientes tratados em 11 estudos clínicos; destes, 23.393 pacientes foram tratados com PRADAXA.

Nos estudos de prevenção primária de TEV após cirurgia ortopédica de grande porte, 10.795 pacientes foram tratados em 6 estudos clínicos controlados, com pelo menos uma dose de etexilato de dabigatrana (150 mg 1x/dia, 220 mg 1x/dia, enoxaparina); destes, 6.684 foram tratados com etexilato de dabigatrana 150 ou 220 mg 1x/dia.

No estudo RE-LY, que investigou a prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial, 12.042 pacientes foram tratados com etexilato de dabigatrana; destes, 6.059 foram tratados com 150 mg de etexilato de dabigatrana 2x/dia, enquanto 5.983 receberam doses de 110 mg 2x/dia.

Nos estudos RE-COVER e RE-COVER II sobre tratamento de TEV/EP e prevenção do óbito relacionado, foram incluídos 2.553 paciente na análise de segurança para o etexilato de dabigatrana, todos tratados com PRADAXA 150 mg 2x/dia.

Nos estudos RE-MEDY e RE-SONATE sobre prevenção secundária de TEV/EP, 2.114 pacientes foram tratados com etexilato de dabigatrana 150 mg 2x/dia; destes, 552 pacientes também haviam participado do estudo RE-COVER e são contabilizados nos totais tanto de pacientes agudos como recorrentes.

No total, cerca de 9% dos pacientes tratados para cirurgia eletiva de quadril ou joelho (tratamento em curto prazo, por até 42 dias), 22% dos pacientes com fibrilação atrial tratados para prevenção de AVC e embolia sistêmica (tratamento em longo prazo, por até 3 anos), 14% dos pacientes tratados para tratamento de TEV/EP agudos (tratamento em longo prazo, por até 6 meses) e 15% dos pacientes tratados para prevenção secundária de TEV/EP (tratamento em longo prazo, por até 36 meses) tiveram reações adversas.

Sangramento: é o evento adverso mais relevante de PRADAXA. Dependendo da indicação, evento de sangramento de qualquer tipo ou gravidade ocorreu em cerca de 14% dos pacientes tratados em curto prazo para casos de cirurgia de artroplastia total de quadril ou joelho, em tratamento em longo prazo em 14,4% dos pacientes com TVP e/ou EP agudos e em uma taxa anual de 16,6% dos pacientes com fibrilação atrial tratados para prevenção de AVC e embolia sistêmica. No estudo de TVP/EP recorrente 19,4% dos pacientes do RE-MEDY e no estudo RE-SONATE 10,5% dos pacientes tiveram sangramento.

Apesar da rara frequência nos estudos clínicos, sangramentos graves podem ocorrer, e independentemente da sua localização, podem levar à incapacitação, risco de vida ou mesmo evolução fatal.

Em prevenção de TEV em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte, no geral as taxas de sangramento foram similares entre os grupos tratados e sem diferença significativa.

Em prevenção de AVC, embolia sistêmica e redução de mortalidade vascular em pacientes com fibrilação atrial, o sangramento grave preenchia um ou mais dos critérios a seguir:

- sangramento associado com redução da hemoglobina em pelo menos 20 gramas por litro ou levando a transfusão de pelo menos 2 unidades de sangue ou concentrado de hemácias.
- sangramento sintomático em área ou órgão crítico: intraocular, intracraniano, intramedular ou intramuscular com síndrome compartimental, sangramento retroperitoneal, sangramento intra-articular ou sangramento pericárdico.

PRADAXA PROFISSIONAL

Os sangramentos graves foram classificados como com risco à vida se preenchessem um ou mais dos critérios a seguir:

- sangramento fatal; sangramento intracraniano sintomático; redução da hemoglobina em pelo menos 50 gramas por litro; transfusão de pelo menos 4 unidades de sangue ou concentrado de hemácias; sangramento associado com hipotensão com necessidade de uso de agentes inotrópicos intravenosos; ou sangramento com necessidade de intervenção cirúrgica.

Os pacientes randomizados para receber etexilato de dabigatrana 110 mg duas vezes ao dia e 150 mg duas vezes ao dia tiveram um risco significativamente menor de sangramentos com risco à vida, AVC hemorrágico e sangramento intracraniano comparados aos pacientes com varfarina. Ambas as doses de etexilato de dabigatrana tiveram também taxas totais de sangramento significativamente menores. Os pacientes randomizados para etexilato de dabigatrana 110 mg duas vezes ao dia tiveram um risco significativamente menor de sangramento grave comparado à varfarina (risco relativo 0,81; $p=0,0027$).

Nos estudos de tratamento de TVP e/ou EP agudas e prevenção de óbito relacionado e nos estudos de prevenção de TVP e/ou EP recorrentes e óbito relacionado, a definição de sangramento grave seguiu as recomendações da Internacional de Trombose e Hemostasia. Um sangramento foi considerado grave ao se enquadrar em pelo menos um dos seguintes critérios:

- fatal
- sintomática em área ou órgão críticos, como intracraniana, intraespinhal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular, pericárdica ou intramuscular com síndrome compartimental. Para um sangramento em área ou órgão críticos ser considerada 'grave', deveria estar associada a sintomas clínicos.
- queda de 20 g/L (1,24 mmol/L) ou mais na concentração de hemoglobina, ou levando à transfusão de 2 ou mais unidades de sangue total ou hemácias.

Em uma análise conjunta dos dois estudos pivotais (RE-COVER, RE-COVER II) no tratamento de TVP /EP agudas, os sujeitos randomizados para etexilato de dabigatrana tiveram taxas menores dos seguintes eventos hemorrágicos, que foram estatisticamente significativos:

- sangramento grave (risco relativo 0,60 (0,36; 0,99))
- sangramento grave ou clinicamente relevante (risco relativo 0,56 (0,45; 0,71))
- qualquer sangramento (risco relativo 0,67 (0,59; 0,77))

A incidência de todos os eventos hemorrágicos foi significativamente menor com dabigatrana vs. varfarina. Eventos hemorrágicos para ambos os tratamentos são contados a partir da primeira administração de etexilato de dabigatrana ou varfarina após descontinuação da terapia parenteral (período de tratamento somente oral). Isso inclui todos os eventos hemorrágicos que ocorreram durante a terapia com dabigatrana. Todos os eventos hemorrágicos que ocorreram durante a terapia com varfarina estão incluídos, exceto aqueles durante o período de sobreposição de varfarina e terapia parenteral.

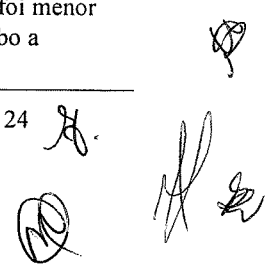
Os pacientes randomizados para etexilato de dabigatrana no estudo RE-MEDY tiveram significativamente menos sangramentos em comparação à varfarina para as seguintes categorias: sangramento grave ou clinicamente relevante (risco relativo 0,55 (0,41; 0,72), $p<0,0001$) e qualquer sangramento (risco relativo 0,71 (0,61; 0,83), $p<0,0001$). As taxas de sangramento grave no estudo RE-SONATE foram baixas (2 pacientes (0,3%) com etexilato de dabigatrana vs. 0 pacientes (0%) com placebo). A taxa de sangramento grave ou clinicamente relevante foi maior com etexilato de dabigatrana do que com placebo (5,3% vs 2,0%).

Os efeitos adversos são em geral associados com o mecanismo de ação do etexilato de dabigatrana, e representam eventos associados a sangramentos que podem ocorrer em diferentes regiões anatômicas e órgãos.

Em pacientes tratados para prevenção de TEV após artroplastia de quadril ou joelho, as incidências de eventos adversos observadas com etexilato de dabigatrana estiveram na mesma faixa da observada com enoxaparina. As incidências observadas de efeitos colaterais com etexilato de dabigatrana para prevenção de AVC em pacientes com fibrilação atrial estiveram na mesma faixa da varfarina, exceto os distúrbios gastrintestinais, que surgiram em uma taxa maior nos pacientes tratados com etexilato de dabigatrana.

No tratamento de TVP e/ou EP e prevenção de óbito relacionado, a frequência global de eventos adversos foi menor nos pacientes que receberam PRADAXA do que varfarina (14,2% vs. 18,9%).

Na prevenção de TVP e/ou EP recorrentes e óbito relacionado, a frequência global de eventos adversos foi menor nos pacientes que receberam PRADAXA do que varfarina (14,6% vs. 19,6%); em comparação ao placebo a frequência foi maior (14,6% vs. 6,5%).



As reações adversas estão classificadas por frequência e foram relatadas por quaisquer grupos de tratamento, em todos os estudos controlados:

	Prevenção de AVC/embolia sistêmica	Prevenção de TEV-cirurgia ortopédica de grande porte	Tratamento de TVP e/ou EP agudas	Prevenção de TVP e/ou EP recorrentes
Anemia	Comum	Incomum	Incomum	Rara
-Anemia pós-operatória	-	Rara	-	-
Trombocitopenia	Incomum	Rara	Rara	Rara
Hipersensibilidade	Incomum	Incomum	Incomum	Incomum
Prurido	Incomum	Rara	Rara	Incomum
Rash	Incomum	Rara	Incomum	Incomum
Urticária	Rara	Rara	Rara	Rara
Angioedema	Rara	Rara	Rara	Rara
Cefaleia	-	-	Incomum	Incomum
Dor abdominal	Comum	Rara	Incomum	Incomum
Diarreia	Comum	Incomum	Incomum	Incomum
Dispepsia	Comum	Rara	Comum	Comum
Disfagia	Incomum	Rara	Rara	Rara
Úlcera gastrointestinal	Incomum	Rara	Incomum	Rara
Gastroesofagite	Incomum	Rara	Incomum	Incomum
Doença do refluxo gastroesofágico	Incomum	Rara	Incomum	Incomum
Náusea	Comum	Incomum	Incomum	Incomum
Vômito	Incomum	Incomum	Incomum	Incomum
Função hepática anormal	Incomum	Comum	Incomum	Incomum
Epistaxis	Comum	Incomum	Comum	Comum
Hemoptise	Incomum	Rara	Incomum	Incomum
Sangramentos:	Incomum	Rara	Incomum	Incomum
-intracraniana	Incomum	Rara	Rara	Rara
-gastrointestinal	Comum	Incomum	Comum	Comum
-cutânea	Comum	Incomum	Comum	Comum
-urogenital	Comum	Incomum	Comum	Comum
-no local da injeção/cateter/incisão	Rara	Rara	Rara	Rara
-traumática	Rara	Incomum	Incomum	Rara
-em ferimentos	-	Incomum	-	-
-após procedimento médico	-	Incomum	-	-
Hemartrose	Rara	Incomum	Incomum	Rara
Hematúria	Comum	Incomum	Comum	Comum
Secreção sanguinolenta	-	Rara	-	-
Hematoma	Incomum	Incomum	Incomum	Incomum
-após procedimento médico	-	Incomum	-	-
Saída de secreção após procedimento médico e de ferida	-	Incomum	-	-
Drenagem após procedimento médico e de ferida	-	Rara	-	-

Reações com frequência desconhecida para todas as indicações de uso (não foi possível calcular a frequência com base nos dados disponíveis): broncoespasmo e reação anafilática.

