

CONIMS - Consórcio Intermunicipal de Saúde

Nº de Processo
099 / 2018

Setor: Licitação

Modalidade: Pregão Eletrônico 083 / 2018.

Objeto: Formação do registro de preços para aquisição paralela de medicamentos - Farmácia Básica, Psicotrópicos

Emissão em ____ / ____ / ____

Conclusão em ____ / ____ / ____

Observações:

42 VOLUME XLII

PROCOLO Nº _____

DIA _____

HORA _____

ASSINATURA _____

Quedas

O tratamento com UNI-CARBAMAZ tem sido associado a ataxia, tontura, sonolência, hipotensão, estado confusional, sedação (ver "Reações adversas") o que pode levar a quedas, e consequentemente, fraturas ou outras lesões. Para pacientes com doenças, condições ou medicamento que possam exacerbar esses efeitos, a avaliação de risco de queda deve ser considerada de forma recorrente para pacientes com tratamento prolongado com UNI-CARBAMAZ.

Excipientes especiais

UNI-CARBAMAZ 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. UNI-CARBAMAZ 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 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 associadas ao uso de carbamazepina. Com base em dados de registro de gravidez na América do Norte, a taxa de malformações congênitas, definidas como uma anomalia 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 antiepiléptico (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 UNI-CARBAMAZ, a paciente engravidar ou tiver planos de engravidar, ou se a necessidade de se iniciar o tratamento com UNI-CARBAMAZ aparecer durante a gravidez, o benefício esperado do medicamento deverá ser cuidadosamente avaliado contra os possíveis riscos, particularmente nos três primeiros meses de gravidez.

Em mulheres com potencial de engravidar, UNI-CARBAMAZ deve, sempre que possível, ser prescrito em monoterapia, pois a incidência de anomalias 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 à 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 informados 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. UNI-CARBAMAZ 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 a carbamazepina administrada em gestantes e outros fármacos anticonvulsivantes de uso concomitante. Foram relatados alguns casos em recém-nascidos de vômito, diarreia e/ou desnutrição, associado ao uso de carbamazepina 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 192mg/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 UNI-CARBAMAZ 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.

012200
cg

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.

Homens e Mulheres com Potencial Reprodutivo

- Contraceção

Devido à indução de enzimas, UNI-CARBAMAZ 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 UNI-CARBAMAZ.

As mulheres em idade fértil devem usar métodos anticoncepcionais eficazes durante o tratamento com UNI-CARBAMAZ e durante 2 semanas após a última dose.

Este medicamento pertence à categoria D de risco de gravidez.

Inferilidade

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O citocromo P450A4 (CYP3A4) é a principal enzima catalisadora de formação do metabólito ativo carbamazepina-10,11-epóxido. A coadministração de inibidores de CYP3A4 pode resultar em um aumento de concentrações plasmáticas de carbamazepina, o que pode induzir reações adversas. A coadministração de indutores de CYP3A4 pode aumentar a proporção do metabolismo do UNI-CARBAMAZ, causando diminuição do 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 no 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 microsomal 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 microsomal humano pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de carbamazepina-10,11-epóxido.

Interações resultando em contraindicação

O uso de UNI-CARBAMAZ é contraindicado em combinação com inibidores da monoamino-oxidase (IMAOs). Antes da administração de UNI-CARBAMAZ, os IMAOs devem ser descontinuados por no mínimo 2 semanas ou, se a condição clínica permitir por um período maior (ver item "4. 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 UNI-CARBAMAZ 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, troleandromicina, 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 carbônicas: 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 UNI-CARBAMAZ 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 UNI-CARBAMAZ pode precisar de ajuste, quando houver administração concomitante com as seguintes substâncias:

Antiepilépticos: felbamato, metossuximida, oxcarbazepina, fenobarbital, fensuximida, fenitoína (para evitar 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 antiastmáticos: teofilina, aminofilina.

Fármacos dermatológicos: isotretinoína.

Outras interações: preparações herbais contendo erva de São João (*Hypericum perforatum*).

Efeito de UNI-CARBAMAZ 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.

012201
9

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.

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, etosuximida, felbamato, lamotrigina, eslicarbazepina, oxcarbazepina, primidona, tiagabina, topiramato, ácido valproico, zonisamida. Para evitar 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 e saquinavir).

Ansiolíticos: alprazolam, midazolam.

Fármacos broncodilatadores e antiasmáticos: teofilaína.

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.: prednisona, dexametasona).

Druga usada na disfunção erétil: tadalafila.

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 neurólépticos (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 UNI-CARBAMAZ 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 e 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.

Interferências com testes sorológicos

A carbamazepina pode resultar em concentrações falso positivas de perfenazina em análises por HPLC, devido à 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

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C). A suspensão oral deve ser protegida da luz, e os comprimidos devem ser protegidos da umidade.

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

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

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

Aspecto físico (suspensão oral): suspensão branca ou quase branca.

Aspecto físico (comprimido): comprimido branco a quase branco, circular, biconvexo e liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

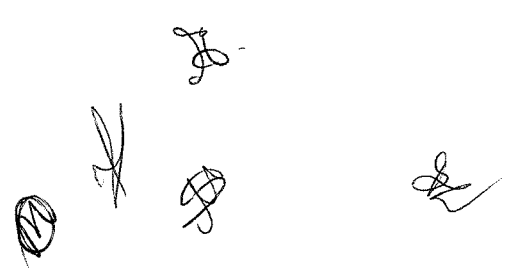
Método de administração

Os comprimidos e a suspensão oral (deve ser agitada vigorosamente antes do uso) podem ser tomados durante, após ou entre as refeições. Os comprimidos devem ser tomados 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 dificuldades na deglutição de comprimidos ou que necessitam de ajustes cuidadosos de dose.

Uma vez que determinadas doses de UNI-CARBAMAZ 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.

012202
eg



Para os pacientes que estejam passando de UNI-CARBAMAZ 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).

É importante tomar o medicamento regularmente. Se o paciente 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 da 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.

012203
09

Dosagem e administração

Epilepsia

Quando possível, UNI-CARBAMAZ 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 microgramas/litro) (ver item "5. Advertências e precauções").

Quando UNI-CARBAMAZ 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) (ver item "6. 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, UNI-CARBAMAZ deve ser administrado em combinação com fármacos sedativo-hipnóticos (por ex.: clometiazol, clordiazepóxido). Após o alívio da fase aguda, UNI-CARBAMAZ 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 1.200 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 = 2 x 1-2 medidas de suspensão oral)
- 6 a 10 anos de idade	400 a 600 mg por dia (= 20 - 30 mL = 2-3 x 2 medidas de suspensão oral)
- 11 a 15 anos de idade	600 a 1.000 mg por dia [= 30 - 50 mL = 3 x 2-3 medidas de suspensão oral (em caso de administração de 1.000 mg, aumente uma medida extra da 5 mL)]
- > 15 anos de idade	800 a 1.200 mg por dia (mesma dose de adultos)

Dose máxima recomendada

Até 6 anos de idade: 35 mg/kg/dia

6-15 anos de idade: 1.000 mg/dia

> 15 anos de idade: 1.200 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 UNI-CARBAMAZ deve ser selecionada com precaução em pacientes idosos.

Em pacientes idosos, é recomendada a dose inicial de 100 mg duas vezes por dia. A dose inicial de 100 mg duas vezes por dia deve ser lentamente aumentada diariamente até a obtenção do alívio da dor (normalmente de 200 mg 3 a 4 vezes por dia). A dose deve ser gradualmente reduzida para o nível de manutenção mais baixo possível. Dose máxima recomendada é de 1.200 mg/dia. Quando o alívio da dor for obtido, devem ser feitas tentativas para interromper o tratamento gradualmente, até que outro ataque ocorra.

M
R
S
K

O comprimido de UNI-CARBAMAZ não deve ser mastigado

012204
9

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Particularmente no início do tratamento com a carbamazepina, se a posologia inicial for elevada demais ou durante o tratamento de pacientes idosos, certos tipos de reações adversas ocorrem muito frequentemente ou frequentemente, como por ex.: reações adversas no SNC (vertigem, 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 do sistema de órgãos, as reações adversas estão classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa a medicamentos é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$).

Tabela 1 - Reações adversas

Distúrbios do sangue e do 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, pseudolinfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatosplenomegalia, teste da função hepática anormal e síndrome do desaparecimento do ducto biliar (destruição e desaparecimento dos ductos biliares intra-hepáticos), 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:	porfiria aguda (porfiria aguda intermitente e porfiria variegada), porfiria não aguda (porfiria cutânea tardia).
Distúrbios psiquiátricos	
Rara:	alucinações (visuais ou auditivas), depressão, agressão, agitação, inquietação, e estado de confusão.
Muito 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 movimentos 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.

012205
9

Distúrbios cardíacos	
Rara:	distúrbios de condução cardíaca.
Muito rara:	arritmia, bloqueio atrioventricular 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 e 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 colostática 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:	lúpus eritematoso sistêmico, prurido.
Muito rara:	Síndrome de Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica, reação de fotossensibilidade, eritema multiforme, eritema nodoso, distúrbio de pigmentação, púrpura, acne, hiperidrose, alopecia, hirsutismo.
Distúrbios musculoesqueléticos, tecidos conectivos e ósseos	
Rara:	fraqueza muscular.
Muito rara:	distúrbios do metabolismo ósseo (diminuição do cálcio plasmático e sanguíneo 25-hidroxi-colecalciferol), levando à osteomalácia/osteoporose, artralgia, mialgia, espasmos musculares.
Distúrbios renais e urinários	
Muito rara:	nefrite tubulointersticial, insuficiência renal, disfunção renal (por ex.: albuminúria, hematuria, 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 espermatozócito e/ou motilidade).
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Rara:	fadiga.
Investigações	
Muito comum:	aumento da gama-glutamil transferase (devido à indução de enzima hepática), geralmente não é clinicamente relevante.
Comum:	aumento da fosfatase alcalina do sangue.
Incomum:	aumento das transaminases.
Muito rara:	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 (ver item "5. 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 a carbamazepina 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)

Infeções 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 carbamazepina, tontura, sonolência, hipotensão, estado confusional, sedação) (ver item "9. Advertências e precauções")
Distúrbios do sistema nervoso Sedação, perda de memória.
Distúrbios gastrintestinais 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 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 geralmente envolvem os sistemas nervoso central, cardiovascular, respiratório e as reações adversas a medicamentos mencionadas no item "9. Reações adversas".

Sistema nervoso central: depressão do SNC; desorientação, nível reduzido de consciência sonolência, agitação, alucinação, coma, visão borrada, distúrbio da fala, disartria, nistagno, ataxia, discinesia, hiperreflexia inicial, hiperreflexia 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.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA

Registro MS – 1.0497.0172

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

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

012206
eg

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

Fabricado na unidade fabril:
Trecho 1, Conj. 11, lote 6/12
Polo de Desenvolvimento JK.
Brasília - DF - CEP: 72549-555
CNPJ 60.665.981/0007-03
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



012207
g

Handwritten marks and signatures at the bottom right of the page, including a circled '20', a signature, and several other scribbles.