Reações comuns: ocorrem entre >1/100 e <1/10 dos pacientes

Reações incomuns: ocorrem entre >1/1.000 e <1/100 dos pacientes



PRADAXA PROFISSIONAL

Reações raras: ocorrem entre $>1/10.000$ e $<1/1000$ dos pacientes

Atenção: Este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo 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

Uma superdose de PRADAXA pode levar a complicações hemorrágicas devido a suas propriedades farmacodinâmicas. Doses superiores às recomendadas expõem o paciente a maior risco de sangramento e a anticoagulação excessiva pode requerer a descontinuação do uso de PRADAXA. Na eventualidade de complicações hemorrágicas, o tratamento deve ser descontinuado e a origem do sangramento investigada. Visto que a dabigatrana é excretada predominantemente por via renal, deve ser mantida diurese adequada. Dependendo do quadro clínico, deve ser realizado tratamento padrão apropriado, por exemplo, hemostasia cirúrgica, conforme indicado, e reposição de volume sanguíneo.

Para situações em que a rápida reversão for necessária, está disponível o agente reversor específico (PRAXBIND, idarucizumabe) para antagonizar o efeito farmacodinâmico de PRADAXA (veja "Advertências e Precauções", "Cirurgias e Intervenções" e "Fase Pré-operatória"). Além disto, deve ser considerado o uso de sangue total fresco ou plasma fresco congelado. Concentrados de fatores de coagulação (ativados e não ativados), ou fator VIIa recombinante, podem ser considerados. Existem algumas evidências experimentais que suportam o papel destes agentes na reversão do efeito anticoagulante da dabigatrana, mas sua utilidade em condições clínicas ainda não foi sistematicamente demonstrada. Deve também ser considerada a administração de concentrados de plaquetas nos casos de trombocitopenia, ou quando tiverem sido utilizadas medicações antiplaquetárias de longa duração. Todo tratamento sintomático deve ser administrado conforme experiência do médico.

Como a ligação proteica é baixa, dabigatrana é dialisável, entretanto a experiência clínica é limitada com uso de diálise nestas condições. Vide item "Populações especiais – insuficiência renal".

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

MS 1.0367.0160

Farm. Resp.: Dímira Apostolopoulou – CRF-SP nº 08828

Importado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286

Itapecerica da Serra – SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

SAC 0800-7016633

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Ingelheim am Rhein – Alemanha

Venda sob prescrição médica



20171219/C18-00

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/04/2018	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/04/2018	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/04/2018	Resultados de Eficácia	VPS	Cápsulas 75mg, 110mg e 150mg
13/12/2017	22854441/74	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	13/12/2017	22854441/74	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	13/12/2017	Resultados de Eficácia Advertências e Precauções Interações Medicamentosas Posologia e Modo de usar Superdose	VPS	Cápsulas 75mg, 110mg e 150mg
19/05/2017	0940327172	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/05/2017	0940327172	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/05/2017	Resultados de Eficácia , Advertências e Precauções , Posologia e Modo de Usar	VPS	Cápsulas 75mg, 110mg e 150mg
19/08/2016	2201900/16-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/08/2016	2201900/16-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/08/2016	Posologia e Modo de Usar	VPS	Cápsulas 75mg, 110mg e 150mg
18/02/2016	1280672/16-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	07/04/2014	0261588/14-6	10218-MEDICAMENTO NOVO - Ampliação do prazo de validade	01/02/2016	Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	Cápsulas 75mg, 110mg e 150mg
15/05/2015	0429892/15-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/05/2015	0429892/15-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/05/2015	Resultados de Eficácia, Cuidados de Armazenamento, Posologia e modo de usar	VPS	Cápsulas 75mg, 110mg e 150mg
15/04/2015	0328453151	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/120	30/07/2013	0620573/13-9	1449 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	16/03/2015	Indicações; Resultados de Eficácia; Características Farmacológicas; Advertências e Precauções; Posologia e Modo de Usar; Interações Medicamentosas; Reações Adversas; Superdose.	VPS	Cápsulas 75mg, 110mg e 150mg
16/10/2014	0933514/14-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de	16/10/2014	0933514/14-5	0451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de	16/10/2014	Resultados de eficácia; Reações adversas.	VPS	Cápsulas 75mg, 110mg e 150mg

Histórico de Alteração da Bula

		Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12				
31/01/2014	0077202/14-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/01/2014	0077202/14-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/01/2014	Advertências e precauções; Reações adversas; Interações medicamentosas; Resultados de eficácia; Posologia e modo de usar.	VPS	Cápsulas 75mg, 110mg e 150mg
23/05/2013	0409488/13-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/05/2013	0409488/13-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/05/2013	Resultados de eficácia; Advertências e precauções; Interações medicamentosas; Posologia e modo de usar; Reações adversas.	VPS	Cápsulas 75mg, 110mg e 150mg
11/04/2013	0275889/13-0	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	11/04/2013	0275889/13-0	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	11/04/2013	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula, juntamente com substituição do nome comercial e DCB pela logomarca do produto.	VPS	Cápsulas 75mg, 110mg e 150mg



Formocaps

Biosintética Farmacêutica Ltda.

Cápsulas para inalação

12 mcg



BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FORMOCAPS

(fumarato de formoterol di-hidratado)

APRESENTAÇÕES

Cápsulas de 12 mcg: embalagem contendo 15, 30 ou 60 cápsulas com inalador.

Cápsulas de 12 mcg: embalagem contendo 15, 30 ou 60 cápsulas (refil).

USO INALATÓRIO ORAL

USO ADULTO e PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de Formocaps contém:

fumarato de formoterol di-hidratado.....12 mcg

Excipiente: lactose monoidratada

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- Profilaxia e tratamento de broncoconstrição em pacientes com asma como terapia adicional aos corticosteroides inalatórios (ICS) (vide “Advertências e Precauções”).
- Profilaxia de broncoespasmo induzido por alérgenos inalados, ar frio ou exercício.
- Profilaxia e tratamento de broncoconstrição em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) reversível ou irreversível, incluindo bronquite crônica e enfisema. O formoterol mostrou aumentar a qualidade de vida nos pacientes com DPOC.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Asma

Vinte e sete ensaios clínicos internos em uma ampla faixa de idades incluíram populações pediátricas, de adultos e de idosos. Ensaios clínicos bem controlados demonstraram a superioridade do formoterol em relação ao placebo e salbutamol no tratamento da asma, com um intervalo de tempo de tratamento de 1 dia (dose única) a 12 semanas. Além disso, quatro estudos clínicos abertos de acompanhamento incluindo as populações pediátricas, de adultos e de idosos desses estudos anteriores foram realizados demonstrando eficácia e perfil de segurança aceitáveis de fumarato de formoterol di-hidratado por mais 12 meses de tratamento. Abaixo estão descritos três dos grandes ensaios clínicos que apoiaram a indicação de formoterol para asma em crianças, adultos e idosos, respectivamente.

O estudo DP/PD2 foi um estudo multicêntrico, duplo-cego, de 12 semanas, de grupos paralelos, que avaliou formoterol pó 12 mcg e 24 mcg por dia *versus* salbutamol pó 1200 mcg, diariamente, em 219 crianças com asma (5 a 13 anos de idade). O estudo concluiu que o formoterol pó 12 mcg, duas vezes ao dia, administrado na forma de cápsulas com pó para inalação através do inalador tem efeito broncodilatador superior quando comparado com salbutamol pó 400 mcg, três vezes ao dia, após 12 semanas de terapia, conforme avaliado pelo pico de fluxo expiratório (PEFR). Em relação à segurança, o formoterol 12 mcg, duas vezes ao dia, foi ligeiramente melhor tolerado que salbutamol 400 mcg, três vezes ao dia ou sobre formoterol 6 mcg, duas vezes ao dia, durante 3 meses de tratamento.

O estudo DP/RD1 foi um estudo placebo-controlado, multicêntrico, duplo cego, entre pacientes que comparou doses múltiplas de 12 mcg de formoterol pó com doses múltiplas de 400 mcg de salbutamol pó em 304 pacientes (19 a 72 anos de idade) com asma, durante um período de 12 semanas de tratamento ativo. O estudo concluiu que o formoterol 12 mcg, duas vezes ao dia, foi estatisticamente superior, tanto ao salbutamol 400 mcg, quatro vezes ao dia quanto ao placebo com relação à variável de desfecho primário (PEFR pela manhã, antes da inalação). Em relação à segurança, o formoterol 12 mcg, duas vezes

ao dia, foi igualmente bem tolerado como o salbutamol 400 mcg, quatro vezes ao dia ou o placebo, durante 3 meses de tratamento.

O estudo DP/RD3 foi um estudo multicêntrico, duplo-cego, de grupos paralelos, que comparou a eficácia e tolerabilidade de 3 meses de formoterol pó para inalação 12 mcg e 24 mcg, duas vezes ao dia e salbutamol 400 mcg pó, quatro vezes ao dia, em 262 pacientes idosos (64 a 82 anos de idade) com asma. O estudo concluiu que o formoterol 12 mcg e 24 mcg, duas vezes ao dia, foi estatisticamente superior ao salbutamol 400 mcg, quatro vezes ao dia, com relação à variável de desfecho primário (PEFR pela manhã, antes da inalação) ao longo de 3 meses. Em relação à segurança, o formoterol foi ligeiramente melhor tolerado que o salbutamol.

Profilaxia de broncoespasmo induzido por alérgenos inalados, ar frio ou exercícios

Quatro estudos clínicos foram realizados com formoterol em pacientes tratados para a profilaxia de broncoespasmo induzido por exercício e dois estudos foram realizados em pacientes para a profilaxia de broncoespasmo induzido por alérgeno inalado. Os três estudos principais que suportam a indicação de Formocaps na profilaxia do broncoespasmo induzido por alérgenos inalados, ar frio ou exercício são descritos abaixo.

- **Profilaxia da broncoconstrição induzida pelo exercício**

Um estudo cruzado com 4 braços, de dose única, randomizado, duplo-cego, duplo-simulado comparou formoterol 12 mcg e 24 mcg cápsulas com pó para inalação, 180 mcg de albuterol com inalador dosimétrico *versus* placebo em 17 pacientes (13-50 anos de idade) para a prevenção da broncoconstrição induzida pelo exercício. O estudo concluiu que uma única dose de formoterol 12 mcg ou 24 mcg proporciona uma proteção significativamente maior contra a broncoconstrição induzida pelo exercício, conforme avaliado pelo VEF₁ em comparação com placebo, 15 minutos e 4, 8 e 12 horas após a dosagem. Ambas as doses de formoterol proporcionaram proteção significativamente maior do que o albuterol em 4, 8 e 12 horas após a dose. Nenhuma diferença significativa na eficácia foi identificada entre formoterol 12 mcg e 24 mcg. Houve menos eventos adversos relatados com o formoterol 24 mcg.

- **Profilaxia da broncoconstrição induzida por alérgenos**

Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, placebo-controlado, intrapaciente, avaliou a eficácia e a tolerabilidade de uma dose única de formoterol inalado 24 mcg na proteção da broncoconstrição induzida por alérgenos em 24 pacientes (17 a 40 anos de idade) com asma, avaliada entre 3 e 32 horas após a inalação do medicamento do estudo. O estudo concluiu que o formoterol levou a uma proteção significativa e duradoura da broncoconstrição induzida pelo alérgeno, conforme avaliado pelo VEF₁. Em relação à segurança, o formoterol teve um perfil de tolerabilidade excelente.

- **Profilaxia da broncoconstrição induzida pelo ar frio**

Em um estudo controlado, a duração do efeito do formoterol inalado (24 mcg) foi comparada com a do placebo e de albuterol (200 mcg) em 12 pacientes asmáticos adultos que foram submetidos a testes de hiperventilação com ar seco frio (-20 °C) em 4 dias de estudo. No dia controle, eles foram submetidos a quatro testes de hiperventilação para assegurar a estabilidade funcional. Nos 3 dias remanescentes após o primeiro teste de hiperventilação, eles inalaram placebo, albuterol e formoterol em estudo randomizado e duplo-cego. O teste de hiperventilação foi repetido em 1, 4, e 8 horas e, se o efeito de bloqueio ainda estava presente, 12 e 24 h após o medicamento ter sido administrado. O estudo concluiu que a proteção contra a broncoconstrição, conforme avaliado pelo VEF₁, induzida pela hiperventilação de ar não condicionado em indivíduos asmáticos é significativamente mais prolongada após o uso de formoterol do que após o uso de albuterol.

DPOC

Dois grandes estudos controlados, multinacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, foram realizados na população-alvo de pacientes com DPOC (estudos 25827 02 056 e 25827 02 058). Ambos foram placebo controlados e incluíram um braço comparador ativo. O objetivo primário em ambos os ensaios foi avaliar a eficácia de formoterol 12 mcg e 24 mcg, duas vezes ao dia, administrado pelo inalador em comparação com o placebo.

Em ambos os ensaios foi feita uma análise mais aprofundada de pacientes classificados como "reversível" ou "irreversível", em uma linha de base fundamentada em um ponto de corte de 15% de aumento no

VEF₁, 30 minutos após a inalação de 200 mcg salbutamol. Aproximadamente 50% dos pacientes tinham DPOC reversível em ambos os ensaios.

O estudo 25827 02 056 foi um ensaio randomizado, duplo-cego, entre pacientes que comparou duas doses de fumarato de formoterol pó para inalação (12 e 24 mcg, duas vezes ao dia) com placebo e brometo de ipratrópio MDI (40 mcg, quatro vezes ao dia) por 12 semanas em 698 pacientes (40 a 87 anos de idade) com DPOC. O estudo concluiu que o fumarato de formoterol (12 e 24 mcg, duas vezes ao dia) produziu melhoras estatisticamente e clinicamente significativas na função pulmonar, conforme medido pela área sob a curva de VEF₁, quando comparado com o placebo, após 12 semanas de tratamento. O fumarato de formoterol também melhorou a qualidade de vida dos pacientes e foi mais eficaz do que o brometo de ipratrópio (40 mcg, quatro vezes ao dia) com tolerabilidade satisfatória similar.

O estudo 25827 02 058 foi um ensaio randomizado, entre pacientes que comparou duas doses de fumarato de formoterol pó para inalação (12 mcg, duas vezes ao dia e 24 mcg, duas vezes ao dia) com placebo (duplo-cego) e com teofilina de liberação lenta por via oral (200-400 mg), em doses individuais com base nos níveis séricos (aberto), cada um administrado duas vezes por dia durante um ano em 725 pacientes (34 a 88 anos de idade) com DPOC. O estudo concluiu que fumarato de formoterol, ambos, 24 mcg e 12 mcg, duas vezes ao dia produziram melhoras clinicamente e estatisticamente significativas na função pulmonar, conforme medido pela área sob a curva de VEF, quando comparado com o placebo, após 12 semanas de tratamento. O fumarato de formoterol também melhorou a qualidade de vida dos pacientes e foi mais eficaz do que a teofilina, com tolerabilidade superior.

Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Asthma-Clinical sections. Novartis. 24-Oct-2012 [133]

Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Prophylaxis of bronchospasm induced by inhaled allergens, cold air, or exercise –Clinical sections. Novartis. 24-Oct-2012 [134]

Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – COPD-Clinical sections. Novartis. 24-Oct-2012 [135]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: agonista seletivo beta₂-adrenérgico, código ATC: R03AC13.

O mecanismo de ação e a farmacodinâmica do formoterol são de um potente estimulante seletivo beta₂-adrenérgico.

Exerce efeito broncodilatador em pacientes com obstrução reversível das vias aéreas. O efeito inicia-se rapidamente (em 1 a 3 minutos), permanecendo ainda significativo 12 horas após a inalação. Com as doses terapêuticas, os efeitos cardiovasculares são pequenos e ocorrem apenas ocasionalmente.

O formoterol inibe a liberação de histamina e dos leucotrienos do pulmão humano sensibilizado passivamente. Algumas propriedades anti-inflamatórias, tais como inibição de edema e do acúmulo de células inflamatórias, têm sido observadas em experimentos com animais.

Estudos *in vitro* em traqueia de cobaia indicaram que o formoterol racêmico e seus enantiômeros (R,R)- e (S,S)- são adrenoreceptores beta₂-agonistas altamente seletivos. O enantiômero (S,S)- foi 800 a 1.000 vezes menos potente que o enantiômero (R,R)- e não afetou a atividade deste no músculo liso da traqueia. Nenhuma base farmacológica para o uso de um dos dois enantiômeros em preferência à mistura racêmica foi demonstrada.

No homem, tem-se demonstrado que o formoterol é eficaz na prevenção do broncoespasmo induzido por alérgenos inalados, exercícios, ar frio, histamina ou metacolina.

O formoterol administrado pelo inalador, em doses de 12 microgramas e 24 microgramas duas vezes ao dia, mostrou objetivamente fornecer um rápido início da broncodilatação em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) estável, a qual foi mantida por no mínimo 12 horas e foi acompanhada por uma melhora subjetiva em termos de qualidade de vida, usando-se o “*Saint George’s Respiratory Questionnaire*”.

Farmacocinética

Formocaps tem uma faixa de dose terapêutica de 12 a 24 microgramas, duas vezes ao dia. Dados de farmacocinética plasmática do formoterol foram coletados em voluntários sadios após inalação de doses mais altas que as recomendadas e em pacientes com DPOC após inalação de doses terapêuticas. A

excreção urinária de formoterol inalterado, utilizada como indicador indireto da exposição sistêmica, corresponde com os dados de disposição do fármaco no plasma. As meias-vidas de eliminação calculadas para urina e plasma são similares.

- **Absorção**

Após inalação de uma dose única de 120 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado por voluntários sadios, o formoterol foi rapidamente absorvido para o plasma, atingindo a concentração máxima de 266 pmol/L em 5 min após a inalação. Em pacientes com DPOC tratados por 12 semanas com 12 ou 24 microgramas de fumarato de formoterol, duas vezes ao dia, a média da concentração plasmática de formoterol estendeu-se entre 11,5 e 25,7 pmol/L e 23,3 e 50,3 pmol/L, respectivamente, 10 min, 2 horas e 6 horas após a inalação.

Estudos investigativos da excreção urinária cumulativa de formoterol e/ou seus enantiômeros (R, R)- e (S, S)- mostraram que a quantidade de formoterol disponível na circulação aumenta em proporção à dose inalada (12 a 96 microgramas).

Após inalação de 12 ou 24 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado, duas vezes ao dia durante 12 semanas, a excreção urinária de formoterol inalterado aumentou entre 63 e 73% (última vs. primeira dose) em pacientes com asma, e entre 19 e 38% em pacientes com DPOC. Isto sugere um acúmulo limitado de formoterol no plasma com doses múltiplas. Não houve acúmulo relativo de um enantiômero em relação ao outro após doses repetidas.

Como relatado para outros fármacos inalados, é provável que a maioria do formoterol administrado pelo inalador seja ingerida e, em seguida, absorvido pelo trato gastrointestinal. Quando 80 microgramas de fumarato de formoterol dihidratado ³H-marcado foi administrado oralmente a 2 voluntários sadios, pelo menos 65% do fármaco foi absorvido.

- **Distribuição**

A ligação do formoterol às proteínas plasmáticas foi de 61 a 64%, e a ligação à albumina humana sérica foi 34%.

Não há saturação dos sítios de ligação na faixa de concentração atingida com doses terapêuticas.

- **Biotransformação/ Metabolismo**

O formoterol é eliminado principalmente pelo metabolismo, sendo a glicuronidação direta a principal via de biotransformação. A O-demetilação seguida de glicuronidação é outra via. Outras vias de menor importância envolvem sulfato conjugação do formoterol e deformilação seguida de sulfato conjugação. Isoenzimas múltiplas catalisam a glicuronidação (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 e 2B15) e O-demetilação (CYP2D6, 2C19, 2C9 e 2A6) do formoterol, sugerindo um baixo potencial para interações fármaco-fármaco, apesar da inibição de uma isoenzima específica envolvida no metabolismo do formoterol. O formoterol não inibe isoenzimas do citocromo P450 em concentrações terapêuticamente relevantes.

- **Eliminação**

Em pacientes asmáticos e com DPOC tratados por 12 semanas com 12 ou 24 microgramas de fumarato de formoterol, duas vezes por dia, aproximadamente 10% e 7% da dose de formoterol inalterado é recuperado na urina, respectivamente. Os enantiômeros (R, R)- e (S, S)- contabilizaram, respectivamente, 40% e 60% da recuperação urinária de formoterol inalterado, após doses únicas (12 a 120 microgramas) em voluntários sadios e após doses únicas e repetidas em pacientes com asma.

O fármaco e seus metabólitos foram completamente eliminados do organismo sendo aproximadamente dois terços de uma dose oral excretada na urina e um terço nas fezes. O *clearance* (depuração) renal de formoterol do sangue foi de 150 mL/min.

Em voluntários sadios, a meia-vida de eliminação terminal do formoterol no plasma, após inalação de uma dose única de 120 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado, foi 10 horas e as meias-vidas de eliminação terminal dos enantiômeros (R, R)- e (S, S)-, como derivados das taxas de excreção urinária, foram 13,9 e 12,3 horas, respectivamente.

Populações especiais

- **Efeito do gênero:** após correção do peso corpóreo, a farmacocinética de formoterol não diferiu significativamente entre homens e mulheres.

- **Pacientes idosos:** a farmacocinética de formoterol não foi estudada na população de idosos.

- **Crianças:** em um estudo em crianças entre 5 e 12 anos de idade com asma, nas quais se administrou 12 ou 24 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado, duas vezes ao dia por inalação, durante 12 semanas, a excreção urinária de formoterol inalterado aumentou entre 18 e 84%, quando comparado a quantidades medidas após a primeira dose. Acúmulo em crianças não excedeu ao dos adultos, onde o aumento foi entre 63 e 73% (vide acima). Nas crianças estudadas, aproximadamente 6% da dose foi recuperada como formoterol inalterado na urina.
- **Pacientes com insuficiência hepática/renal:** a farmacocinética de formoterol não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática ou renal.

Dados de segurança pré-clínicos

- **Mutagenicidade**

Foram conduzidos testes de mutagenicidade cobrindo uma ampla faixa de parâmetros. Não foi encontrado efeito genotóxico em qualquer dos testes efetuados *in vitro* ou *in vivo*.

- **Carcinogenicidade**

Estudos de dois anos em ratos e camundongos não indicaram qualquer potencial carcinogênico.

Camundongos machos tratados com níveis de dosagem bastante altos demonstraram uma incidência ligeiramente maior de tumor benigno de célula subcapsular adrenal. Entretanto, o mesmo não foi observado em um segundo estudo de alimentação para camundongos, no qual alterações patológicas com altas doses consistiram em um aumento da incidência de ambos os tumores benignos de músculo liso no trato genital das fêmeas e tumores de fígado em ambos os sexos. Tumores de músculo liso são efeitos conhecidos de beta-agonistas quando administrados em altas doses em roedores.