012208
9

Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
17/10/2018	Gerado no momento do pedido de peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/10/2018	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/10/2018	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Comprimido 200 mg
18/04/2018	0304018/18-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/04/2018	0304018/18-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/04/2018	7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Suspensão oral 20 mg/mL
05/04/2018	0265492/18-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2018	0265492/18-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2018	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. AVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP VPS	Comprimido 200 mg Suspensão oral 20 mg/mL
12/09/2017	1944527/17-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/2017	1944527/17-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/2017	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE	VP VPS	Comprimido 200 mg Suspensão oral 20 mg/mL




012209
89

22/04/2015	0345133/15-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2015	0345133/15-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2015	MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. AVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP VPS	Solução oral 20 mg/mL
04/02/2015	0104834/15-1	10756 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula para adequação a intercambialidade.	04/02/2015	0104834/15-1	10756 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula para adequação a intercambialidade ^a 8.	04/02/2015	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO	VP VPS	Comprimido 200 mg e Suspensão oral 20 mg/mL
25/09/2014	0798667/14-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/09/2014	0798667/14-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/09/2014	Inclusão da versão inicial do comprimido 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP VPS	Comprimido 200 mg Suspensão oral 20 mg/mL
13/09/2013	0774207/13-0	10457 – SIMILAR –	13/09/2013	0774207/13-0	10457 –	13/09/2013	Versão inicial	VP	Suspensão oral

[Handwritten signatures and initials]

012210
09

		Inclusão Inicial de Texto de Bula -- RDC 60/12			SIMILAR -- Inclusão Inicial de Texto de Bula -- RDC 60/12		VPS	20 mg/mL
--	--	--	--	--	--	--	-----	----------

167

Detalhe do Produto: CEFALEXINA

Nome da Empresa Detentora do Registro	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A	CNPJ	17.159.229/0001-76	Autorização	1.00.370-7
Processo	25351.020858/0122	Categoria Regulatória		Data do registro	19/08/2002
Nome Comercial	CEFALEXINA	Registro	103700382	Vencimento do Registro	08/2022
Princípio Ativo	CEFALEXINA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	CEFALOSPORINAS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente	-	Bula Profissional	-

012211
99

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	500 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 8 <small>ATIVA</small>	1037003820011	COMPRIMIDO SIMPLES	19/08/2002	24meses
2	500 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 40 <small>ATIVA</small>	1037003820021	COMPRIMIDO SIMPLES	19/08/2002	24meses
3	500 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 400 <small>ATIVA</small>	1037003820038	COMPRIMIDO SIMPLES	19/08/2002	24meses
4	500 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 80 <small>ATIVA</small>	1037003820046	COMPRIMIDO SIMPLES	19/08/2002	24meses
5	500 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 200 <small>ATIVA</small>	1037003820054	COMPRIMIDO SIMPLES	19/08/2002	24meses



Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	500 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 500 <small>ATVA</small>	1037003820062	COMPRIMIDO SIMPLES	19/08/2002	24meses
Princípio Ativo	CEFALEXINA				
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 LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Hospitalar Institucional				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	500 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 10 <small>ATVA</small>	1037003820070	COMPRIMIDO SIMPLES	19/08/2002	24meses

Voltar

012212
9

134195

Detalhe do Produto: CINARIZINA

Nome da Empresa Detentora do Registro	RANBAXY FARMACÊUTICA LTDA	CNPJ	73.663.650/0001-90	Autorização	1.02.352-8
Processo	25351.013510/2003-49	Categoria Regulatória		Data do registro	10/12/2003
Nome Comercial	CINARIZINA	Registro	123520143	Vencimento do Registro	12/2018
Princípio Ativo	CINARIZINA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	VASODILATADORES			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

012215
08

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 10 <small>ATIVA</small>	1235201430011	COMPRIMIDO SIMPLES	10/12/2003	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	25 MG COM CT 3 BL AL PLAS TRANS X 10 <small>ATIVA</small>	1235201430021	COMPRIMIDO SIMPLES	10/12/2003	24meses
Princípio Ativo	CINARIZINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	STUGERON				
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"> SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD. - INDUSTRIAL AREA 3 A.B. ROAD, DEWAS, 455 001, MADHYA PRADESH - ÍNDIA 				
Via de Administração	ORAL 1				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 25 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	75 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 10 <small>ATIVA</small>	1235201430038	COMPRIMIDO SIMPLES	10/12/2003	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	75 MG COM CT 3 BL AL PLAS TRANS X 10 <small>ATIVA</small>	1235201430046	COMPRIMIDO SIMPLES	10/12/2003	24meses
Princípio Ativo	CINARIZINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	STUGERON				
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"> SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD. - INDUSTRIAL AREA 3 A.B. ROAD, DEWAS, 455 001, MADHYA PRADESH - ÍNDIA 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 25 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 MG COM CT BL AL PLAS INC X 100 (EMB HOSP) <small>CANCELADA OU CABUCA</small>	1235201430054	COMPRIMIDO SIMPLES	10/12/2003	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	75 MG COM CT BL AL PLAS INC X 100 (EMB HOSP) <small>CANCELADA OU CABUCA</small>	1235201430062	COMPRIMIDO SIMPLES	10/12/2003	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 500 <small>ATIVA</small>	1235201430070	COMPRIMIDO SIMPLES	10/12/2003	24meses

012216
cg

012217

eg

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 1000 ATIVA	1235201430089	COMPRIMIDO SIMPLES	10/12/2003	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	75 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 500 ATIVA	1235201430097	COMPRIMIDO SIMPLES	10/12/2003	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	75 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 1000 ATIVA	1235201430100	COMPRIMIDO SIMPLES	10/12/2003	24meses

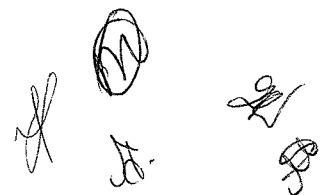


- 012218
cg

cinarizina

Comprimidos

25 mg & 75 mg

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

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cinarizina

Medicamento genérico – Lei nº 9.787 de 1999.

012219
eg

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES
cinarizina 25 mg e 75 mg: embalagens com 30 comprimidos

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 25 mg contém:

cinarizina.....25 mg
Excipientes.....q.s.p. 1 comprimido

Cada comprimido de 75 mg contém:

cinarizina.....75 mg
Excipientes.....q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: lactose, povidona, sacarose, amido, talco purificado e estearato de magnésio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

1.1. Distúrbios circulatórios cerebrais:

- Profilaxia e tratamento dos sintomas de espasmo vascular cerebral e arteriosclerose como tontura, zumbido no ouvido, cefaleia vascular, falta de sociabilidade e irritabilidade, fadiga, distúrbios do sono como despertar precoce, depressão de involução, perda de memória, falta de concentração, incontinência e outros distúrbios devidos à idade;
- Sequelas de traumas crânio-encefálico;
- Sequelas funcionais pós-apopléticas;
- Enxaqueca.

1.2. Distúrbios circulatórios periféricos:

- Profilaxia e tratamento dos sintomas que acompanham os distúrbios circulatórios periféricos (arteriosclerose, tromboangeite obliterante, moléstia de Raynaud, diabetes, acrocianose, etc), tais como: claudicação intermitente, distúrbios tróficos, pré-gangrena, úlceras varicosas, parestesia, câimbra noturna, extremidades frias.

1.3. Distúrbios do equilíbrio:

- Profilaxia e tratamento dos sintomas dos distúrbios do equilíbrio (arteriosclerose labiríntica, irritabilidade do labirinto, Síndrome de Menière), tais como vertigem, tontura, zumbido, nistagmo, náuseas e vômitos;
- Profilaxia dos distúrbios de movimento.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Distúrbios Circulatórios Centrais

O estudo conduzido por Lahitou confirmou a eficácia terapêutica de 150 mg de cinarizina em microcápsulas com ação prolongada administrada em dose única à noite em tratamento à longo prazo de sintomas clínicos e neurológicos de pacientes com insuficiência circulatória cerebral crônica. A cinarizina em microcápsulas com ação prolongada demonstrou ser eficaz e segura, além de produzir poucos efeitos colaterais em comparação com o placebo.

No estudo trabalhado por Ogueta, os resultados indicaram estatisticamente melhoria significativa com administração da cinarizina quando comparada ao placebo em dez parâmetros (interesse por contato social, tontura, vertigem, zumbido, mobilidade, sedação, dor de cabeça, marcha e postura e tremor). A avaliação clínica global confirmou estatisticamente melhoria significativa em pacientes que estavam tomando cinarizina (P = 0,012).

Os dados do estudo conduzido por Toledo comprovam que a cinarizina demonstrou ser eficaz em todos os cinco tipos de situação clínica em que foi testada, tanto nos casos em que os sintomas de circulação cerebral prejudicada eram

manifestações primárias como em complicações causadas por outras doenças. Vinte e três dos trinta pacientes mostraram melhoria clínica durante tratamento com cinarizina em comparação com quatro pacientes durante o tratamento com placebo.

O estudo de Staesen demonstrou que tanto a flunarizina quanto a cinarizina foram superiores ao placebo em relação a tonturas ($P < 0,05$ e $P < 0,01$, respectivamente).

Em estudo conduzido por Garam, onde a dose de 75 mg de cinarizina por dia foi comparada com 150 mg de ácido nicotínico, foi verificada uma melhoria nos sintomas de dor de cabeça (89% dos pacientes), tontura (88% dos pacientes), mudança de humor (73% dos pacientes) e zumbido (67% dos pacientes) para o grupo cinarizina, enquanto que para o grupo tratado com ácido nicotínico os sintomas melhoraram apenas em 15%, 13%, 0% e 33% respectivamente para os sintomas listados anteriormente.

O estudo de Tammaro, duplo-cego que considerou a diidroergotoxina como comparador concluiu que a cinarizina pode ser incluída entre as drogas com influência positiva no tratamento de sintomas de insuficiência cerebrovascular.

Sequelas funcionais pós-apopléticas.

O estudo realizado por Udvarhelyi demonstrou que os sintomas de características centrais melhoraram ou regrediram numa faixa entre 40 e 60%, o que pode ser considerado um resultado significativo. A melhoria mais significativa foi observada em sintomas de vertigem, vasculares, dor de cabeça, falta de concentração, tendência à depressão, falta de memória, falta de interesse e em confusão. A cinarizina reduziu consideravelmente o grau de deterioração da saúde mental ao mesmo tempo em que apresentou melhora na memória dos pacientes. Bons resultados foram registrados igualmente em vertigem e sintomas alérgicos. Quando comparado à vincamina, não foram observadas diferenças significativas entre os dois tratamentos de acordo com a escala de avaliação Reimann-Hunziker, apesar de os testes psicológicos demonstrarem a vincamina como mais eficaz. A tontura poderia ser moderada em tratamento com cinarizina para pacientes que sofrem de distúrbios vestibulares.

O estudo conduzido por Hutzel serviu para demonstrar que o efeito terapêutico de cinarizina foi claramente aparente, com 12 pacientes apresentando uma melhoria dos sintomas e classificando o tratamento como "Bom" e 4 pacientes classificando como "Moderado".

O estudo gerenciado por Hausman-Petrusewicz mostrou que a cinarizina foi eficaz no tratamento do stress pós-traumático. Resultados muito bons foram obtidos no tratamento da trombose recente e embolia das artérias cerebrais, além da arteriosclerose crônica cerebral.

Enxaqueca

Em estudo duplo-cego, randomizado e considerando o valproato de sódio como comparador, Togha não conseguiu demonstrar diferenças significantes entre a cinarizina e o valproato de sódio. Em ambos os grupos, o número de intensidade e da duração da crise foram significativamente reduzidos ($p < 0,05$). A única diferença significativa observada entre os grupos foi uma redução significativa demonstrada pela cinarizina na linha de base que foi verificada na 3ª e 4ª visitas do estudo. Dois pacientes descontinuaram o tratamento prematuramente no grupo cinarizina com significativo ganho de peso e três pacientes no grupo valproato de sódio com ganho significativo de peso e tremores graves.

Em estudo duplo-cego com a flunarizina como comparador, Drillisch mostrou que após três meses de tratamento, a frequência de crises de enxaqueca caiu de forma significativa, em 56% para cinarizina e 42% para flunarizina. A duração das crises também caiu significativamente (de 77% para cinarizina e 72% para flunarizina).

O estudo conduzido por Cerny considerou 2 comparadores, a flunarizina e a diidroergotamina. A eficácia foi medida pela cura (paciente livre da enxaqueca) e revelou que a cinarizina demonstrou equivalência à diidroergotamina, porém foi menos eficaz que a flunarizina.

Em estudo conduzido por Rossi, os resultados demonstraram que a cinarizina pode ser eficaz na profilaxia da enxaqueca.

Em outro estudo realizado por Togha, neste caso aberto e sem comparador, a cinarizina reduziu a frequência mensal de crises de enxaqueca após 14 semanas de tratamento. A redução percentual na frequência mensal de enxaqueca foi de 35% depois de duas semanas, 74% após 6 semanas, 74% após 10 semanas e 75% após 14 semanas de tratamento. A redução significativa na duração e gravidade da crise também foi observada. Nenhum evento adverso grave foi observado.

JS K (M) JJS

O estudo conduzido por Radovic demonstrou que depois de um mês de tratamento, 28 dos 30 pacientes tiveram uma diminuição na gravidade, frequência e duração das crises. Após 3 meses de tratamento, todos os pacientes foram tratados com sucesso com cinarizina 25 mg duas vezes ao dia.