Dois estudos em ratos, com diferentes faixas de dosagem, demonstraram um aumento de leiomiomas mesovarianos. Esses neoplasmas benignos são tipicamente associados, em tratamentos prolongados de ratos, com altas dosagens de fármacos adrenérgicos. Um aumento na incidência de cistos ovarianos e células tumorais benignas da teca e da granulosa foi também observado; são conhecidos os efeitos dos beta-agonistas em ovário de ratas, sendo os mesmos específicos de roedores. Alguns outros tipos de tumores observados no primeiro estudo com altas dosagens estavam de acordo com a incidência do histórico da população controle e não foram observados no ensaio de doses menores.

Nenhuma das incidências de tumores aumentou a uma extensão estatisticamente significativa na dose mais baixa do segundo estudo com ratos, dose esta que levou a uma exposição sistêmica 10 vezes maior do que a esperada com a dosagem máxima recomendada de formoterol em humanos.

Baseando-se nas conclusões dos estudos e na ausência de potencial mutagênico, conclui-se que o uso de formoterol em doses terapêuticas não apresenta risco carcinogênico.

- **Toxicidade sobre a reprodução**

Testes em animais não demonstraram potencial teratogênico. Os efeitos do formoterol sobre a fertilidade e desempenho reprodutivo em geral foram avaliados em ratos machos e fêmeas, sexualmente maduros. Os estudos de reprodução em ratos não revelaram diminuição da fertilidade ou efeitos sobre o desenvolvimento embrionário inicial em doses orais de até 3 mg / kg (aproximadamente 1200 vezes a dose máxima diária recomendada no ser humano de pó para inalação, em uma base de mg/m²) Após administração oral, o formoterol foi excretado no leite de ratas lactantes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Formocaps é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao formoterol ou a qualquer outro excipiente.

Este medicamento é contraindicado para menores de 5 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Formocaps cápsulas com pó para inalação deve ser utilizado com o inalador Aerocaps fornecido na embalagem.

- Morte relacionada à asma

O formoterol, substância ativa do Formocaps, pertence à classe dos agonistas beta₂- adrenérgicos de longa duração. Em um estudo com salmeterol, um diferente beta₂-agonista de longa duração, uma maior taxa de mortes devido à asma foi observada em pacientes tratados com salmeterol (13/13176) quando comparado com o grupo placebo (3/13179).

Não foram realizados estudos específicos para determinar se a taxa de mortes relacionadas à asma seja aumentada com o Formocaps.

- Dose recomendada

A dose recomendada de Formocaps deve ser adequada de acordo com as necessidades de cada paciente e deve ser a menor possível para atingir o objetivo terapêutico. Não se deve aumentar a dose mais que a máxima recomendada (vide "Posologia e Modo de Usar").

- Necessidade de tratamento anti-inflamatório na asma

No tratamento de pacientes com asma, use Formocaps um beta₂-agonista de longa duração (LABA), apenas em adição a um corticosteroide inalatório (ICS) para os pacientes que não estão controlados adequadamente com um corticosteroide inalatório apenas, ou naqueles em que a gravidade da doença claramente justifique o início de tratamento com ambos, corticosteroides inalatórios e beta₂-agonistas de longa duração.

Para crianças de 5 a 12 anos de idade, o tratamento combinado com um produto contendo um corticosteroide inalatório e um beta₂-agonista de longa duração (LABA) é recomendado, exceto nos casos em que um corticosteroide inalatório e um beta₂-agonista de longa duração (LABA) forem necessários separadamente (vide "Posologia e Modo de Usar" e "Reações adversas").

Formocaps não deverá ser utilizado em conjunto com outro beta₂-agonista de longa duração (LABA).

Quando este medicamento for prescrito, o paciente deve ser avaliado quanto à adequação do tratamento anti-inflamatório que estiver recebendo. Os pacientes devem ser alertados a manter o tratamento anti-inflamatório inalterado após a introdução de Formocaps, mesmo quando os sintomas melhorarem.

Uma vez controlados os sintomas da asma, considerações podem ser feitas para a redução gradual da dose deste medicamento. O monitoramento regular dos pacientes enquanto o tratamento é reduzido é importante. A menor dose efetiva de Formocaps deve ser usada.

- Exacerbações da asma

Estudos clínicos com formoterol sugeriram uma maior incidência de exacerbações graves de asma em pacientes que receberam este medicamento quando comparado com aqueles que receberam placebo, particularmente nos pacientes entre 5 e 12 anos de idade (vide "Reações adversas"). Esses estudos não permitem uma quantificação precisa das diferenças das taxas de exacerbações graves de asma entre os grupos de tratamento.

O médico deve reavaliar o tratamento da asma caso os sintomas persistam ou se o número de doses de Formocaps necessárias para o controle dos sintomas aumentar, pois geralmente indicam que a condição subjacente está deteriorada.

O tratamento com Formocaps não deve ser iniciado ou sua dose aumentada durante a exacerbação da asma.

Este medicamento não deve ser utilizado para o alívio dos sintomas agudos da asma. No caso de um ataque agudo, um beta₂-agonista de curta duração deve ser utilizado. Os pacientes devem ser informados que é necessário procurar tratamento médico imediatamente, caso sua asma inesperadamente piorar.

- Condições concomitantes

Cuidado especial e supervisão, com ênfase particular nos limites de dosagem, são necessários em pacientes tratados com Formocaps, quando coexistirem as seguintes condições: doença cardíaca isquêmica, arritmias cardíacas (especialmente bloqueio atrioventricular de terceiro grau), descompensação cardíaca grave, estenose subvalvular aórtica idiopática, hipertensão grave, aneurisma, feocromocitoma, cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, tireotoxicose, prolongamento suspeito ou conhecido do intervalo QT (QTc > 0,44 seg; vide "Interações medicamentosas").

Devido ao efeito hiperglicêmico dos beta₂-estimulantes, incluindo Formocaps, recomenda-se monitoramento adicional de glicose sanguínea em pacientes diabéticos.

- Hipopotassemia

Hipopotassemia potencialmente grave pode resultar do tratamento com beta₂-agonistas, incluindo Formocaps.

A hipopotassemia pode aumentar a susceptibilidade a arritmias cardíacas. Recomenda-se cuidado especial em pacientes com asma grave, já que a hipopotassemia pode ser potencializado por hipóxia e tratamento concomitante (vide "Interações medicamentosas"). Recomenda-se que os níveis de potássio sérico sejam monitorizados em tais situações.

- Broncoespasmo paradoxal

Assim como em outros tratamentos por inalação, o potencial para broncoespasmo paradoxal deve ser considerado. Se isso ocorrer, o medicamento deve ser imediatamente descontinuado e substituído por tratamento alternativo.

- Via de administração incorreta

Há relatos de pacientes que erroneamente engoliram cápsulas de formoterol ao invés de colocar as cápsulas no dispositivo de inalação Aerocaps. A maioria destas ingestões não foi associada com reações adversas. Os profissionais de saúde devem discutir com o paciente como utilizar corretamente este medicamento com o Aerocaps (vide "Posologia e Modo de Uso"). Caso o paciente para o qual esteja prescrito Formocaps não apresente melhora na respiração, o médico deve verificar como o paciente está utilizando este medicamento.

Gravidez e lactação

• **Mulheres em idade fértil**

Não há nenhuma recomendação especial para mulheres em idade fértil.

• **Gravidez**

Existem dados insuficientes quanto à utilização de Formocaps em mulheres grávidas. Estudos limitados em animais não indicaram que fumarato de formoterol di-hidratado tenha algum efeito prejudicial direto ou indireto com respeito à toxicidade reprodutiva (vide "Dados de segurança pré-clínicos"). Seu uso durante a gravidez deve ser evitado, a não ser que não exista alternativa mais segura.

Como outros estimulantes beta₂-adrenérgicos, o formoterol pode inibir o trabalho de parto, por seu efeito relaxante na musculatura lisa uterina.

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

• **Lactação**

Existem dados insuficientes quanto à utilização de Formocaps durante a amamentação. Não se sabe se o formoterol passa para o leite materno. O fármaco foi detectado no leite de ratas lactantes (vide "Dados de segurança pré-clínicos"). Como muitos medicamentos são excretados no leite materno, as mães em tratamento com este medicamento não devem amamentar.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

Pacientes que tiverem tontura ou efeitos adversos similares devem ser aconselhados a evitar dirigir ou utilizar máquinas.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Formocaps, como outros beta₂-agonistas, deve ser administrado com cautela em pacientes tratados com fármacos como quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazínicos, anti-histamínicos, inibidores de monoaminoxidases e antidepressivos tricíclicos ou qualquer outro fármaco que prolongue o intervalo QTc, pois a ação dos agonistas adrenérgicos no sistema cardiovascular pode ser potencializada por estes agentes. Os fármacos que são conhecidos por prolongar o intervalo QTc tem um risco aumentado de arritmia ventricular (vide "Advertências e Precauções").

A administração concomitante de outros agentes simpatomiméticos pode potencializar os efeitos não desejados de Formocaps.

O tratamento concomitante com derivados xantínicos, esteroides ou diuréticos pode potencializar o possível efeito hipopotassêmico dos beta₂-agonistas. A hipopotassemia pode aumentar a susceptibilidade a arritmias cardíacas em pacientes tratados com digitálicos (vide "Advertências e Precauções").

Os bloqueadores beta-adrenérgicos podem diminuir ou antagonizar o efeito de Formocaps. Portanto, este medicamento não deve ser administrado juntamente com bloqueadores beta-adrenérgicos (inclusive colírios), a não ser que existam razões que obriguem seu uso.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

Características físicas e organolépticas:

Cápsula gelatinosa dura, com tampa azul claro e corpo incolor, preenchida parcialmente com pó 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.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração

Para uso inalatório em adultos e em crianças acima de 5 anos de idade.

As cápsulas com pó para inalação de Formocaps devem apenas ser utilizadas com o inalador fornecido na embalagem deste.

Para garantir a administração apropriada do medicamento, o médico ou outro profissional de saúde deve:

- Mostrar ao paciente como utilizar o inalador.
- Instruir o paciente que as cápsulas são apenas para inalação e não devem ser engolidas (vide "Advertências e Precauções").

As instruções detalhadas do manuseio estão incluídas na bula presente na embalagem.

As cápsulas devem ser removidas do frasco apenas imediatamente antes da utilização.

Posologia

Adultos

- Asma

Para tratamento de manutenção regular, inalação de 1 a 2 cápsulas (equivalente a 12 a 24 microgramas de formoterol), duas vezes ao dia. Formocaps deve ser prescrito apenas em adição a um corticosteroide inalatório.

A dose máxima de manutenção recomendada é 48 microgramas/dia.

Se necessário, 1 a 2 cápsulas, adicionalmente às requeridas para tratamento de manutenção, podem ser usadas por dia para o alívio de sintomas comuns desde que a máxima dose diária recomendada de 48 microgramas/dia não seja excedida. Entretanto, se a necessidade de dose adicional for mais do que ocasional (por ex.: em mais de dois dias por semana), nova consulta médica deve ser feita e o tratamento reavaliado, já que isso pode indicar uma deterioração da condição subjacente. Formocaps não deve ser utilizado para o alívio dos sintomas agudos da crise de asma. No caso de uma crise de asma, um beta₂-agonista de curta duração deve ser utilizado (vide "Advertências e Precauções").

- Profilaxia contra o broncoespasmo induzido por exercício ou antes de exposição inevitável a um alérgeno conhecido

O conteúdo de uma cápsula para inalação (12 microgramas) deve ser inalado, com pelo menos 15 minutos de antecedência ao exercício ou exposição. Em pacientes com histórico de broncoespasmo grave, a inalação de 2 cápsulas (24 microgramas) pode ser necessária como profilaxia.

Em pacientes com asma persistente, o uso de Formocaps para prevenção de broncoespasmo induzido por exercícios ou antes da exposição inevitável a um alérgeno conhecido, pode ser clinicamente indicado, no entanto, o tratamento para asma também deve incluir um corticosteroide inalatório (ICS).

- Doença pulmonar obstrutiva crônica

Para tratamento de manutenção regular, inalação de 1 a 2 cápsulas (12 a 24 microgramas), duas vezes ao dia.

Crianças acima de cinco anos

- Asma

Para tratamento de manutenção regular, inalação de uma cápsula (12 microgramas), duas vezes ao dia. Formocaps deve ser prescrito apenas em adição a um corticosteroide inalatório.

Para crianças de 5 a 12 anos de idade, o tratamento combinado com um produto contendo um corticosteroide inalatório e um beta₂-agonista de longa duração (LABA) é recomendado, exceto nos casos em que um corticosteroide inalatório e um beta₂-agonista de longa duração (LABA) forem necessários separadamente (vide “Advertências e Precauções”).

A dose máxima recomendada é de 24 microgramas/dia.

Este medicamento não deve ser usado para alívio dos sintomas agudos de um ataque de asma. No momento de um ataque agudo, um beta₂-agonista de curta duração deve ser usado (vide “Advertências e Precauções”).

- Profilaxia contra o broncoespasmo induzido por exercício ou antes de exposição inevitável a um alérgeno conhecido

O conteúdo de uma cápsula para inalação (12 microgramas) deve ser inalado com pelo menos 15 minutos de antecedência ao exercício ou exposição. Em pacientes com asma persistente, o uso de Formocaps para prevenção de broncoespasmo induzido por exercícios ou antes da exposição inevitável a um alérgeno conhecido, pode ser clinicamente indicado, no entanto, o tratamento para asma também deve incluir um corticosteroide inalatório (ICS).

Este medicamento não é recomendado para crianças abaixo de 5 anos de idade.

Adultos e crianças acima de cinco anos

O efeito broncodilatador de Formocaps permanece significativo por 12 horas após a inalação. Portanto, na maioria dos casos, o tratamento de manutenção, duas vezes ao dia controlará a broncoconstrição associada com as condições crônicas, tanto de noite como de dia.

Populações especiais

- Insuficiência renal

O formoterol não foi estudado em pacientes com insuficiência renal (vide “Farmacocinética”).

- Insuficiência hepática

O formoterol não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática (vide “Farmacocinética”).

- Idosos (mais de 65 anos de idade)

A farmacocinética do formoterol não foi estudada em populações idosas (vide “Farmacocinética”). Os dados disponíveis a partir dos estudos clínicos conduzidos em pacientes idosos não sugerem que a dosagem deva ser diferente dos outros adultos (vide “Resultados de eficácia”).

Como usar as cápsulas com o inalador:

Atenção: Não engolir as cápsulas. Usar exclusivamente para inalação.

Siga as instruções para aprender a utilizar as cápsulas de Formocaps com o inalador.

Este medicamento é utilizado no tratamento de doenças respiratórias; portanto, sua administração incorreta não produzirá o efeito desejado.

Instruções para o uso correto:

1. Retire a tampa do inalador.
2. Segure a base do inalador e, para abri-lo, levante o bocal na direção indicada pela seta existente na lateral do bocal.
3. Remova a cápsula do frasco e coloque-a no compartimento interno, na base do inalador. É importante que a cápsula somente seja retirada do frasco imediatamente antes do uso do inalador.
4. Feche o inalador.
5. Pressione completamente o botão frontal do inalador para a perfuração da cápsula. Solte o botão.
6. Solte o ar dos pulmões o máximo possível.
7. Coloque o bocal do inalador na boca e feche os lábios ao redor dele. Incline levemente a cabeça para baixo (aproximadamente 45°). Inspire de maneira rápida e o mais profundamente possível. Você deverá ouvir um som de vibração, pois a cápsula gira no compartimento interno dispersando o medicamento.

Obs: Se não ouvir o ruído da cápsula girando, essa pode estar grudada; então, abra novamente o compartimento interno, desprenda a cápsula e repita o procedimento.

8. Segure a respiração contando mentalmente até 10 (aproximadamente 10 segundos); enquanto isso retire o inalador da boca. Em seguida respire normalmente. Abra o inalador e verifique se ainda há resíduo de pó na cápsula. Caso ainda reste pó, repita os procedimentos de 4 a 8.

9. Após o uso, abra o inalador, remova e descarte a cápsula vazia. Feche o bocal e recoloca a tampa.

Importante: Lave a boca com água e/ou escove os dentes imediatamente após o uso do medicamento.

Observação: A cápsula é feita de gelatina e pode partir-se em pequenos fragmentos que poderão atingir a boca e a garganta. A gelatina é comestível e, portanto, não é prejudicial. Da mesma forma, fragmentos da cápsula podem permanecer no fundo do compartimento interno e estes resíduos deverão ser removidos com auxílio de uma escovinha ou pincel macio.

Figura 1

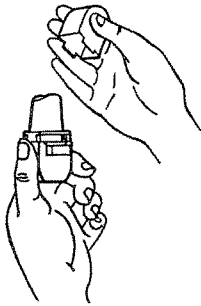


Figura 2



Figura 3

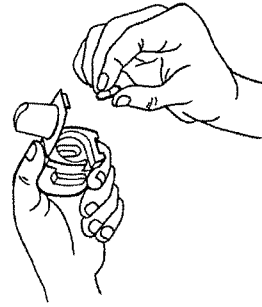


Figura 4

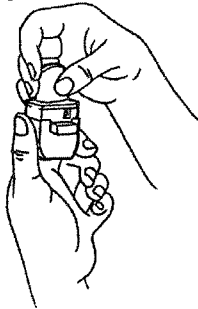


Figura 5

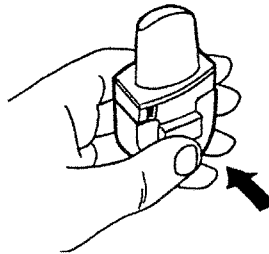


Figura 6

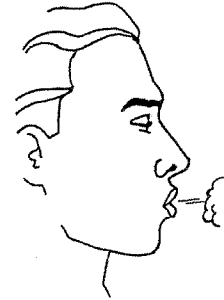


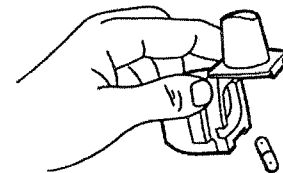
Figura 7



Figura 8



Figura 9



Conservação e Limpeza do inalador: Para melhor conservação de seu inalador, faça uso de escova ou pincel macio, removendo resíduos após cada uso. Após o último uso do dia, limpe o bocal e o compartimento da cápsula com uma haste flexível de algodão, podendo ocasionalmente umedecê-la em

solução antisséptica (como, por exemplo, água oxigenada 10 volumes). Não utilize álcool, pois poderá danificar a superfície plástica.

Seguindo estes cuidados de conservação, a vida útil estimada de seu inalador é de 3 meses.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

- Exacerbações graves de asma

Estudos clínicos controlados com placebo, com duração de pelo menos 4 semanas de tratamento com formoterol, sugerem uma maior incidência de exacerbações graves de asma em pacientes que receberam formoterol (0,9% para 10 a 12 microgramas, duas vezes ao dia; 1,9% para 24 microgramas, duas vezes ao dia) quando comparados com aqueles que receberam placebo (0,3%), particularmente nos pacientes entre 5 e 12 anos de idade.

- Experiência em pacientes adolescentes e adultos com asma

Em dois estudos pivotais controlados de 12 semanas conduzidos para o registro nos EUA com 1.095 pacientes a idade a partir de 12 anos ou mais, as exacerbações graves de asma (piora aguda da asma resultando em hospitalização) ocorreram mais comumente com formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia (9/271; 3,3%) quando comparado com formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia (1/275; 0,4%), placebo (2/277; 0,7%) ou albuterol (2/272; 0,7%).

Um estudo clínico subsequente para abordar esta observação com 2.085 pacientes foi realizado para comparar os eventos adversos graves relacionados à asma em grupos com doses mais altas e mais baixas de formoterol. Os resultados deste estudo de 16 semanas não demonstraram uma aparente relação de dose para o formoterol. A porcentagem de pacientes com exacerbações graves de asma nesse estudo foi um pouco maior com este medicamento que com placebo. Para os três grupos de tratamento duplo-cego: formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia (2/527; 0,4%); formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia (3/527; 0,6%) e placebo (1/514; 0,2%), e para o grupo de tratamento aberto: formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia, com até duas doses adicionais por dia (1/517; 0,2%).

- Experiência em crianças de 5 a 12 anos com asma

A segurança de formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia comparado à do formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia e placebo foi investigada em um grande estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego de 52 semanas, com 518 crianças com asma (de 5 a 12 anos de idade) que necessitavam de tratamento diário com broncodilatador e anti-inflamatório. Um maior número de crianças que receberam formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia (11/171; 6,4%) ou formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia (8/171; 4,7%) apresentaram exacerbações graves da asma quando comparados com placebo (0/176; 0,0%).

Para recomendações do tratamento, vide “Posologia e Modo de Usar” e “Advertências e Precauções”.

Tabela resumo das reações adversas ao medicamento

As reações adversas estão listadas de acordo com o sistema de classes de órgão do MedDRA, versão 15.1 (Tabela 1). Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas pela frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados.

Tabela 1 - Reações adversas provenientes de ensaios clínicos e outras fontes

Distúrbios do sistema imunológico	
Muito raros:	Hipersensibilidade (incluindo hipotensão, urticária, angioedema, prurido, <i>rash</i>)
Distúrbios psiquiátricos	
Incomuns:	Agitação, ansiedade, nervosismo, insônia.

Distúrbios do sistema nervoso	
Comuns:	Dor de cabeça, tremor
Incomum:	Tontura
Muito raro:	Disgeusia
Distúrbios cardíacos	
Comum:	Palpitações
Incomum:	Taquicardia
Muito raro:	Edema periférico
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal	
Incomuns:	Broncoespasmo, incluindo broncoespasmo paradoxal, irritação da garganta.
Distúrbios gastrintestinais	
Incomuns:	Boca seca
Muito raro:	Náusea
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Incomuns:	Espasmos musculares, mialgia

Reações adversas de relatos espontâneos de pós-comercialização (frequência desconhecida):

As seguintes reações adversas ao medicamento foram derivadas da experiência de pós-comercialização em pacientes tratados com formoterol. Uma vez que estas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar confiavelmente suas frequências que são, portanto, categorizadas como desconhecidas. As reações adversas estão listadas de acordo com o sistema de classe de órgãos em MedDRA, versão 15.1. Dentro de cada sistema de classe de órgão, as reações adversas estão listadas na tabela abaixo (Tabela 2), em ordem decrescente de gravidade:

Tabela 2 - Reações adversas provenientes de relatos espontâneos e da literatura (frequência desconhecida):

Distúrbios do metabolismo e nutrição Hipopotassemia e hiperglicemia
Distúrbios cardíacos Angina <i>pectoris</i> , arritmias cardíacas (por ex.: fibrilação atrial, extrassístole ventricular, taquiarritmia)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal Tosse
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos Rash
Laboratoriais Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma, pressão arterial aumentada (incluindo hipertensão)

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

- Sintomas - A superdose com Formocaps provavelmente conduzirá aos efeitos típicos de estimulantes beta₂-adrenérgicos, a saber: náusea, vômitos, cefaleia, tremor, sonolência, palpitações, taquicardia, arritmia ventricular, acidose metabólica, hipopotassemia, hiperglicemia e hipertensão.
- Tratamento - São indicados tratamentos sintomáticos e de suporte. Em casos graves, os pacientes devem ser hospitalizados. Deve ser avaliado o uso de betabloqueador cardiosseletivo, mas apenas sob a supervisão de um médico e com extremo cuidado, já que o uso de medicação bloqueadora beta-adrenérgica pode provocar broncoespasmo.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.1213.0311

Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães - CRF-SP nº 12.449

Biosintética Farmacêutica Ltda.