Distúrbios Circulatorios Periféricos

Em estudo conduzido por Joos comparando a cinarizina ao placebo, os resultados mostraram uma melhora significativa nos pacientes do grupo cinarizina referente a reclamações em repouso, caminhadas à distância, dores musculares e extremidades frias ($P < 0,05$, teste de Wilcoxon signed-ranks para emparelhados em um braço). Esta melhora persistiu ou foi reforçada pelo período de 16 semanas de tratamento (mesmo ensaio – teste de Wilcoxon). Uma comparação entre os dois grupos (cinarizina e placebo) revelou diferenças significativas ($P < 0,05$, teste de Kolmogorov-Smirnov, um braço, teste de duas amostras), em favor do tratamento com cinarizina (melhora de reclamações em repouso após 4, 8 e 16 semanas, de câimbras musculares depois de 8 e 16 semanas e de extremidades frias após 8 semanas).

Em estudo realizado pela Janssen, pode-se verificar que a cinarizina aumentou o repouso e a taxa pós-isquêmica no aumento de pulsações (quociente de pulsações é o primeiro diferencial) e o fluxo sanguíneo (pletismometria de oclusão venosa) no polegar e nas pernas de pacientes com claudicação intermitente contra placebo ($P \leq 0,05$). A cinarizina também reforçou a capacidade de andar desses pacientes ($P = 0,0077$) enquanto que em pacientes tratados com placebo não foram observadas mudanças significativas.

Em estudo conduzido por Staesen, duplo-cego e randomizado que comparou a cinarizina com placebo e flunarizina, a cinarizina provou ser significativamente superior ao placebo em claudicação intermitente ($P < 0,05$), espasmos vasculares das extremidades ($P < 0,05$), câimbras musculares ($P < 0,01$) e extremidades frias ($P < 0,01$). Não foram observadas diferenças significativas entre flunarizina e cinarizina.

No estudo realizado por Thenot, a cinarizina demonstrou efeito significativo em relação à caminhada à distância e à morfo-oscilografia. Com relação a aspectos cerebrais, a melhor eficácia foi observada em vertigem, dor de cabeça e zumbido. Os autores concluíram que a cinarizina foi eficaz nas seguintes indicações: arterite de baixas extremidades, fenômeno de Raynaud, acrocianose e desordens cerebrovasculares.

Distúrbios do equilíbrio

Profilaxia e tratamento dos sintomas dos distúrbios do equilíbrio

Em estudo realizado por Philipszoon, em comparação com placebo, a cinarizina foi eficaz em aliviar sintomas de paciente com vertigem.

Em estudo conduzido por Mangabeira, em comparação com placebo, a cinarizina foi eficaz no tratamento periférico de doenças vasculares. Vertigem e zumbido no ouvido foram os sintomas que mais melhoraram com o tratamento.

Em estudo realizado por Castellini, em comparação com o placebo, a cinarizina teve ação eficaz na terapia de vertigem de origem periférica e apresentou tolerância geralmente satisfatória.

Em estudo conduzido por Stok, em comparação com o placebo, a vertigem melhorou em todos os pacientes tratados com cinarizina (desaparecimento completo em 9 pacientes e melhora nos outros 3), enquanto que houve melhora em apenas dois pacientes que receberam placebo. Zumbido no ouvido e hipoacusia melhoraram em 5 dos 12 pacientes tratados com cinarizina, enquanto que nenhum dos pacientes tratados com placebo apresentaram melhora nesses sintomas.

Uso na profilaxia do enjoo

No estudo conduzido por Hargreaves, em comparação com placebo, a cinarizina mostrou clara redução na incidência de enjoo entre um grupo de marinheiros inexperientes.

Em estudo realizado por Doweck, comparação com placebo, a cinarizina demonstrou ser eficaz na prevenção do enjoo em mar agitado. Nenhum efeito significativo foi encontrado para 25 mg de cinarizina.

Em estudo conduzido por Macnair, a cinarizina mostrou-se eficaz na profilaxia contra enjoo em carro em crianças, com níveis baixos de eventos adversos.

Referências

1. Sweetman S., editor. Martindale's The Complete Drug Reference. Available at <http://www.medicinescomplete.com/mc/>. Accessed at 20 May 2009.
2. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. Company Core Data Sheet STUGERON - cinnarizine. Date of Report: March 2009.
3. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. Periodic Safety Update Report for Cinnarizine. Date of Report: 13 Dec 2009.



4. LMD47947 - Lahitou RE Cinarizina 150 mg en microcapsulas de accion prolongada en el tratamiento de La insuficiencia cerebrovascular cronica. October 1985.
5. LMD11129 - Ogueta AP, Kabanchik M, Passanante D. Uso de la cinarizina (R516*) en pacientes com sintomas de insuficiencia cerebro-vascular. Estudo clinico a doble-ciego en 50 patients. April 1976.
6. LMD5792 - Toledo JB, Pisa H, Marchese M Clinical evaluation of cinnarizine in patients with cerebral circulatory deficiency. *Arzneimittel-Forschung* 22 (2), p. 448-451, 1972.
7. LMD11515 - Staessen AJ Treatment of circulatory disturbances with flunarizine and cinnarizine. A multicentre, double-blind and placebo-controlled evaluation. *Vasa* 6 (1), p.59-71, 1977.
8. LMD17714 - Garam T, Szollosy Gy, Wesel K, Clinical trial with Stugeron in cerebral circulatory disorders. June 1979.
9. LMD9809 - Tammaro AE, Annoni F, Bertelletti D Il trattamento sintomatologico dell'insufficienza cerebrovascolare. Valutazione comparativa della cinnarizina. May 1975.
10. LMD10347 - Udvarhelyi A Clinical evaluation of Stugeron Richter in internal diseases. *Therapia Hungarica* 23(3), p. 116-120, 1975.
11. LMD16215 - Udvarhelyi A. Comparative study of the effect of devincan and Stugeron in patients suffering from cerebrovascular diseases treated at medical departments. *Therapia Hungarica* 26(1), p. 29-32, 1978.
12. LMD2601 - Hutzet H Zur therapie bei folgezustaenden zerebraler mangeldurchblutung. *Aertzliche Praxis* 20 (13), p.553-554, 1968.
13. LMD4725 - Hausman-Petrusewicz I. Clinical Report. Neurologic Clinic of Medical Academy, Warsaw, Lindleya 4, November 1970.
14. LMD235905 - Togha M, Rahmat M, Nilavari K et al. Cinnarizine in refractory migraine prophylaxis: efficacy, and tolerability. A comparison with sodium valproate. *Headache* 47 (5), p. 792, 2007.
15. LMD20237 - Drillisch C, Girke W. Ergebnisse der behandlung von migraene-patienten mit cinnarizin und flunarizin. *Die Medizinische Welt*;31(51-52), p.1870-1872, 1980.
16. LMD64193 - Cerny R, Krejcova H, Bojar M. Effects of treatment with ergolides and calcium antagonists in patients with migraine. Proceedings of the 5th European Workshop On Clinical Neuropharmacology, Bratislava, Czechoslovakia, July 6-8, 1987. *New Trends In Clinical Neuropharmacology*, eds. D. Bartko et al, John Libbey & Co. Ltd., p.224-225, 1988.
17. LMD192949 - Rossi P, Fiermonte G, Pierelli F. Cinnarizine in migraine prophylaxis: efficacy, tolerability and predictive factors for therapeutic responsiveness. An open-label pilot trial. *Functional Neurology* 18(3), p.155-159, 2003.
18. LMD217993 - Togha M, Ashrafian H, Tajik P. Open-label trial of cinnarizine in migraine prophylaxis. *Headache* 46 (3), p. 498-502, 2006.
19. LMD21591 - Radovic A, Bogdanovic V, Petrovic S, et al.Cinnarizine in the treatment of migraine: a rheoencephalographic study The Royal Society of Medicine, International Congress And Symposium Series No. 33, p. 49-56, 1980.
20. LMD10349 - Joos F, Rocher A, Basyn M, et al. Cinnarizine (Stugeron forte) in the treatment of atherosclerosis of the legs. A double-blind placebo-controlled trial in patients with complaints at rest. October 1975.
21. LMD5047 - Janssen Pharmaceutica. Peripheral vascular effects of cinnarizine versus placebo in patients with intermittent claudication. Double-blind crossover study with plethysmometric assessment of pulsations, venous occlusion plethysmography and measured walking capacity. *Clinical Research Report On Cinnarizine No-7*, May 1971.
22. LMD11515 - Staessen AJ. Treatment of circulatory disturbances with flunarizine and cinnarizine.A multicentre, double-blind and placebo-controlled evaluation. *Vasa* 6 (1), p.59-71, 1977.
23. LMD11130 - Thenot A. Expertise clinique des gelules de stugeron. November 1975.
24. LMD2554 - Philipszoon AJ. Influence of cinnarizine on the labyrinth and on vertigo. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 3 (2), p.184-190, 1962.
25. LMD2610 - Mangabeira Albernaz PL, Gananca MM, Menon AD. O tratamento dos problemas de equilibrio e audiçao com a cinnarizina (R00516). *O Hospital* 74 (3), p. 787-791, 1968.
26. LMD2627 - Castellini V. Esperienze cliniche ed elettronistagmografiche su un nuovo farmaco contenente cinnarizina nel trattamento delle vertigini. *Bollettino delle Malattie dell'Orecchio, della Gola, del Naso* 87, p. 107-131, 1969.
27. LMD8305 – Stok. Estudio a doble-ciego de la influencia de cinnarizina R516 en pacientes con transtornos Del equilibrio. *Clinical Study Report*, 1974.
28. LMD20513 - Hargreaves J. A double-blind placebo controlled study of cinnarizine in the prophylaxis of seasickness. *The Practitioner* 224, p.547-550, 1980.
29. LMD104704 - Doweck I, Gordon CR, Spitzer O, et al. Effect of cinnarizine in the prevention of seasickness *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 65, p.606-609, 1994.
30. LMD34992 – Macnair AL. Cinnarizine in the prophylaxis of car sickness in children *Current Medical Research and Opinion* 8(7), p.451-455, 1983.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de Ação

A cinarizina inibe contrações das células musculares lisas da vasculatura através do bloqueio dos canais de cálcio. Além deste antagonismo direto ao cálcio, a cinarizina diminui a atividade contrátil das substâncias vasoativas, como a norepinefrina e a serotonina, através do bloqueio do receptor dos canais de cálcio. O bloqueio do influxo celular de cálcio é tecido-seletivo e resulta em propriedades antivasoconstritoras sem efeito na pressão sanguínea e frequência cardíaca.

A cinarizina pode, adicionalmente, melhorar a microcirculação deficiente através do aumento da deformabilidade dos eritrócitos e diminuição da viscosidade sanguínea. A resistência celular à hipóxia aumenta.

A cinarizina inibe a estimulação do sistema vestibular, resultando em supressão do nistagmo e outros distúrbios autonômicos. Episódios agudos de vertigem podem ser prevenidos ou reduzidos pela cinarizina.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Os níveis de pico plasmático de cinarizina são obtidos entre 1 a 3 horas após a ingestão.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas da cinarizina é de 91%.

Metabolismo

A cinarizina é extensivamente metabolizada principalmente via CYP2D6.

Eliminação

A meia-vida de eliminação da cinarizina está na faixa entre 4 e 24 horas.

A eliminação de seus metabólitos é cerca de 1/3 na urina e 2/3 nas fezes.

Fertilidade, mutagenicidade e carcinogenicidade

Em estudos de reprodução no rato, coelho e cão, não houve efeito na fertilidade e nem teratogenicidade. Em doses muito altas (80 a 320 mg/kg, cerca de 18-72 vezes a dose máxima recomendada em seres humanos) no rato, a toxicidade materna resultou em redução do tamanho da ninhada, aumento da porcentagem de reabsorções e diminuição do peso fetal ao nascer.

O estudo de mutagenicidade in vitro com *Salmonella typhimurium* indicou que o composto precursor não é mutagênico até 10 µmol/placa. No entanto, depois de reagir com nitrito e formar o produto da nitrosação, foi observada atividade mutagênica fraca. A carcinogenicidade não foi avaliada de forma específica. Entretanto, alterações pré-neoplásicas não foram evidentes durante a administração oral crônica por 18 meses em ratos, até uma dose de aproximadamente 72 vezes o nível da dose máxima em seres humanos.

Os valores de DL50 com dose única em vários modelos animais mostram uma grande margem de segurança em mg/kg em comparação com a dose máxima recomendada em humanos (MRHD) de 225 mg/dia ou 4,5 mg/kg com base em uma pessoa de 50 kg. Os valores de DL50 foram >1000 mg/kg no camundongo após administrações orais, subcutâneas e intraperitoneais. Da mesma forma, os valores de DL50 no rato e no cão foram >640 mg/kg e >160 mg/kg, respectivamente, para as três vias de administração. A DL50 após administração intravenosa no camundongo e no rato foi de 22 mg/kg e 24 mg/kg, respectivamente. A DL50 na cobaia foi >40 mg/kg após administração oral e subcutânea. Os resultados de toxicidade aguda subcutânea, intraperitoneal e oral no camundongo e no rato com sal diidrocloreto foram semelhantes aos resultados do composto original.