Av. das Nações Unidas, 22.428

São Paulo - SP

CNPJ nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



CAC
Central de
atendimento
a clientes

0800 701 6900

cac@ache.com.br

8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)



Alenia

Biosintética Farmacêutica Ltda.

Cápsulas para inalação

6/100 mcg

(Handwritten marks and signatures)

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ALENIA 6/100 mcg

fumarato de formoterol di-hidratado + budesonida

APRESENTAÇÕES

Embalagem contendo 15, 30 e 60 cápsulas para inalação de Alenia 6/100 mcg com inalador.

Embalagem refil contendo 15, 30 e 60 cápsulas para inalação de Alenia 6/100 mcg.

USO INALATÓRIO ORAL

USO ADULTO E USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 4 ANOS.

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de Alenia 6/100 mcg contém:

fumarato de formoterol di-hidratado6 mcg

budesonida.....100 mcg

Excipiente: lactose monoidratada

Atenção: em cada inalação de Alenia 6/100 mcg a dose medida de 6 mcg de fumarato de formoterol di-hidratado equivale a dose liberada de 4,5 mcg e a dose medida de 100 mcg de budesonida equivale a dose liberada de 80 mcg.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Asma

Tratamento regular da asma no qual o uso de ambos, um corticosteroide inalatório (ICS) e beta2-agonista de longa duração (LABA), é apropriado:

- Pacientes não controlados adequadamente com corticosteroide inalatório e “quando necessário” beta2-agonista de curta duração, ou;
- Pacientes já controlados adequadamente com ambos, corticosteroides inalatórios e beta2-agonista de longa duração.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Asma

Foi demonstrado em ensaios clínicos que a adição de formoterol di-hidratado à budesonida melhorou os sintomas asmáticos e a função pulmonar e reduziu as exacerbações agudas.

O efeito desta associação sobre a função pulmonar, utilizada como dose única de manutenção, foi igual ao da associação livre de budesonida e formoterol, em inaladores separados, em adultos, e superior à da budesonida isoladamente, em adultos e crianças. Todos os grupos de tratamento usaram um β 2-agonista de curta duração, conforme a necessidade. Não se observaram sinais de atenuação do efeito antiasmático no decorrer do tempo. Um estudo de curto prazo em pacientes em crise aguda de asma não mostrou diferença na melhora da função pulmonar durante as primeiras três horas entre tratamento com a associação destes fármacos e salbutamol administrado por medicação spray.

A eficácia da budesonida no tratamento da asma em adultos e crianças é bem estabelecida. Do mesmo modo, o formoterol provou eficácia e segurança em adultos e crianças com asma quando adicionado à terapia de corticostéóides inalatórios existentes.

A budesonida e o formoterol foram primeiro utilizados em combinação por Pauwels *et al.*, que demonstrou que a taxa de exacerbação leve e severa foi significativamente reduzida em pacientes tratados com budesonida e

formoterol comparado com apenas budesonida. Neste mesmo estudo, pacientes que utilizavam previamente corticosteroides inalados receberam budesonida 100 ou 400 µg duas vezes ao dia mais placebo ou formoterol 12 µg duas vezes ao dia isolado. Pacientes que receberam formoterol em combinação com budesonida apresentaram menos exacerbações leves (redução de 40 e 62% para as doses menores e maiores de budesonida, respectivamente) que aqueles recebendo budesonida mais placebo. Pacientes que receberam formoterol em combinação com budesonida apresentaram menos exacerbações severas (redução de 26 e 63% para a dose menor e maior de budesonida, respectivamente; $p < 0.001$) do que aqueles recebendo budesonida mais placebo.

Vários estudos têm demonstrado que a combinação entre formoterol/budesonida rapidamente atinge os objetivos de controle da asma e é efetivo no tratamento de manutenção desta doença. Estudos de 12 semanas de duração, duplo-cego, randomizado, *double dummy* onde pacientes com asma moderada a severa não completamente controlada por corticosteroides inalatórios isolados receberam a combinação de budesonida/formoterol (160/4.5 µg de dose administrada, duas inalações, duas vezes ao dia) ou uma dose equivalente a budesonida isolada [200 µg dose medida (que corresponde a uma dose administrada de 160 µg), duas inalações, duas vezes ao dia] ou budesonida mais formoterol (budesonida 200 µg de dose medida mais formoterol 4.5 µg de dose administrada, duas inalações de cada, duas vezes ao dia) administrada por inaladores separados.

Em outro estudo foram avaliados pacientes com asma moderada persistente, não controlados com corticosteroides inalatórios (400-1000 µg/dia), randomizados para receber uma vez ao dia budesonida/formoterol (160/4.5 µg, duas inalações); ou duas vezes ao dia budesonida/formoterol (160/4.5 µg, uma inalação); ou budesonida (400 µg) uma vez ao dia; todos os pacientes receberam duas vezes ao dia a budesonida (200 µg) durante o período de *run-in* de 2 semanas. Comparada com apenas budesonida, a alteração na média do pico de fluxo expiratório pela manhã e a tarde foi maior no grupo "budesonida/formoterol uma vez ao dia" ($P < 0.001$) e no grupo "budesonida/formoterol duas vezes ao dia" ($P < 0.001$).

A associação de budesonida/formoterol uma vez ao dia apresentou melhores resultados que a budesonida isolada ($P \leq 0,05$) nos quesitos despertares noturnos, dias sem sintomas, dias sem o uso de um medicamento de alívio de sintomas e dias com asma controlada. Melhorias semelhantes também foram observadas com budesonida/formoterol duas vezes ao dia ($P \leq 0,05$). O risco de uma exacerbação leve foi reduzido após budesonida/formoterol uma ou duas vezes ao dia em comparação com budesonida isolada (38% e 35%, respectivamente; $P < 0,002$). Concluiu-se que budesonida/formoterol, uma ou duas vezes ao dia, em um único inalador, melhorou mais os sintomas e exacerbações comparados à budesonida isolada. Na maioria dos pacientes com asma moderada persistente que necessitem de corticosteroides inalados e β_2 agonistas de longa ação, a associação de formoterol/budesonida uma vez ao dia mostrou eficácia sustentada por 24 horas, semelhante à dose de duas vezes ao dia.

Em outro estudo concluiu-se que a budesonida/formoterol, uma vez ao dia em um inalador único, foi tão eficaz quanto à budesonida/formoterol duas vezes ao dia na melhora do controle da asma, e ambos os regimes foram mais eficazes que a budesonida isoladamente. Na maioria dos pacientes com asma persistente moderada que requerem terapia com corticosteroides inalatórios e β_2 agonistas de longa ação, budesonida/formoterol uma vez ao dia sustenta a eficácia durante 24 horas, semelhante à dose de duas vezes ao dia.

O artigo de revisão acima descrito indica que é possível reduzir a frequência da dose administrada com budesonida/formoterol uma vez ao dia em pacientes com asma moderada persistente, sem perda do controle da asma. A simplicidade deste regime de tratamento (isto é, inalador único, uma vez ao dia) pode ajudar a melhorar a aderência do paciente ao tratamento.

Um estudo de revisão de Creemers et al, concluiu que a incidência de exacerbações graves foi comparável através dos grupos de tratamento, com um padrão semelhante àquele observado para exacerbações leves. Um total de 8% dos pacientes no grupo "budesonida/formoterol uma vez ao dia" e 9% dos pacientes no grupo "budesonida/formoterol duas vezes ao dia" experimentaram uma exacerbação grave comparada com 11% dos pacientes no grupo budesonida isolada. As incidências das exacerbações de asma leve e grave foram numericamente menores no grupo "budesonida/formoterol uma vez ao dia" (42% e 8%, respectivamente) que aquelas observadas no grupo "budesonida/formoterol duas vezes ao dia" (45% e 9%, respectivamente) sem diferença significativa entre os grupos.

Buhl R et al. Budesonide/formoterol for the treatment of asthma. *Expert Opin.Pharmacother.* 1393-1405; 2007.

Pauwels, R.A. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med*;337:1405-11,1997.

Creemers JPHM et al. Once-daily budesonide/formoterol in a single inhaler in adults with moderate persistent asthma. *Respiratory Medicine*; 97: 323-330; 2003.

Rizzo MCV et al. Inhaled corticosteroids in the treatment of respiratory allergy: safety vs efficacy. *Journal of Pediatr.*, 82(5): 198-205; 2006.

Goldsmith DR et al. Budesonide/formoterol: A Review of its Use in Asthma. *Adis Drug Evaluation*, 64(14): 1597-1618; 2004.

Lalloo UG et al. Budesonide and Formoterol in a Single Inhaler Improves Asthma Control Compared With Increasing the Dose of Corticosteroid in Adults With Mild-to-Moderate Asthma. <http://www.chestjournal.org/cgi/content/full/123/5/1480>. 123: 1480-1487; 2003.

Lundborg M et al. Maintenance plus reliever budesonide/formoterol compared with a higher maintenance dose of budesonide/formoterol plus formoterol as reliever in asthma: an efficacy and cost-effectiveness study. *Current Medical Research and Opinion*; 22(5): 809-821; 2006.

Jenkins C et al. Efficacy and safety of high-dose budesonide/formoterol (Symbicort® compared with budesonide administered either concomitantly with formoterol or alone in patients with persistent symptomatic asthma. *Respirology*; 11: 276-26; 2006.

Site de pesquisa: DRUGDEX, palavra chave: budesonide/formoterol
<http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND> [Jan 2010].

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Alenia contém formoterol di-hidratado e budesonida, substâncias que possuem diferentes modos de ação e que apresentam efeitos aditivos em termos de redução das exacerbações da asma. Os mecanismos de ação das duas substâncias estão discutidos a seguir:

O formoterol di-hidratado é um agonista β 2-adrenérgico seletivo, que induz o relaxamento do músculo liso brônquico em pacientes com obstrução reversível das vias aéreas. O efeito broncodilatador manifesta-se muito rapidamente no período de 1-3 minutos após a inalação e a sua duração é de 12 horas após administração de dose única.

A budesonida é um glicocorticosteroide com um elevado efeito anti-inflamatório local. A budesonida mostrou exercer efeitos antianafiláticos e anti-inflamatórios nos estudos de provocação realizados em animais e em humanos, os quais se manifestaram por redução da obstrução brônquica tanto na fase precoce como tardia de reação alérgica. A budesonida também demonstrou reduzir a reatividade das vias aéreas em pacientes hiperreativos submetidos tanto à provocação direta como indireta. A terapêutica com budesonida inalatória demonstrou ser eficaz na prevenção da asma induzida por exercício.

Estudos em longo prazo mostram que as crianças e adolescentes tratados com budesonida inalatória atingem, na idade adulta, a sua altura esperada. Porém, foi observada uma pequena redução inicial, mas passageira, no crescimento (aproximadamente 1 cm). Isto geralmente acontece no primeiro ano de tratamento (ver Advertências e Precauções).

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Não foram observados quaisquer sinais de interações farmacocinéticas entre a budesonida e o formoterol. Verificou-se que os parâmetros farmacocinéticos das respectivas substâncias eram comparáveis após a administração de budesonida e formoterol di-hidratado sob a forma de monofármacos ou como associação. A budesonida inalatória é rapidamente absorvida e a concentração plasmática máxima é atingida no período de 30 minutos após a inalação.

O formoterol di-hidratado inalatório é rapidamente absorvido e a concentração plasmática máxima é atingida 10 minutos após a inalação.

Tem sido observada uma biodisponibilidade sistêmica de cerca de 49% para a budesonida e de 61% para o formoterol di-hidratado da dose liberada.

Distribuição e Metabolismo

A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 50% para o formoterol di-hidratado e de 90% para a budesonida. O volume de distribuição é de aproximadamente 4 L/kg para o formoterol di-hidratado e de 3 L/kg para a budesonida. O formoterol di-hidratado é inativado por reações de conjugação (embora se observe formação de metabólitos ativos O-desmetilados e desformilados, estes são essencialmente considerados como conjugados não ativos). A budesonida sofre uma ampla biotransformação (aproximadamente 90%) na primeira passagem pelo fígado originando metabólitos com uma reduzida atividade glicocorticosteroide. A atividade glicocorticosteroide dos principais metabólitos, 6- β -hidroxi-budesonida e 16- α -hidroxi-prednisolona, é inferior a 1% daquela da budesonida. Não existem sinais de quaisquer interações metabólicas ou de quaisquer reações de deslocamento entre o formoterol di-hidratado e a budesonida.

Eliminação

A dose de formoterol di-hidratado é essencialmente eliminada por metabolismo no fígado seguida de excreção renal. Após a inalação, 8-13% da dose liberada de formoterol di-hidratado é excretada não metabolizada através da urina. O formoterol di-hidratado possui uma elevada depuração sistêmica (cerca de 1,4 L/min) e a sua meia-vida de eliminação terminal é, em média, de 17 horas.

A budesonida é eliminada por metabolismo, principalmente catalisada pela enzima CYP3A4. Os metabólitos da budesonida são excretados na urina inalterados ou sob a forma conjugada. Apenas pequenas quantidades de budesonida inalterada foram detectadas na urina. A budesonida possui uma elevada depuração sistêmica (cerca de 1,2 L/min) e a sua meia-vida de eliminação plasmática após administração i.v. é, em média, de 4 horas.

A budesonida tem uma depuração sistêmica de aproximadamente 0,5 L/min em crianças asmáticas de 4-6 anos de idade. As crianças têm uma depuração por kg de peso corpóreo que é aproximadamente 50% maior da de adultos. A meia-vida de eliminação da budesonida, após inalação, é de aproximadamente 2,3 h em crianças asmáticas. A farmacocinética de formoterol di-hidratado em crianças não foi estudada.

A farmacocinética da budesonida ou do formoterol di-hidratado em idosos e em pacientes com insuficiência renal é desconhecida. A exposição à budesonida e ao formoterol di-hidratado poderá estar aumentada em pacientes com doença hepática.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à budesonida, ao formoterol di-hidratado ou à lactose.

A budesonida também é contraindicada em pacientes com tuberculose pulmonar ativa.

Este medicamento é contraindicado para menores de 4 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Morte relacionada à asma

O formoterol pertence à classe dos beta₂-agonistas adrenérgicos de longa duração. Em um estudo com salmeterol, outro beta₂-agonista de longa duração, uma maior taxa de mortes devido à asma foi observada em pacientes com salmeterol (13/13176) quando comparado com o grupo placebo (3/13179). Não foram realizados estudos adequados que determinem se a taxa de mortes relacionadas à asma seja aumentada com o formoterol.

Dose recomendada

A dose recomendada de formoterol deve ser adequada de acordo com as necessidades individuais de cada paciente e deve ser a menor possível, para atingir o objetivo terapêutico. Não se deve aumentar a dose mais que a máxima recomendada (vide "Posologia e modo de usar").

Em casos de exacerbação aguda da asma pode ser necessário um aumento na dose de budesonida ou tratamento complementar por um período curto com corticosteroides orais e/ou antibióticos, caso ocorra infecção.

Efeitos sistêmicos de corticosteroides inalatórios podem ocorrer, particularmente em altas doses prescritas por períodos prolongados. Esses efeitos são menos prováveis de ocorrerem do que com corticosteroides orais.

Alguns possíveis efeitos sistêmicos incluem supressão adrenal, hiperadrenocorticismo/síndrome de Cushing, retardo do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição na densidade mineral do osso, catarata e glaucoma, reações de hipersensibilidade e mais raramente, uma gama de efeitos psicológicos ou comportamentais, incluindo hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão ou agressividade (particularmente em crianças). Desta forma, é importante que a dose do corticosteroide inalatório seja ajustada para a menor dose na qual o efetivo controle da asma seja mantido (vide "Reações adversas").

Necessidade de terapia anti-inflamatória concomitante na asma

No tratamento de pacientes com asma, use formoterol, um beta₂-agonista de longa duração (LABA), apenas em adição a um corticosteroide inalatório (ICS), por ex.: budesonida, para os pacientes que não estão controlados adequadamente com um corticosteroide inalatório apenas, ou naqueles em que a gravidade da doença justifique o início de tratamento com ambos, corticosteroides inalatórios e beta₂-agonistas de longa duração.

O formoterol não deverá ser utilizado em conjunto com outro beta₂-agonista de longa duração (LABA).

Quando o formoterol for prescrito, o paciente deve ser avaliado para adequação da terapia anti-inflamatória a receber. Os pacientes devem ser alertados a manter inalterada a terapia anti-inflamatória após a introdução do formoterol, mesmo quando os sintomas melhorarem. Uma vez controlados os sintomas da asma, considerações podem ser feitas para a redução gradual da dose de formoterol. O monitoramento regular dos pacientes enquanto o tratamento é reduzido é importante. A menor dose efetiva de formoterol deve ser usada.

Exacerbações da asma

Estudos clínicos com formoterol sugeriram uma maior incidência de exacerbações graves de asma em pacientes que receberam formoterol quando comparado com aqueles que receberam placebo, particularmente nos pacientes entre 5 e 12 anos de idade (vide "Reações adversas"). Esses estudos não permitem uma quantificação precisa das diferenças das taxas de exacerbações graves de asma entre os grupos de tratamento.

Caso os sintomas persistirem ou as doses de formoterol requeridas para o controle dos sintomas aumentarem, o médico deve reavaliar a terapia da asma, uma vez que isso geralmente indica uma deterioração da condição subjacente.

Os pacientes devem ser aconselhados a procurar seus médicos caso sua asma piore (frequência aumentada de uso do broncodilatador inalatório de curta duração ou sintomas respiratórios persistentes). O paciente deve ser reavaliado e a necessidade de terapia anti-inflamatória aumentada. Um aumento na dose do corticosteroide inalatório ou oral deve ser considerado.

Os pacientes devem ter conhecimento da natureza profilática do tratamento com budesonida inalada e da necessidade de ser administrado regularmente, mesmo quando não estiverem apresentando sintomas. A budesonida não produz alívio do broncoespasmo agudo, nem é adequada para o tratamento primário do estado asmático ou de outros episódios agudos de asma.

O início do tratamento ou aumento da dose de formoterol não deverão ser feitos durante uma exacerbação de asma.

O formoterol não deve ser utilizado para o alívio dos sintomas agudos da asma. No caso de uma crise aguda, um beta₂-agonista de curta duração deve ser utilizado. Os pacientes devem ser informados que é necessário procurar tratamento médico imediatamente, caso sua asma inesperadamente piore.

Os pacientes sempre devem manter um broncodilatador inalatório de curta duração disponível como medicação de resgate para aliviar os sintomas agudos da asma.

Condições concomitantes

Cuidado especial e supervisão, com ênfase particular nos limites de dosagem, são necessários em pacientes tratados com formoterol, quando coexistirem as seguintes condições:

Doença cardíaca isquêmica, arritmias cardíacas (especialmente bloqueio atrioventricular de terceiro grau), descompensação cardíaca grave, estenose subvalvular aórtica idiopática, hipertensão grave, aneurisma, feocromocitoma, cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, tireotoxicose, prolongamento suspeito ou conhecido do intervalo QT (QTc > 0,44 seg; vide "Interações medicamentosas").

Devido ao efeito hiperglicêmico dos beta₂-estimulantes, incluindo o formoterol, recomenda-se monitoramento adicional de glicose sanguínea em pacientes diabéticos.

São necessários cuidados especiais em pacientes com tuberculose pulmonar latente, infecções fúngicas e virais das vias aéreas.

Deve-se ter cautela ao tratar pacientes com outras doenças pulmonares, como bronquiectasias e pneumoconiose, em vista da possibilidade de infecções fúngicas.

Hipopotassemia

Hipopotassemia potencialmente grave pode resultar da terapia com beta₂-agonistas, incluindo o formoterol. A hipopotassemia pode aumentar a susceptibilidade a arritmias cardíacas. Recomenda-se cuidado especial em asma grave, já que esse efeito pode ser potencializado por hipóxia e tratamento concomitante (vide "Interações medicamentosas").

Recomenda-se que os níveis de potássio sérico sejam monitorados em tais situações.

Broncoespasmo paradoxal

Assim como em outras terapias por inalação, o potencial para broncoespasmo paradoxal deve ser considerado. Se isso ocorrer, o medicamento deve ser imediatamente descontinuado e substituído por terapia alternativa.

Efeitos no crescimento

É recomendado monitorar regularmente a altura da criança que recebe tratamento prolongado com corticosteroide inalatório.

Se o crescimento estiver mais lento, a terapia deve ser revisada com o objetivo de diminuir a dose do corticosteroide inalatório, se possível, para a menor dose na qual o efetivo controle da asma seja mantido. Adicionalmente, deve ser considerada a indicação do paciente para um pediatra especialista na área respiratória. Os efeitos em longo prazo dessa redução da velocidade de crescimento associada com corticosteroides inalatórios, incluindo o impacto na altura adulta final, são desconhecidos. O potencial para crescimento de recuperação ou "catch up" após a descontinuação do tratamento com corticosteroides de inalação oral não foi adequadamente estudado.

Medicamentos concomitantes

Deve-se ter cautela quando a budesonida é coadministrada por um longo período de tempo com um potente inibidor da CYP3A4 (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, ritonavir, nelfinavir, amiodarona, claritromicina) – vide "Interações medicamentosas".

Pacientes iniciando tratamento com esteroides

Normalmente, obtém-se efeito terapêutico em 10 dias. Em pacientes com secreção brônquica excessiva, pode-se administrar inicialmente um esquema curto adicional com corticosteroide oral (cerca de 2 semanas).