Os estudos de toxicidade com dose repetida oral (administrada na dieta) no rato mostraram alguma diminuição no consumo de alimentos e alterações na química do soro (diminuição do fósforo inorgânico, aumento da relação cálcio/fósforo), peso do órgão (diminuição do baço e coração, aumento de fígado, rim e cérebro) e histopatologia (degeneração centrilobular crônica e modificações pancreáticas). Essas observações ocorreram geralmente no grupo de dose alta (320 mg/kg ou cerca de 72 x MRHD) e foram mais pronunciadas após 18 meses de tratamento. Após 3 ou 12 meses de administração oral no cão, todas as observações foram semelhantes aos controles, exceto por alguma diminuição no peso corporal (após 3 meses a 80 mg/kg ou cerca de 18 x MRHD) ou alguns achados histopatológicos limitados (vacuolação nuclear focal e satelitose no SNC, aspecto hidrópico no fígado, modificações pancreáticas, depleção linfóide, inibição da espermatogênese e atrofia do trato genital feminino) após 12 meses com alta dose de 20 mg/kg (~ 5 x MRHD).



4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a cinarizina.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A cinarizina como os outros anti-histamínicos, pode causar desconforto gástrico. A administração do medicamento após as refeições pode diminuir a irritação gástrica.

Em pacientes com Doença de Parkinson, cinarizina deve ser administrada apenas se os benefícios forem superiores aos possíveis riscos de agravamento da doença.

A cinarizina pode causar sonolência, especialmente no início do tratamento. Portanto, deve-se tomar cuidado com o uso concomitante de álcool, depressores do Sistema Nervoso Central (SNC) ou antidepressivos tricíclicos.

Uso durante a gravidez (Categoria C) e lactação

Como ocorre com todas as drogas, embora não se tenha mostrado efeitos teratogênicos em estudos animais, só se recomenda o uso de cinarizina durante a gravidez se os benefícios terapêuticos justificarem os potenciais riscos sobre o feto.

Não há dados sobre a excreção do cinarizina no leite humano. Assim, a lactação é desaconselhável em usuárias de cinarizina.

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas

Como pode ocorrer sonolência, especialmente no início do tratamento, cuidados devem ser tomados ao dirigir veículos ou operar máquinas.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Álcool, depressores do SNC e antidepressivos tricíclicos

Os efeitos sedativos de cinarizina ou do álcool, depressores do SNC ou antidepressivos tricíclicos podem ser potencializados quando usados concomitantemente.

Interferência diagnóstica

Devido ao seu efeito anti-histamínico, cinarizina pode impedir reações positivas aos indicadores de reatividade dérmica se utilizado por até quatro dias antes do teste cutâneo.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Você deve conservar este medicamento em temperatura abaixo de 25°C, protegido da luz e umidade.

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

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

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

Aspecto Físico

Os comprimidos de 25 mg são brancos, redondos, biconvexos e com uma linha de quebra em uma das faces.

Os comprimidos de 75 mg são brancos, redondos, superfície plana, com as bordas chanfradas e com uma linha de quebra em uma das faces.

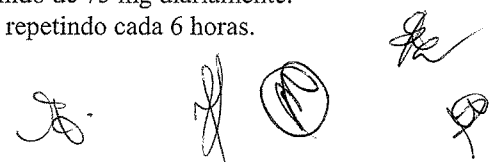
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A cinarizina deve ser tomada por via oral.

- **Distúrbios circulatórios cerebrais:** 1 comprimido de 25 mg 3 vezes ao dia, ou 1 comprimido de 75 mg diariamente.
- **Distúrbios circulatórios periféricos:** 2 a 3 comprimidos de 25 mg 3 vezes ao dia, ou 2 a 3 comprimidos de 75 mg ao dia.
- **Distúrbios do equilíbrio:** 1 comprimido de 25 mg 3 vezes ao dia, ou 1 comprimido de 75 mg diariamente.
- **Distúrbios do movimento:** 1 comprimido de 25 mg meia hora antes de viajar e repetindo cada 6 horas.



A dose máxima recomendada não deve exceder 225 mg. Como o efeito de cinarizina sobre vertigens é dose dependente, a dose deve ser aumentada progressivamente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Neste item de bula são apresentadas as reações adversas. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso da cinarizina, com base na avaliação abrangente da informação disponível dos eventos adversos. Uma relação causal com a cinarizina não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além do mais, como os estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um fármaco não podem ser comparadas diretamente com as taxas nos estudos clínicos de outro fármaco e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de estudos clínicos

Reações adversas reportadas com incidência $\geq 1\%$ em estudos duplo-cego e placebo-controlado

A segurança de cinarizina (30-225 mg/dia) foi avaliada em 740 indivíduos (dos quais 372 receberam tratamento com cinarizina e 368 receberam placebo) os quais participaram de 7 estudos controlados por placebo e duplo-cegos: 3 estudos em pacientes com doenças circulatórias periféricas, 1 com doenças circulatórias cerebrais, 2 com vertigem e 1 com enjoo.

As reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com cinarizina em estudos clínicos duplo-cegos estão demonstradas na Tabela 1.

Tabela 1. Reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com cinarizina em 7 estudos clínicos controlados por placebo e duplo-cegos de cinarizina.

Sistemas / Órgãos Termo preferido	cinarizina (n=372) %	Placebo (n=368) %
Doenças do Sistema Nervoso		
Sonolência	8,3	4,6

Reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos – Dados de estudos comparadores e abertos.

Seis estudos comparadores e treze estudos abertos foram selecionados para determinar a incidência de reações adversas. Nesses 19 estudos, 668 indivíduos foram tratados com doses na faixa entre 50 e 225 mg/dia de cinarizina, no tratamento de doenças circulatórias periféricas, doenças circulatórias cerebrais e vertigem.

As reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com cinarizina em estudos clínicos comparadores e abertos estão demonstradas na Tabela 2.

Tabela 2. Reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com cinarizina em 6 estudos clínicos comparadores e 13 abertos de cinarizina.

Sistemas / Órgãos Termo preferido	cinarizina (n=668) %
Doenças Gastrointestinais	
Náuseas	1,5
Investigações	
Aumento de Peso	2,1

Reações adversas relatadas por $< 1\%$ dos indivíduos – Dados de estudos com placebo, comparadores e abertos

As reações adversas adicionais que ocorreram em $< 1\%$ dos indivíduos tratados com cinarizina provenientes de dados listados nas duas tabelas acima estão demonstradas na Tabela 3.

Tabela 3. Reações adversas relatadas por <1% dos indivíduos tratados com cinarizina em estudos clínicos com placebo, comparadores ou abertos.

Distúrbios do Sistema Nervoso Hipersonia Letargia
Distúrbios Gastrointestinais Desconforto estomacal Vômito Dor abdominal superior Dispepsia
Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo Hiperidrose
Distúrbios Gerais e Condições do Local de Administração Fadiga

Dados pós-comercialização

Os primeiros eventos adversos que foram identificados como reações adversas durante a experiência pós-comercialização com cinarizina estão listados a seguir. A revisão pós-comercialização baseou-se na verificação de todos os casos onde houve o uso de cinarizina. As frequências são apresentadas de acordo com a seguinte convenção:

- Muito comum: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
- Comum: $\geq 1/100$ e $< 1/10$ ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)
- Incomum: $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$)
- Raro: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$ ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$)
- Muito raro: $< 1/10.000$, incluindo relatos isolados ($< 0,01\%$)
- Desconhecido: Não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis

Table 4. Reações adversas identificadas durante a experiência de pós-comercialização com cinarizina por categoria de frequência.

Classe de Sistema / Órgão	Frequência estimada a partir de taxas de relato espontâneas
Período preferido	
Distúrbios do Sistema Nervoso	
Discinesia	Muito raro
Distúrbio extrapiramidal	Muito raro
Parkinsonismo	Muito raro
Tremor	Muito raro
Distúrbios hepatobiliares	
Icterícia colestática	Muito raro
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo	
Queratose liquenoide	Muito raro
Líquen plano	Muito raro
Lupus eritematoso cutâneo subagudo	Muito raro
Distúrbios musculoesqueléticos, tecido conjuntivo e ósseos	
Rigidez muscular	Muito raro

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

Superdose aguda de cinarizina foi relatada com doses na faixa de 90 a 2.250 mg. Os sinais e sintomas relacionados à superdose de cinarizina mais comumente relatados incluem: alterações do nível de consciência desde sonolência até estupor e coma, vômito, sintomas extrapiramidais e hipotonia. Em um pequeno número de crianças pequenas ocorreram convulsões. As consequências clínicas não foram graves na maioria dos casos, mas óbitos foram relatados após superdoses envolvendo cinarizina isoladamente ou associada a outras drogas.

Tratamento

Não há antídoto específico. Em caso de superdose, o tratamento é sintomático e de suporte. É aconselhável entrar em contato com um centro de controle de intoxicação para obter as últimas recomendações para o gerenciamento de uma sobredosagem.

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

III) DIZERES LEGAIS

Reg. MS.: 1.2352.0143
Farm. Resp.: Adriana M. C. Cardoso
CRF - RJ N° 6750
Fabricado por: Sun Pharmaceutical Ind. Ltd.
Industrial Area 3 A.B. Road,
Dewas – 455001
Madhya Pradesh, Índia
Importado e Registrado por: Ranbaxy Farmacêutica Ltda.
Av. Eugênio Borges, 1.060,
Arsenal – São Gonçalo – RJ
CEP: 24751-000
CNPJ: 73.663.650/0001-90
Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 704 7222

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



CIN_VPROF_04
12/2017

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

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/07/2013	0599766/13-6	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Envio inicial do texto de bula de acordo com a bula do medicamento referência publicado no bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 75 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30
29/10/2015	0907602/13-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 75 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30
27/01/2016	1205097/16-1	1418 GENEERICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 75 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30
09/08/2017	1667211/17-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 75 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30
27/02/2018	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP COMPOSIÇÃO 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE	VP/VPS	25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 75 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30



012228

237

012230

29

Detalhe do Produto: cloridrato de donepezila

Nome da Empresa	RANBAXY FARMACÊUTICA LTDA	CNPJ	73.663.650/0001-90	Autorização	1.02.352-8
Processo	25351.457252/2007-32	Categoria Regulatória		Data do registro	27/10/2008
Nome Comercial	cloridrato de donepezila	Registro	123520208	Vencimento do Registro	10/2023
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE DONEPEZILA, DONEPEZILA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	OUTROS PRODUTOS QUE ATUAM SOBRE O SISTEMA NERVOSO			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	10 MG COM REV BL AL PLAS TRANS X 7 <small>ATIVA</small>	1235202080014	COMPRIMIDO REVESTIDO	27/10/2008	24meses
2	10 MG COM REV BL AL PLAS TRANS X 10 <small>ATIVA</small>	1235202080022	COMPRIMIDO REVESTIDO	27/10/2008	24meses
3	10 MG COM REV BL AL PLAS TRANS X 14 <small>ATIVA</small>	1235202080030	COMPRIMIDO REVESTIDO	27/10/2008	24meses
4	10 MG COM REV BL AL PLAS TRANS X 20 <small>ATIVA</small>	1235202080049	COMPRIMIDO REVESTIDO	27/10/2008	24meses
5	10 MG COM REV BL AL PLAS TRANS X 28 <small>ATIVA</small>	1235202080057	COMPRIMIDO REVESTIDO	27/10/2008	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

				Publicação	
6	10 MG COM REV BL AL PLAS TRANS X 30 <small>ATIVA</small>	1235202080065	COMPRIMIDO REVESTIDO	27/10/2008	24meses
Princípio Ativo	DONEPEZILA				
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"> SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED. - VILLAGE GANGUWALA, PAONTA SAHIB, DISTRICT SIMOUR, HIMACHAL PRADESH 173025 - ÍNDIA 				
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 com retenção de receita				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	10 MG COM REV BL AL PLAS TRANS X 50 <small>ATIVA</small>	1235202080073	COMPRIMIDO REVESTIDO	27/10/2008	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	10 MG COM REV BL AL PLAS TRANS X 60 <small>ATIVA</small>	1235202080081	COMPRIMIDO REVESTIDO	27/10/2008	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	5 MG COM REV BL AL PLAS TRANS X 10 <small>ATIVA</small>	1235202080091	COMPRIMIDO REVESTIDO	27/10/2008	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	5 MG COM REV BL AL AL X 10 <small>ATIVA</small>	1235202080103	COMPRIMIDO REVESTIDO	27/10/2008	24meses