Pacientes dependentes de esteroides

Quando a transição de uso dos esteroides orais para a budesonida for iniciado, deve ocorrer em pacientes com asma relativamente estável. Uma dose alta de budesonida é dada em combinação com a dose de esteroide oral previamente utilizada pelo paciente por aproximadamente 10 dias. Após esta fase, a dose oral deve ser gradualmente reduzida (por exemplo, 2,5 mg de prednisolona ou equivalente a cada mês) até a maior redução possível. O tratamento complementar com esteroides sistêmicos ou com budesonida não deve ser suspenso abruptamente, mas gradualmente.

Uma precaução especial deve ser observada durante os primeiros meses do período de substituição do corticosteroide sistêmico pela budesonida a fim de assegurar que a reserva adrenocortical destes pacientes seja adequada para contornar situações de crise específicas, como trauma, cirurgias ou infecções graves, visto que estes pacientes podem desenvolver quadro agudo de insuficiência adrenal. A função do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal deve ser monitorada regularmente. Alguns pacientes necessitam de uma dose extra de corticosteroides nessas circunstâncias; estes devem ser aconselhados a portar um cartão descrevendo sua condição potencialmente séria. A substituição do corticosteroide sistêmico pela budesonida pode revelar alergias previamente suprimidas pela terapia com corticosteroides sistêmicos, como por exemplo, rinite alérgica ou

eczema e pacientes podem apresentar letargia, dores musculares ou articulares e, às vezes, náusea e vômito. Estas alergias devem ser tratadas adequadamente utilizando-se anti-histamínicos ou corticosteroides de uso local.

Precauções adicionais

Para prevenir candidíase oral, é recomendado aconselhar o paciente a enxaguar a boca com água após cada administração. Caso esta condição evolua, na maioria dos casos, responderá a terapia antifúngica tópica sem a descontinuação do tratamento com budesonida (vide “Posologia e modo de usar” e “Reações adversas”).

Disfonia pode ocorrer, porém este desconforto é reversível e desaparece após descontinuação da terapia ou redução da dose e/ou descanso da voz (vide “Reações adversas”).

As cápsulas de formoterol e budesonida contém lactose (açúcar do leite). Se você tem intolerância grave à lactose, informe seu médico antes de tomar Alenia.

Via de administração incorreta

Há relatos de pacientes que erroneamente engoliram cápsulas do medicamento ao invés de colocar as cápsulas no dispositivo de inalação. A maioria destas ingestões não foi associada com reações adversas. Os profissionais de saúde devem discutir com o paciente como utilizar corretamente este medicamento com o dispositivo de inalação (vide “Posologia e modo de usar”). Caso o paciente para o qual esteja prescrito Alenia não apresente melhora na respiração, o médico deve verificar como o paciente está utilizando este medicamento.

Mulheres em idade fértil, gravidez, lactação e fertilidade

- **Mulheres em idade fértil**

Não há nenhuma recomendação especial para mulheres em idade fértil.

- **Gravidez**

Existem dados insuficientes quanto à utilização de Alenia em mulheres grávidas.

Seu uso durante a gravidez deve ser evitado, a não ser que não exista alternativa mais segura. Se o tratamento com glicocorticosteroides durante a gravidez for imperativo, glicocorticosteroides inalados devem ser preferidos, pois apresentam menor incidência de efeitos sistêmicos quando comparados com doses antiasmáticas equipotentes de glicocorticosteroides orais.

Como outros estimulantes beta₂-adrenérgicos, o formoterol pode inibir o trabalho de parto, por seu efeito relaxante na musculatura lisa uterina.

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

- **Lactação**

O formoterol foi detectado no leite de ratas lactantes. A budesonida inalada é secretada no leite materno. As concentrações plasmáticas alcançadas em crianças são esperadas em atingir cerca de 1/600 da concentração encontrada no plasma da mãe (vide “Características Farmacológicas”). As mães em tratamento com Alenia não devem amamentar.

- **Fertilidade**

Não há dados disponíveis sobre o efeito de Alenia na fertilidade humana. Não foi observada redução na fertilidade em estudos utilizando formoterol por via oral em ratos machos e fêmeas. A budesonida em administração subcutânea não apresentou efeitos adversos na fertilidade em ratos (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

- **Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas**

Pacientes que tiverem tontura ou efeitos adversos similares devem ser aconselhados a evitar dirigir ou utilizar máquinas.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

INTERAÇÃO MEDICAMENTO-MEDICAMENTO

. Interações de maior gravidade:

Medicamentos: acebutolol, alprenolol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bupranolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, dilevalol, esmolol, iproniazida, landiolol, levobetaxolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, nebivolol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, talinolol, tertatolol, timolol.

Efeito de interação: diminuição de eficácia ou do bloqueador β adrenérgico e/ou o agonista $\beta 2$.

Medicamentos: brofaromina, clorgilina, furazolidona, isocarboxazida, lazabemida, linezolida, moclobemida, nialamida, pargilina, fenelzina, procarbazina, rasagilina, selegilina, toloxatona, tranilcipromina.

Efeito da interação: aumento de risco de taquicardia, agitação ou hipomania.

Medicamentos: bupropiona.

Efeito da interação: diminuição do limiar de convulsão.

. Interações de gravidade moderada:

Medicamentos: amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, dotiepine, doxepina, imipramina, lofepramina, nortriptilina, opipramol, protriptilina, trimipramina.

Efeito de interação: aumento de risco de excitação cardiovascular.

Medicamentos: claritromicina, eritromicina, itraconazol, cetoconazol.

Efeito de interação: aumento nas concentrações plasmáticas de budesonida.

Medicamento: sargramostim

Efeito de interação: aumento dos efeitos mieloproliferativos do sargramostim.

. Interações de menor gravidade:

Efeito de interação: aumento de risco de desenvolver Síndrome de *Cushing*.

Mecanismo de ação provável: inibição do metabolismo mediado por CYP3A da budesonida pela amiodarona.

Medicamento: amiodarona.

INTERAÇÃO MEDICAMENTO-ALIMENTO

. Interação de gravidade moderada:

Alimento: *grapefruit* (toranja).

Efeito de interação: aumento da exposição sistêmica da budesonida em duas vezes; possível aumento da supressão de cortisol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Alenia deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz e da umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 18 meses a contar da data de sua fabricação.

Não deixar o medicamento em locais úmidos como banheiro e lavanderia; nem em locais quentes como dentro do carro, próximo ao fogão nem em exposição solar como, por exemplo, próximo a janelas.

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.

As cápsulas de Alenia 6/100 mcg possuem a tampa de coloração rosa claro e o corpo incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose de Alenia deve ser individualizada conforme a gravidade da doença.

Quando for obtido o controle da asma, a dose deve ser ajustada para a menor dose que permita manter um controle eficaz dos sintomas.

Forma de administração

Para uso inalatório em adultos e crianças acima de 4 anos de idade

As cápsulas com pó para inalação de formoterol e budesonida devem apenas ser utilizadas com o inalador Aerocaps disponível e são para inalação oral apenas.

Pacientes devem ser instruídos na utilização correta do Aerocaps, de acordo com as instruções de uso para garantir que o medicamento chegue às áreas-alvo nos pulmões.

Para garantir a administração apropriada do medicamento, o médico ou outro profissional de saúde deve:

- Mostrar ao paciente como utilizar o inalador.
- Instruir o paciente que as cápsulas são apenas para inalação e não devem ser engolidas (vide “Advertências e precauções”).

É importante que o paciente entenda que a cápsula de gelatina pode, muito ocasionalmente, se quebrar e pequenas partes de gelatina podem chegar à boca ou garganta após a inalação. Pode-se assegurar ao paciente que a gelatina irá dissolver na boca e pode ser engolida. A tendência que cápsula se quebre é minimizada ao não perfurar a cápsula mais de uma vez. As cápsulas são feitas de gelatina comestível, a qual não é prejudicial se ingerida.

As cápsulas devem ser retiradas do frasco apenas imediatamente antes da utilização.

Como usar as cápsulas de Alenia com o inalador:

Siga as instruções ilustradas para aprender como utilizar as cápsulas de Alenia com o inalador Aerocaps.

As cápsulas de formoterol e budesonida devem ser utilizadas somente com o inalador fornecido na embalagem. Este inalador foi desenvolvido especialmente para o uso com as cápsulas de Alenia.

As cápsulas só devem ser retiradas do frasco e manuseadas imediatamente antes do uso, para não sofrerem ação da umidade das mãos ou do ambiente.

Atenção: em cada inalação de Alenia 6/100 mcg a dose medida de 6 mcg de fumarato de formoterol dihidratado equivale a dose liberada de 4,5 mcg e a dose medida de 100 mcg de budesonida equivale a dose liberada de 80 mcg.

Pacientes idosos não necessitam de ajuste de dose. A budesonida e o formoterol dihidratado são essencialmente metabolizados pelo fígado, é previsível que se verifique um aumento da exposição em pacientes com cirrose hepática grave.

Não engolir as cápsulas. Usar o pó da cápsula exclusivamente para inalação.

Retire a cápsula utilizando a tampa do frasco como mostra a figura 4, evitando assim o contato com as mãos. As cápsulas só devem ser retiradas do frasco imediatamente antes do uso, para não sofrerem ação da umidade das mãos ou do ambiente.

Modo de usar:

1. Retire a tampa do inalador.
2. Segure a base do inalador e, para abri-lo, levante o bocal na direção indicada pela seta existente na lateral do bocal.
3. Abra o frasco.
4. Retire a cápsula sem o contato das mãos, utilizando a tampa do frasco como mostra a figura.
5. Coloque a cápsula no compartimento interno, na base do inalador.

6. Feche o frasco e feche o inalador. É importante que a cápsula somente seja retirada do frasco imediatamente antes do uso do inalador.
 7. Pressione completamente o botão frontal do inalador para a perfuração da cápsula. Em seguida solte o botão.
 8. Solte o ar dos pulmões o máximo possível.
 9. Coloque o bocal do inalador na boca e feche os lábios ao redor dele. Incline levemente a cabeça para baixo (aproximadamente 45°). Inspire de maneira rápida e o mais profundamente possível. Você deverá ouvir um som de vibração, pois a cápsula gira no compartimento interno liberando o medicamento.
- Obs: Se não ouvir o ruído da cápsula girando, essa pode estar grudada; então, abra novamente o compartimento interno, desprendida a cápsula e repita o procedimento.
10. Segure a respiração contando mentalmente até 10 (aproximadamente 10 segundos); enquanto isso retire o inalador da boca. Em seguida respire normalmente. Abra o inalador e verifique se ainda há resíduo de pó na cápsula. Caso ainda reste pó, repita os procedimentos de 4 a 8.
 11. Após o uso, abra o inalador, remova e descarte a cápsula vazia. Feche o bocal e recoloca a tampa.

Figura 1

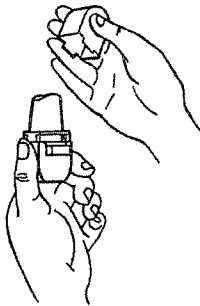


Figura 2



Figura 3

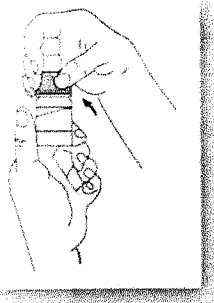


Figura 4

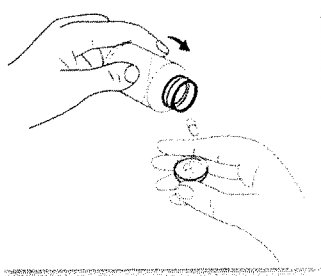


Figura 5