01223
29

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	10 MG COM REV BL AL AL X 10 <small>ATIVA</small>	1235202080111	COMPRIMIDO REVESTIDO	27/10/2008	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	10 MG COM REV BL AL AL X 30 <small>ATIVA</small>	1235202080121	COMPRIMIDO REVESTIDO	27/10/2008	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
13	5 MG COM REV BL AL PLAS TRANS X 30 <small>ATIVA</small>	1235202080138	COMPRIMIDO REVESTIDO	27/10/2008	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
14	5 MG COM REV BL AL AL X 30 <small>ATIVA</small>	1235202080146	COMPRIMIDO REVESTIDO	27/10/2008	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
15	5 MG COM REV BL AL PLAS TRANS X 60 <small>ATIVA</small>	1235202080154	COMPRIMIDO REVESTIDO	27/10/2008	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
16	5 MG COM REV BL AL AL X 60 <small>ATIVA</small>	1235202080162	COMPRIMIDO REVESTIDO	27/10/2008	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
17	10 MG COM REV BL AL AL X 60 <small>ATIVA</small>	1235202080170	COMPRIMIDO REVESTIDO	27/10/2008	24meses

Voltar

012232
eg

cloridrato de donepezila
comprimidos revestidos
5 mg & 10 mg

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de donepezila

Medicamento genérico – Lei nº 9.787 de 1999.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

cloridrato de donepezila 5 mg e 10 mg – embalagens com 30 comprimidos revestidos

USO ORAL USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 5 mg contém:

cloridrato de donepezila.....5 mg
(equivalente a 4,56 mg de donepezila)

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

Excipientes: lactose, amido de milho, celulose microcristalina, hiprolose, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, água purificada e componentes do Opadry amarelo (hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, talco e óxido de ferro amarelo).

Cada comprimido revestido de 10 mg contém:

cloridrato de donepezila.....10 mg
(equivalente a 9,12 mg de donepezila)

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

Excipientes: lactose, amido de milho, celulose microcristalina, hiprolose, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, água purificada e componentes do Opadry amarelo (hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, talco e óxido de ferro amarelo).

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O cloridrato de donepezila é indicado para o tratamento sintomático da demência de Alzheimer de intensidade leve, moderadamente grave e grave. O diagnóstico da demência de Alzheimer deve ser realizado de acordo com os critérios científicos aceitos, como DSM IV, ICD10.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Doença de Alzheimer Leve a Moderadamente Grave ^{1, 2, 3, 4, 5}

Em pacientes com demência de Alzheimer participantes de estudos clínicos, a administração de doses únicas diárias de 5 mg ou 10 mg de cloridrato de donepezila provocou a inibição no estado de equilíbrio da atividade da atividade da acetilcolinesterase (medida nas membranas dos eritrócitos) de 63,6% e 77,3%, respectivamente. Demonstrou-se que a inibição da acetilcolinesterase (AChE) em eritrócitos pela donepezila está correlacionada a alterações da ADAS-Cog, uma escala sensível que avalia alguns aspectos da cognição. O potencial da donepezila de alterar o curso da neuropatologia subjacente ainda não foi estudado.

Nos estudos clínicos com pacientes com doença de Alzheimer de grau leve a moderado, foi realizada uma análise ao final de 6 meses de tratamento com o cloridrato de donepezila usando uma combinação de três critérios de eficácia: a ADAS-Cog, a CIBIC-plus (sigla em inglês para Impressão da Alteração com Base na Entrevista com o Médico com Informação dos Dados pelo Cuidador - medida de desempenho global) e as Atividades Combinadas dos Domínios de Atividades Diárias da Escala de Graduação da Demência Clínica - CDR (medida da capacidade de relacionamento na comunidade e em casa, *hobbies* e cuidado pessoal).

Os pacientes que atenderam aos critérios apresentados a seguir foram considerados respondedores ao tratamento.

Resposta = Melhora da ADAS-Cog de, no mínimo, 4 pontos.

Ausência de piora da CIBIC-plus.

Ausência de piora das Atividades Combinadas dos Domínios de Atividades Diárias da CDR.

	% de Resposta
--	---------------

[Handwritten signatures and initials]

Grupo de tratamento	População ITT n=365	População de Avaliação n=352
Grupo Placebo	10%	10%
Grupo donepezila 5 mg	18%*	18%*
Grupo donepezila 10 mg	21%*	22%**

*p<0,05; **p<0,01

O cloridrato de donepezila promoveu aumento dose-dependente estatisticamente significativo da porcentagem de pacientes considerados respondedores ao tratamento. As porcentagens de pacientes randomizados que completaram o estudo foram: Placebo 80%, 5 mg/dia 85% e 10 mg/dia 68%.

Tanto os pacientes designados para o grupo placebo como os para o grupo cloridrato de donepezila apresentaram uma ampla gama de respostas, mas os grupos com tratamento ativo apresentaram maior probabilidade de apresentar melhoras significativas.

Quanto à distribuição de frequência de pontuações CIBIC-plus atingidas pelos pacientes designados para cada um dos três grupos de tratamento que completaram 24 semanas de tratamento, as diferenças médias entre o medicamento e o placebo nesses grupos de pacientes foram de 0,35 unidades e 0,39 unidades para 5 mg/dia e 10 mg/dia de cloridrato de donepezila, respectivamente. As diferenças foram estatisticamente significativas. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois tratamentos ativos.

Doença de Alzheimer Grave ^{6,7}

Estudo sueco de 6 meses

A eficácia do cloridrato de donepezila no tratamento da doença de Alzheimer grave é demonstrada pelos resultados de um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo conduzido na Suécia (estudo de 6 meses) em pacientes com doença de Alzheimer provável ou possível, diagnosticada pelos critérios NINCDS-ADRDA e DSM-IV, MMSE: variação de 1-10. Duzentos e quarenta e oito (248) pacientes com doença de Alzheimer grave foram randomizados para cloridrato de donepezila ou placebo. Para os pacientes randomizados para cloridrato de donepezila, o tratamento foi iniciado com 5 mg uma vez ao dia durante 28 dias e depois houve aumento para 10 mg uma vez ao dia. No final do período de tratamento de 6 meses, 90,5% dos pacientes tratados com cloridrato de donepezila estavam recebendo a dose de 10 mg. A idade média dos pacientes era de 84,9 anos, com uma variação de 59 a 99. Aproximadamente 77% dos pacientes eram mulheres e 23% eram homens. Quase todos os pacientes eram caucasianos. A doença de Alzheimer provável foi diagnosticada na maioria dos pacientes (83,6% dos pacientes tratados com cloridrato de donepezila e 84,2% dos pacientes tratados com placebo).

Efeitos sobre a SIB (sigla em inglês para Bateria de Piora da Severidade):

Após 6 meses de tratamento, a média de diferença na mudança dos escores da escala SIB para os pacientes tratados com cloridrato de donepezila comparada ao placebo foi de 5,9 unidades. O tratamento com cloridrato de donepezila foi, do ponto de vista estatístico, significativamente superior ao placebo.

Efeitos sobre o ADCS-ADL-grave:

Após 6 meses de tratamento, a diferença média nas classificações de alteração de ADCS-ADL-grave para pacientes tratados com cloridrato de donepezila, em comparação aos pacientes tratados com placebo, foi de 1,8 unidades. O tratamento com cloridrato de donepezila foi, do ponto de vista estatístico, significativamente superior ao placebo.

Estudo Japonês de 24 semanas

Em estudo de 24 semanas de duração, conduzido no Japão, 325 pacientes com doença de Alzheimer grave foram randomizados para doses de 5mg/dia ou 10 mg/dia de cloridrato de donepezila administradas uma vez ao dia, ou placebo. 248 pacientes completaram o estudo com proporções similares de pacientes completando o estudo em cada grupo de tratamento. A medida de eficácia primária do estudo foi avaliada pela SIB e CIBIC-plus.

Após 24 semanas de tratamento, diferenças estatisticamente significativas no tratamento foram observadas entre as doses de 10 mg/dia de cloridrato de donepezila e placebo tanto no SIB quanto no CIBIC-plus. A dose de 5 mg/dia de cloridrato de donepezila demonstrou superioridade estatisticamente significativa em relação ao placebo na SIB, mas não na CIBIC-plus.

Estudo multicêntrico em vários países em pacientes com doença de Alzheimer grave

Um estudo multinacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, grupo-paralelo, de 24 semanas com pacientes com doença de Alzheimer grave também foi conduzido. Um total de 343 indivíduos foi randomizado, 176 com cloridrato de donepezila e 167 com placebo. Os pacientes receberam 5 mg/dia de donepezila

(de liberação imediata) nas primeiras 6 semanas, seguida de 10 mg/dia de cloridrato de donepezila no restante da fase duplo-cega do estudo.

O cloridrato de donepezila foi do ponto de vista estatístico significativamente superior ao placebo na pontuação SIB no parâmetro para ambas as populações do ITT LOCF (diferença média do LS de 5,32 pontos; P=0,0001). No CIBIC-plus, a diferença favoreceu o tratamento com cloridrato de donepezila, mas não atingiu significância estatística (P=0,0905). Entretanto, após a queda do ponto 7 da escala para o ponto 3 (melhora, nenhuma mudança ou piora), houve diferenças estatisticamente significativas favorecendo o grupo de cloridrato de donepezila em relação ao grupo placebo para ambas as população do ITT LOCF (P=0,0156).

Referências Bibliográficas

1. Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, et al. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15 week, double-blind, placebo-controlled study. Donepezil Study Group. Arch Intern Med 1998 May 11; 158(9): 1021-31.
2. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, et al. A 24 week, double-blind, placebo controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. Neurology 1998; 50(1):136-45.
3. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. Amer J Psychiatr 1984; 141:1356-64.
4. Joffres C, Graham J, Rockwood K. Qualitative analysis of the clinical interview based impression of change (Plus): methodological issues and implications for clinical research. Int Psychogeriatr. 2000; 12:403-13.
5. Morris J. The clinical dementia rating (CDR): Current version and scoring rules. Neurology 1993; 43:2412-14.
6. Winblad B, Kilander L, Eriksson S, et al. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. Lancet 2006; 367:1057-65.
7. Black SE, Doody R, Li H, et al. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer's disease. Neurology 2007; 69:459-69.
8. Homma A, Imai Y, Tago H, et al. Donepezil treatment of patients with severe Alzheimer's disease in a Japanese population: results from a 24-week, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Dement Geriatr Cogn Disord 2008;25:399-407.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O cloridrato de donepezila é um inibidor seletivo reversível da enzima acetilcolinesterase, a colinesterase predominante no cérebro. O cloridrato de donepezila é cerca de 1000 vezes mais potente como inibidor dessa enzima em comparação a butirilcolinesterase, uma enzima que está presente principalmente fora do sistema nervoso central (SNC).

Farmacologia Clínica

As teorias atuais sobre a etiologia patológica dos sinais cognitivos e dos sintomas da doença de Alzheimer atribuem alguns deles a uma deficiência da neurotransmissão colinérgica. Acredita-se que o cloridrato de donepezila exerça sua ação terapêutica incrementando a função colinérgica. Isto se dá com o aumento da concentração da acetilcolina através da inibição reversível da hidrólise pela acetilcolinesterase. Não há comprovação de que a donepezila mude o curso do processo de demência subjacente.

Farmacocinética

Absorção

Os níveis plasmáticos máximos são atingidos aproximadamente 3 a 4 horas após a administração oral de 5 mg e 10 mg comprimidos revestidos.. As concentrações plasmáticas e a AUC aumentaram de forma proporcional à dose. A meia-vida de distribuição terminal é de aproximadamente 70 horas. Assim, a administração de doses únicas diárias múltiplas resulta em aproximação gradativa do estado de equilíbrio. O estado de equilíbrio é atingido em 2-3 semanas após o início da terapia. Uma vez atingido o estado de equilíbrio, as concentrações plasmáticas do cloridrato de donepezila e a atividade farmacodinâmica relacionada mostram pouca variabilidade em relação ao decorrer do dia.

Os alimentos não alteraram a absorção do cloridrato de donepezila.



Distribuição

A donepezila apresenta taxa de ligação às proteínas plasmáticas humanas de 95%. Em um estudo de equilíbrio de massa conduzido em homens voluntários saudáveis, 240h após a administração de uma dose única de 5 mg de cloridrato de donepezila marcado com ¹⁴C, aproximadamente 28% do fármaco marcado permaneceu não recuperado. Isso indica que a donepezila e/ou seus metabólitos podem persistir no organismo por mais de 10 dias.

Metabolismo e Excreção

A donepezila é metabolizada pelo fígado e a via predominante de eliminação da donepezila inalterada e seus metabólitos é renal, uma vez que 79% da dose recuperada foram encontrada na urina e os 21% restantes nas fezes. Além disso, o fármaco-mãe (donepezila) é o produto de eliminação predominante na urina. Os metabólitos mais importantes da donepezila são o M1 e o M2 (via *O*-desalquilação e hidroxilação), o M11 e o M12 (via glicuronidação do M1 e do M2, respectivamente), o M4 (via hidrólise) e o M6 (via *N*-oxidação). As concentrações plasmáticas da donepezila diminuíram com meia-vida de aproximadamente 70 horas. Sexo, raça e história de tabagismo não influenciaram de modo clinicamente significativo as concentrações plasmáticas da donepezila. A farmacocinética da donepezila ainda não foi formalmente estudada em pacientes com doença de Alzheimer. No entanto, os níveis plasmáticos médios dos pacientes foram bem próximos dos observados em voluntários saudáveis. Dentro da variação de peso corpóreo de 50 a 110kg, o clearance aumentou de 7,77L/h para 14,04 L/h, com valor de 10L/h para indivíduos com 70Kg.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Geral: Extensos testes em animais experimentais demonstraram que cloridrato de donepezila causa alguns efeitos adicionais aos efeitos farmacológicos previstos com a sua ação como inibidor de colinesterase.

Mutagenicidade: O cloridrato de donepezila não é genotóxico em mutação reversa bacteriana e ensaios de linfoma tk de camundongo. Em ensaios *in vitro* de aberração cromossômica, alguns efeitos clastogênicos foram observados em concentrações abertamente tóxicas para as células e 3000 vezes maior que as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio por 10 mg/dia. No entanto, nenhum potencial clastogênico foi observado no modelo de micronúcleos de camundongos *in vivo* e não foram observados danos no DNA em ensaios *in vivo/in vitro* UDS. Em resumo, a donepezila foi negativa numa bateria de ensaios de genotoxicidade (mutação bacteriana reversa *in vitro*, linfoma tk de camundongo *in vitro*, aberração cromossômica *in vitro* e micronúcleos em camundongos *in vivo*).

Carcinogenicidade: Não há evidência de potencial efeito carcinogênico através de resultados de um estudo de carcinogenicidade de 88 semanas de cloridrato de donepezila conduzido em camundongos CD-1 em doses de até 180 mg/kg/dia (aproximadamente 39 vezes a dose máxima estudada em humanos (23 mg/dia), ou no estudo de carcinogenicidade de 104 semanas em ratos Sprague-Dawley com doses de até 30 mg/kg/dia (aproximadamente 13 vezes a dose máxima recomendada em humanos com base em mg/m²).

Fertilidade: A administração de cloridrato de donepezila em machos e fêmeas, antes e durante o acasalamento, e continuando na fêmea através de implante, não mostrou efeito na fertilidade nas doses maiores que 10 mg/kg/dia (aproximadamente 4 vezes a dose máxima estudada em humano (23 mg/dia) em base mg/m²). O cloridrato de donepezila não foi teratogênico em ratos e coelhos. O cloridrato de donepezila teve um pequeno efeito sobre os natimortos e a sobrevivência dos filhotes quando administrados em ratas grávidas em doses de até 10 mg/kg/dia (vide item 5. Advertências e Precauções - Gravidez).

4. CONTRAINDICAÇÕES

O cloridrato de donepezila está contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade ao cloridrato de donepezila, derivados de piperidina ou qualquer excipiente usado na formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Anestesia: O cloridrato de donepezila como um inibidor da colinesterase, pode exacerbar o relaxamento muscular tipo succinilcolina durante anestesia.

Condições Cardiovasculares: Devido a sua ação farmacológica, os inibidores da colinesterase podem ter efeitos vagotônicos sobre a frequência cardíaca (p. ex., bradicardia). O potencial desta ação pode ser particularmente importante em pacientes com alteração do nó sinoatrial ou outras de condução cardíaca supraventricular, como bloqueio sinoatrial e atrioventricular.

(Handwritten signatures and initials)

Condições Gastrointestinais: os colinomiméticos podem promover produção ácida gástrica. Portanto, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sintomas de sangramento gastrointestinal ativo ou ocultos, especialmente aqueles com maior risco de desenvolver úlceras, p. ex. aqueles com história de doença ulcerosa ou recebendo drogas anti-inflamatórias não esteroides concomitantes. Estudos clínicos de cloridrato de donepezila em doses de 5 mg/dia a 10mg/dia não demonstraram aumento, em relação ao placebo, na incidência de doença ulcerosa péptica ou sangramento gastrointestinal.

O cloridrato de donepezila como consequência previsível de suas propriedades farmacológicas, pode produzir diarreia, náusea e vômito. Esses efeitos, quando ocorrem, aparecem com mais frequência na dose de 10 mg/dia do que na dose de 5 mg/dia.

Na maioria dos casos, esses efeitos têm sido leves e transitórios, algumas vezes durando de 1 a 3 semanas, e têm se resolvido com o uso continuado do cloridrato de donepezila. Os pacientes devem ser cuidadosamente observados no início do tratamento e após o aumento da dose.

Perda de peso

Em um estudo de pacientes com nível moderadamente grave a grave de doença de Alzheimer, 2,5% dos pacientes que permaneceram com dose diária de 10 mg/dia apresentaram perda de peso, sendo que 4,9% desses pacientes tiveram uma diminuição de peso $\geq 7\%$ em comparação ao seu peso base, no final do estudo.

Condições Neurológicas: Acredita-se que os colinomiméticos tenham certo potencial para causar convulsões generalizadas. Entretanto, tal situação pode ser também uma manifestação da doença de Alzheimer.

Condições Pulmonares: Devido a suas ações colinomiméticas, os inibidores da colinesterase devem ser prescritos com cuidado a pacientes com história de asma ou doença pulmonar obstrutiva.

Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM): Existem casos muito raros de relatos pós-comercialização de síndrome neuroléptica maligna (SNM) em pacientes tratados com cloridrato de donepezila com ou sem medicamentos antipsicóticos concomitantes. SNM é uma condição potencialmente fatal caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonômica (por ex. pulso ou pressão sanguínea irregular, taquicardia, diaforese e disritmia cardíaca), consciência alterada e elevação dos níveis séricos de creatinofosfoquinase (CPK). Sinais adicionais podem incluir mioglobinúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. Se um paciente desenvolver sinais e sintomas indicativos de SNM, ou apresentar febre alta inexplicável na ausência de manifestações clínicas adicionais de SNM, a terapia com cloridrato de donepezila deve ser descontinuada.

Rabdomiólise (Efeitos musculares): Raros casos de rabdomiólise (incluindo insuficiência renal aguda) foram relatados em pacientes tratados com cloridrato de donepezila, particularmente nos dias após o início da dose e aumento da dose. A maioria destes casos ocorreu independente da ocorrência de síndrome neuroléptica maligna (SNM).

Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados para dor, sensibilidade ou fraqueza muscular e, escurecimento da urina, particularmente se acompanhado de mal estar e febre. Os níveis sanguíneos de creatinofosfoquinase (CPK) devem ser avaliados nos pacientes que apresentam estes sintomas. A terapia com cloridrato de donepezila deve ser descontinuada se forem medidos níveis acentuadamente elevados de CPK e/ou se o paciente desenvolver sinais e sintomas indicativos de rabdomiólise. Embora a decisão de descontinuar cloridrato de donepezila deva ser baseada na avaliação clínica do médico que acompanha o paciente, na maioria dos casos, a terapia deve ser interrompida quando os níveis de CPK forem iguais ou superiores a 5 vezes o limite superior. Deve-se ter cuidado particularmente na prescrição de cloridrato de donepezila a pacientes com fatores de pré-disposição/risco tais como histórico de distúrbios musculares, hipotireoidismo não controlado, insuficiência hepática ou renal e, em pacientes que receberam concomitantemente medicamentos que podem causar rabdomiólise (por ex. estatinas, antipsicóticos, inibidores seletivos de recaptção de serotonina / inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina).

Gravidez

Os estudos de teratologia conduzidos em ratas prenhes nas doses até cerca de 35 vezes a dose humana (com base no peso corpóreo) e em coelhas prenhes nas doses até aproximadamente 22 vezes a dose humana máxima aprovada (23 mg/dia) não revelaram evidências de potencial teratogênico. No entanto, em um estudo no qual ratas prenhes receberam aproximadamente 22 vezes a dose humana do dia 17 da gestação ao dia 20 pós-parto, houve pequeno aumento de natimortos e pequena diminuição da sobrevivência dos filhotes até o dia 4 pós-parto. Não foi observado efeito na dose seguinte mais baixa testada, aproximadamente 6,5 vezes a dose humana.



Não há estudos adequados ou bem controlados em mulheres grávidas. O cloridrato de donepezila deve ser usado durante a gravidez apenas se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais ao feto.

O cloridrato de donepezila 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.

Lactação

Não se sabe se o cloridrato de donepezila é excretado no leite humano e não existem estudos em mulheres lactantes.

Efeitos sobre a Capacidade de Dirigir Veículos e Operar Máquinas

A demência de Alzheimer pode causar comprometimento do desempenho da capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Além disso, o cloridrato de donepezila pode causar fadiga, tontura e câibras musculares, principalmente ao iniciar ou aumentar a dose.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Atenção: Este medicamento contém corantes que podem, eventualmente, causar reações alérgicas. Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Deve-se evitar a administração do cloridrato de donepezila concomitantemente a outros inibidores da colinesterase.

O cloridrato de donepezila e seus metabólitos não inibem o metabolismo da teofilina, varfarina, cimetidina, digoxina, tioridazina, risperidona e sertralina em humanos. O metabolismo do cloridrato de donepezila não é alterado pela administração concomitante de digoxina, cimetidina, tioridazina, risperidona e sertralina. Em um estudo em pacientes com doença de Parkinson que receberam tratamento ideal com L-dopa/carbidopa, a administração do cloridrato de donepezila por 21 dias não teve efeitos sobre os níveis sanguíneos da L-dopa ou da carbidopa. Nesse estudo, não foram observados efeitos sobre a atividade motora. Os estudos *in vitro* demonstraram que a isoenzima 3A4 do citocromo P450 e, em menor grau, a 2D6 estão envolvidas no metabolismo da donepezila. Os estudos de interação medicamentosa realizados *in vitro* demonstram que o cetoconazol e a quinidina, inibidores conhecidos da CYP3A4 e da CYP2D6, respectivamente, inibem o metabolismo da donepezila. Portanto, esses e outros inibidores da CYP3A4, como o itraconazol e a eritromicina, e os inibidores da CYP2D6, como a fluoxetina, poderiam inibir o metabolismo da donepezila. Em um estudo em voluntários saudáveis, o cetoconazol aumentou as concentrações médias da donepezila em cerca de 30%. Esses aumentos são menores que os provocados pelo cetoconazol para outros agentes que utilizam a mesma via da CYP3A4. A administração da donepezila não tem efeito sobre a farmacocinética do cetoconazol.

Com base em estudos *in vitro*, a donepezila demonstra pequena ou nenhuma evidência de inibição direta da CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C19 em concentrações clinicamente relevantes.

Os indutores enzimáticos como a rifampicina, a fenitoína, a carbamazepina e o álcool, podem reduzir os níveis de donepezila. Como a magnitude do efeito inibitório ou indutor ainda é desconhecida, essas associações medicamentosas devem ser usadas com cautela. O cloridrato de donepezila tem potencial para interferir com medicamentos com ação anticolinérgica. Também há potencial para atividade sinérgica com o tratamento concomitante com medicamentos como a succinilcolina e outros bloqueadores neuromusculares, mas um estudo *in vitro* demonstrou que o cloridrato de donepezila apresenta efeitos mínimos sobre a hidrólise da succinilcolina. Também existe potencial para ação sinérgica com agonistas colinérgicos ou betabloqueadores que apresentam efeitos sobre a condução cardíaca.

A donepezila não foi um substrato da glicoproteína-P em um estudo *in vitro*.

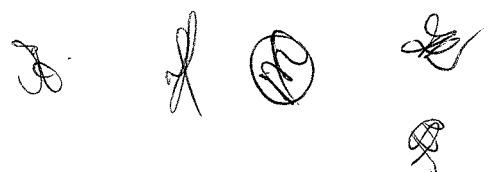
7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o medicamento em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da umidade. Esse medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.



Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas:

Os comprimidos revestidos de cloridrato de donepezila 5 mg são amarelos, circulares, biconvexos, gravados com “RC25” em uma das faces.

Os comprimidos revestidos de cloridrato de donepezila 10 mg são amarelos, em forma de cápsula, gravados com ‘RC’ & ‘26’ em ambos os lados da linha de quebra em uma das faces e com uma linha de quebra na outra face.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de Usar

O cloridrato de donepezila deve ser administrado por via oral.

POSOLOGIA

Adultos/Idosos

O cloridrato de donepezila deve ser tomado por via oral, uma vez por dia. As doses clinicamente eficazes são 5 e 10 mg nos pacientes com doença leve a moderadamente grave. A dose de 10 mg é a dose clinicamente eficaz nos pacientes com doença moderadamente grave a grave. A dose inicial é de 5 mg/dia e pode ser aumentada para 10 mg/dia após 4 a 6 semanas.

Tratamento de Manutenção

O tratamento de manutenção pode ser mantido enquanto houver benefício terapêutico para o paciente.

Com a descontinuação do tratamento, observa-se diminuição gradativa dos efeitos benéficos do cloridrato de donepezila. Não há evidências de efeito rebote ou de abstinência após a descontinuação repentina da terapia.

Comprometimento Renal e Hepático

Os pacientes com insuficiência hepática leve a moderada ou renal podem seguir um esquema posológico semelhante porque a depuração do cloridrato de donepezila não é significativamente alterada por essas condições.

Crianças

Não existem estudos adequados e bem controlados para documentar a segurança e a eficácia do cloridrato de donepezila em qualquer tipo da doença que ocorre em crianças.

Dose Omitida

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

Este medicamento não pode ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos Clínicos

Doença de Alzheimer Leve a Moderadamente Grave

Os eventos adversos mais comuns (frequência $\geq 5\%$ e duas vezes a frequência de placebo em pacientes recebendo 10 mg/dia) foram: diarreia, câimbra, fadiga, náusea, vomito e insônia (Tabela 1).

Outras reações adversas comuns (frequência $\geq 5\%$ e \geq placebo) foram: cefaleia, dor, acidente, resfriado comum, distúrbio abdominal e vertigem. Casos de síncope, bradicardia, bloqueio sinoatrial, bloqueio atrioventricular e hipocalcemia foram observados. Não foram observadas anormalidades relevantes nos valores laboratoriais associados ao tratamento, com exceção dos pequenos aumentos das concentrações séricas de creatinofosfoquinase muscular.

Tabela 1. Eventos adversos relatados nos estudos clínicos controlados em no mínimo 2% dos pacientes com doença de Alzheimer leve a moderadamente grave em uso de cloridrato de donepezila e com frequência mais alta que no grupo placebo.

SISTEMA CORPÓREO / EVENTO ADVERSO	donepezila (n=747)	Placebo (n=355)
Porcentagem de Pacientes com Algum Efeito Adverso	74%	72%

Corpo como um todo		
Cefaleia	10%	9%
Dor, vários locais	9%	8%
Acidente	7%	6%
Fadiga	5%	3%
Sistema Cardiovascular		
Síncope	2%	1%
Sistema Digestivo		
Náusea	11%	6%
Diarreia	10%	5%
Vômitos	5%	3%
Anorexia	4%	2%
Sistema Músculoesquelético		
Cãibras	6%	2%
Sistema Nervoso		
Insônia	9%	6%
Tontura	8%	6%
Sintomas Psiquiátricos		
Sonhos Anormais	3%	0%

Doença de Alzheimer Grave

Os eventos adversos mais comuns (frequência $\geq 5\%$ e duas vezes mais frequente que placebo) são: diarreia, náuseas e agressividade (Tabela 2).

Tabela 2. Eventos adversos relatados nos estudos clínicos controlados em no mínimo 5% dos pacientes com doença de Alzheimer grave em uso de cloridrato de donepezila e com frequência mais alta que no grupo placebo.

SISTEMA CORPÓREO / EVENTO ADVERSO	donepezila (n=573, 477 randomizados para 10 mg, 96 randomizados para 5 mg) (%)	Placebo (n=465) (%)
Número total de Pacientes com eventos adversos (todas as causas)	80,8	74,0
Diarreia	10,3	4,1
Queda	10,1	8,8
Infecção do trato urinário	8,2	7,1
Nasofaringite	8,2	6,2
Vômito	7,5	3,9
Agitação	6,3	6,5
Náusea	5,6	2,6
Cefaleia	5,1	3,0
Agressão	5,1	2,4

Experiência Pós-Comercialização

Existem relatos pós-comercialização de alucinações, agitação, comportamento agressivo, convulsão, hepatite, úlcera gástrica, úlcera duodenal, hemorragia gastrointestinal, rabdomiólise e síndrome neuroléptica maligna (SNM).

Em casos de eventos adversos, 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

Dados de Estudos em Animais

As doses letais medianas estimadas ou a dose letal do cloridrato de donepezila após a administração de uma dose única oral em camundongos, ratos e cães é de 45, 32 e 15 mg/kg, respectivamente, ou aproximadamente 98, 70 e 33 vezes a dose humana recomendada máxima de 23 mg por dia. Foi observado em animais sinal de estímulo

colinérgico relacionado à dose que incluíram movimento espontâneo reduzido, posição ventral, marcha cambaleante, lacrimejamento, convulsões clônicas, depressão respiratória, salivação, miose, fasciculação, tremores e diminuição da temperatura da superfície corpórea.

Sintomas da Superdose

A superdose com inibidores da colinesterase pode resultar em crise colinérgica caracterizada por náusea grave, vômitos, salivação, sudorese, bradicardia, hipotensão, depressão respiratória, colapso e convulsões. Existe a possibilidade de aumento da fraqueza muscular, que pode resultar em óbito se os músculos respiratórios forem envolvidos.

Tratamento

Como em qualquer caso de superdosagem, medidas gerais de suporte devem ser adotadas. Os anticolinérgicos terciários, como a atropina, podem ser eficazes na superdosagem com o cloridrato de donepezila. Não se sabe se o cloridrato de donepezila e/ou seus metabólitos podem ser removidos por diálise (hemodiálise, diálise peritoneal ou hemofiltração).

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

III) DIZERES LEGAIS

Reg. MS.: 1.2352.0208
Farm. Resp.: Adriana M. C. Cardoso
CRF - RJ Nº 6750
Fabricado por: Sun Pharmaceutical Ind. Ltd.
Village Ganguwala, Paonta Sahib,
District Sirmour – Himachal Pradesh
– 173 025, Índia
Importado e Registrado por: Ranbaxy Farmacêutica Ltda.
Av. Eugênio Borges, 1.060,
Arsenal – São Gonçalo – RJ
CEP: 24751-000
CNPJ: 73.663.650/0001-90

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 704 7222

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA



DONEP_VPROF_06
11/2017

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

Anexo B – Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Verões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/01/2018	Versão atual	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: DIZERES LEGAIS VPS: DIZERES LEGAIS	VP/VPS	5 mg e 10 mg: embalagens com 30 comprimidos revestidos.
15/02/2017	0256853/17-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? VPS: 2. RESULTADOS EFICÁCIA. 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	5 mg e 10 mg: embalagens com 30 comprimidos revestidos.
07/06/2016	1883417/16-5	1418 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	07/06/2016	1883417/16 5	1418 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	N/A	VP 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE	VP/VPS	5 mg e 10 mg: embalagens com 30 comprimidos revestidos.

012243
cg

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

18/05/2016	1769440160	1418 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ? DIZERES LEGAIS VPS 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	5 mg e 10 mg: embalagens com 30 comprimidos revestidos.
11/12/2014	1110810140	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR VP 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	5 mg e 10 mg: embalagens com 30 comprimidos revestidos.
03/12/2013	1021358139	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: Sem alteração VPS: Item 2. RESULTADOS EFICÁCIA.	VP/VPS	5 mg e 10 mg: embalagens com 30 comprimidos revestidos.
05/07/2013	0544240131	10459 – GENÉRICO –	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação à RDC N°47/09.	VP/VPS	5 mg e 10 mg: embalagens com 30 comprimidos



(Handwritten signatures and initials)

	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12										revestidos.

(Handwritten signatures and initials)

251, 252

012240
29

Detalhe do Produto: CLORIDRATO DE NORTRIPTILINA					
Nome da Empresa Detentora do Registro	RANBAXY FARMACÊUTICA LTDA	CNPJ	73.663.650/0001-90	Autorização	1.02.352-8
Processo	25351.188222/2004-28	Categoria Regulatória		Data do registro	04/09/2006
Nome Comercial	CLORIDRATO DE NORTRIPTILINA	Registro	123520191	Vencimento do Registro	09/2021
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE NORTRIPTILINA			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	25 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1235201910013	Cápsula dura	04/09/2006	36meses
2	25 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1235201910021	Cápsula dura	04/09/2006	36meses
3	50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1235201910031	Cápsula dura	04/09/2006	36meses
4	50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1235201910048	Cápsula dura	04/09/2006	36meses
5	75 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1235201910056	Cápsula dura	04/09/2006	36meses

012247

cg

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	75 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1235201910064	Cápsula dura	04/09/2006	36meses
7	25 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 200 ATIVA	1235201910072	Cápsula dura	04/09/2006	36meses
8	50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 200 ATIVA	1235201910080	Cápsula dura	04/09/2006	36meses
9	75 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 200 ATIVA	1235201910099	Cápsula dura	04/09/2006	36meses
10	25 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 500 ATIVA	1235201910102	Cápsula dura	04/09/2006	36meses
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE NORTRIPTILINA				
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"> SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD. - INDUSTRIAL AREA 3 A.B. ROAD, DEWAS, 455 001, MADHYA PRADESH - ÍNDIA 				
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 com retenção de receita				

012248
cg

Destinação	Hospitalar				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	25 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 1000 ATIVA	1235201910110	Cápsula dura	04/09/2006	36meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 500 ATIVA	1235201910129	Cápsula dura	04/09/2006	36meses
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE NORTRIPTILINA				
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"> SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD. - INDUSTRIAL AREA 3 A.B. ROAD, DEWAS, 455 001, MADHYA PRADESH - ÍNDIA 				
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 com retenção de receita				
Destinação	Hospitalar				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
13	50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 1000 ATIVA	1235201910137	Cápsula dura	04/09/2006	36meses
<input type="button" value="Voltar"/>					

cloridrato de nortriptilina

Cápsulas
25 mg, 50 mg & 75 mg

Handwritten signatures and initials in the bottom right corner, including a circled 'R' and other illegible marks.

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de nortriptilina

Medicamento genérico – Lei nº 9.787 de 1999.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Cápsulas de 25 mg – embalagens com 20 e 30 cápsulas

Cápsulas de 50 mg e 75 mg – embalagens com 30 cápsulas

USO ORAL USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de 25 mg contém:

cloridrato de nortriptilina (equivalente a 25 mg de nortriptilina).....28,50 mg

Excipientes..... q.s.p. 1 cápsula

Excipientes: amido de milho, sílica coloidal anidra e estearato de magnésio.

Cada cápsula de 50 mg contém:

cloridrato de nortriptilina (equivalente a 50 mg de nortriptilina).....57,00 mg

Excipientes..... q.s.p. 1 cápsula

Excipientes: amido de milho, sílica coloidal anidra e estearato de magnésio.

Cada cápsula de 75 mg contém:

cloridrato de nortriptilina (equivalente a 75 mg de nortriptilina).....85,50 mg

Excipientes..... q.s.p. 1 cápsula

Excipientes: amido de milho, sílica coloidal anidra e estearato de magnésio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O cloridrato de nortriptilina é indicado para alívio dos sintomas de depressão. Depressões endógenas são mais prováveis de serem aliviadas do que outros estados depressivos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A dose eficaz relatada de nortriptilina varia de 10 a 50 mg, três a quatro vezes ao dia.

Tratamento de manutenção com nortriptilina, psicoterapia interpessoal (PTI), ou ambos, foi superior ao placebo na prevenção ou retardamento da recidiva de depressão maior em pacientes idosos. Pacientes com 60 anos ou mais, com depressão maior unipolar não psicótica recorrente, foram tratados com nortriptilina e semanalmente PTI para alcançar a remissão e, em seguida, entraram em um período de continuação de 16 semanas para garantir a estabilidade de remissão. Posteriormente, eles receberam aleatoriamente nortriptilina (n = 28), placebo (n = 29), PTI com nortriptilina (n = 25), ou PTI com placebo (n = 25). As doses de nortriptilina foram ajustadas para atingir um nível de steady-state de 80 a 120 nanogramas/mL. Os pacientes permaneceram em tratamento durante 3 anos ou até a recidiva de depressão maior. A recidiva ocorreu em 20% dos que receberam PTI com nortriptilina, 43% dos que receberam nortriptilina, 64% dos que receberam PTI com placebo e 90% dos que receberam placebo. Cada um dos tratamentos ativos foi significativamente melhor do que o placebo na prevenção da recidiva (p < 0,001 para nortriptilina com PTI e nortriptilina sozinha, p = 0,03 para PTI com placebo). A nortriptilina com PTI também foi significativamente melhor do que a PTI com placebo (P = 0,003). A idade avançada foi associada com uma taxa maior e mais rápida de recidiva durante o primeiro ano em todos os grupos, exceto para o grupo nortriptilina e PTI, onde parece que esta terapia oferece proteção contra recidiva. Os autores recomendam que todos os pacientes idosos com depressão recorrente sejam encaminhados para a psicoterapia, juntamente com a farmacoterapia.

Pacientes idosos, deprimidos, saudáveis responderam ao tratamento com nortriptilina (NT) tão bem como os pacientes mais jovens. Nenhuma relação significativa foi encontrada entre a dose de nortriptilina (mg/kg) e a taxa de nível sérico, a taxa de concentração sérica de 10-hidroxinortriptilina a nortriptilina, a resposta clínica, a melhora na pontuação Hamilton, ou a propensão à reação adversa entre um grupo mais jovem (44 +/- 9,5 anos) e um grupo de pacientes mais velhos (71 +/- 6,2 anos). O grupo mais velho recebeu uma dose significativamente menor de nortriptilina e teve níveis séricos significativamente mais baixos, sugerindo que pacientes idosos saudáveis podem ser

mais sensíveis ao tratamento com nortriptilina do que pacientes mais jovens. Em outro estudo, uma dose média de nortriptilina de 80 miligramas por dia foi necessária para atingir um nível plasmático de 100 ng/mL em um grupo de 22 pacientes idosos frágeis, com idade média de 84 anos.

Todos os grupos melhoraram quando 30 pacientes adultos com depressão unipolar foram divididos em três grupos de tratamento: nortriptilina (sozinha), nortriptilina mais 12 sessões de terapia cognitiva ou nortriptilina mais 12 sessões de terapia de relaxamento. Todos os grupos melhoraram durante o tratamento (duração média de 29 dias), com os dois grupos de terapia relatando sintomas depressivos significativamente menores do que o grupo tratado com nortriptilina sozinha. O grupo de terapia cognitiva teve um número significativamente menor de pacientes cego-classificados como deprimidos no momento da alta do que os outros dois grupos. Os níveis plasmáticos de nortriptilina e os níveis de plasma não foram relatados em qualquer grupo.

Referências Bibliográficas

1. Feighner JP, Herbstein J, & Damlouji N: Combined MAOI, TCA, and direct stimulant therapy of treatment-resistant depression. J Clin Psychiatry 1985; 46:206-209.
2. Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD, et al: **Nortriptyline** treatment of post-stroke depression: a double-blind study. Lancet 1984a; 1:297-300.
3. Reynolds CF III, Perel JM, Frank E, et al: Open-trial maintenance pharmacotherapy in late-life depression: survival analysis. Psychiatr Res 1989; 27:225-231.
4. Kanba S, Matsumoto K, Nibuya M, et al: **Nortriptyline** response in elderly depressed patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr 1992; 16:301-309.
5. Katz IR, Simpson GM, Jethanadani V, et al: Steady state pharmacokinetics of **nortriptyline** in the frail elderly. Neuropsychopharmacology 1989; 2:229-236.
6. Bowers WA: Treatment of depressed in-patients cognitive therapy plus medication, relaxation plus medication, and medication alone. Br J Psychol 1990; 156:73-78.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O cloridrato de nortriptilina é um antidepressivo tricíclico não inibidor da monoaminoxidase. O mecanismo de melhora do humor por antidepressivos tricíclicos é, no momento, desconhecido. O cloridrato de nortriptilina inibe a recaptação de norepinefrina e serotonina no SNC, mas sua atividade como antidepressivo é mais complexa e não muito elucidada. Ele aumenta o efeito vasoconstritor da norepinefrina, mas bloqueia a resposta vasoconstritora da feniletilamina. Estudos sugerem que a nortriptilina interfere no transporte, na liberação e no armazenamento das catecolaminas. Técnicas de condicionamento operante em ratos e pombos sugerem que o cloridrato de nortriptilina tem uma combinação de propriedades estimulante e depressora.

O início de ação é de 2 semanas. Uma melhora inicial pode ocorrer dentro de 2 a 7 dias. Pacientes idosos deprimidos podem precisar de 6 semanas para responder.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade oral é de 60%.

Distribuição

O fármaco encontra-se de 85% a 95% ligado às proteínas plasmáticas. A razão entre as concentrações de fármaco na saliva e no plasma variam de 0,14 a 0,28. O volume de distribuição varia de 15 a 27 L/kg.

Metabolismo

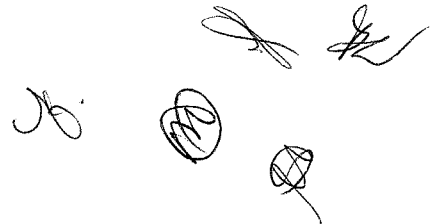
O fármaco é extensivamente metabolizado no fígado, sofrendo extensivo efeito de primeira passagem.

Indivíduos com fenótipo metabolizador lento - hidroxilação (CYP2D6) da debrisoquina lenta - metabolizam a nortriptilina a uma velocidade menor.

Metabólitos:

- 10-hidroxi-nortriptilina (tem metade da potência da nortriptilina, mas possui menos efeitos anticolinérgicos e cardiotoxicos);
- E-10-hidroxi-nortriptilina (tem igual potência em relação à nortriptilina);
- Z-10- hidroxi-nortriptilina (tem igual potência em relação à nortriptilina).

Excreção



A excreção renal corresponde a 2% (faixa de 0,7% a 3,6%) da excreção do fármaco. O clearance plasmático varia de 0,65 a 0,77 L/kg.

Um clearance médio de 32,3 L/h foi relatado em pacientes com insuficiência renal crônica.

O fármaco também é excretado pela bile.

Tempo de meia-vida de eliminação

O tempo de meia-vida varia de 15 a 39 horas, mas pode ser superior a 90 horas em idosos.

Um tempo de meia-vida médio de 25,2 horas (faixa de 14,5 a 140 horas) foi relatado em pacientes com insuficiência renal crônica.

O tempo de meia-vida médio para a nortriptilina após uma única dose oral foi de 17,6 horas em indivíduos com depressão pré-puberal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso do cloridrato de nortriptilina ou de outros antidepressivos tricíclicos simultaneamente com inibidores da monoaminoxidase (IMAO) é contraindicado. Há relatos de hiperpirexia, convulsões graves e morte quando antidepressivos tricíclicos similares foram usados nesse tipo de combinação. É aconselhável descontinuar o inibidor da MAO pelo menos duas semanas antes de se iniciar o tratamento com cloridrato de nortriptilina. Não se deve administrar cloridrato de nortriptilina a pacientes que apresentem hipersensibilidade a este medicamento.

Há possibilidade da existência de sensibilidade cruzada entre cloridrato de nortriptilina e outros dibenzazepínicos.

O cloridrato de nortriptilina é contraindicado durante o período de recuperação aguda após infarto do miocárdio.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Piora clínica e risco de suicídio

Pacientes com distúrbio depressivo principal, adulto e pediátrico, podem experimentar piora da sua depressão e/ou o surgimento do pensamento e comportamento suicida ou mudanças incomuns de comportamento, se eles estiverem tomando ou não medicamentos antidepressivos e este risco pode persistir até que ocorra remissão significativa. Existe uma preocupação de longa data de que os antidepressivos possam induzir a piora da depressão e o surgimento do comportamento suicida em determinados pacientes. Os antidepressivos aumentaram o risco do pensamento e comportamento suicida em estudos de curta duração em crianças e adolescentes com Distúrbio Depressivo Principal (DDP) e outros distúrbios psiquiátricos.

Análises coletadas de estudos placebo-controlado de curta duração de nove drogas antidepressivas (ISRSs – Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina – e outras) em crianças e adolescentes com DDP, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), ou outros distúrbios psiquiátricos (um total de 24 estudos envolvendo 4.400 pacientes) têm revelado um risco maior de eventos adversos representando pensamento ou comportamento suicida, durante os primeiros meses de tratamento, naqueles recebendo antidepressivos. O risco médio de tais eventos de pacientes recebendo antidepressivos foi de 4%, o dobro do risco com placebo que foi de 2%. Há uma variação considerável de risco dentre as drogas, mas uma tendência de aumento para quase todas elas foi estudada. O risco do comportamento suicida foi mais consistentemente observado nos estudos de DDP, mas há sinais de risco levantados em alguns estudos em outras indicações (transtorno obsessivo-compulsivo e distúrbio da ansiedade social) também. Não ocorreram suicídios em nenhum destes estudos. Não se sabe se o risco de comportamento suicida em pacientes pediátricos estende-se ao uso crônico, isto é, durante vários meses. Também não se sabe se o comportamento suicida estende-se aos adultos.

Todos os pacientes pediátricos, que estão sendo tratados com antidepressivos para qualquer indicação, devem ser observados com atenção quanto à piora do quadro clínico, comportamento suicida e mudanças incomuns de comportamento, especialmente durante os primeiros meses da medicação, ou nas alterações de dose, tanto aumento quanto redução. Tal observação incluiria, geralmente, uma consulta presencial, pelo menos semanalmente, com pacientes ou algum familiar ou cuidador durante as primeiras 4 semanas de tratamento, posteriormente, visitas a cada 4 semanas e, mais adiante, a cada 12 semanas e, quando clinicamente indicado, além das 12 semanas. Adicionalmente, o contato por telefone pode ser apropriado entre as visitas presenciais.

Adultos com DDP ou depressão comórbida, nos quais outras doenças psiquiátricas estão sendo tratadas com antidepressivos, devem ser observados similarmente quanto à piora do quadro clínico e comportamento suicida, especialmente durante os primeiros meses da medicação, ou nas alterações de dose, tanto aumento quanto redução.

Os seguintes sintomas de ansiedade: agitação ataque de pânico, insônia, irritabilidade, hostilidade, agressividade, impulsividade, acatisia (inquietação psicomotora), hipomania e mania têm sido relatadas em pacientes adultos e pediátricos tratados com antidepressivos para os principais distúrbios, tão bem quanto para outras indicações, tanto as psiquiátricas quanto as não psiquiátricas. Apesar da ligação causal entre o surgimento de tais sintomas e a piora da depressão e/ou o surgimento dos impulsos de suicídio não ter sido estabelecido, existe a preocupação de que tais sintomas possam representar precursores para o aparecimento do comportamento suicida.

Deve-se considerar a alteração do regime terapêutico, incluindo a possibilidade de descontinuação da medicação, em pacientes cuja depressão piora persistentemente, ou naqueles que estão vivenciando o aparecimento do comportamento suicida ou com sintomas que podem ser precursores da piora da depressão ou do comportamento suicida, especialmente se estes sintomas forem graves, de início repentino, ou não faziam parte do quadro de sintomas do paciente.

Familiares e cuidadores de pacientes pediátricos tratados com antidepressivos para os principais distúrbios depressivos ou outras indicações, tanto psiquiátricas quanto não psiquiátricas, devem ser alertados sobre a necessidade de monitorar os pacientes quanto ao aparecimento de agitação, irritabilidade, mudanças incomuns de comportamento e de outros sintomas descritos acima, tão bem quanto o aparecimento do comportamento suicida, e relatar tais sintomas imediatamente ao médico do paciente. As prescrições de cloridrato de nortriptilina devem ser feitas considerando a menor quantidade de cápsulas consistente com o bom gerenciamento do paciente, para reduzir o risco de superdose. Familiares e cuidadores de adultos em tratamento da depressão devem ser similarmente aconselhados.

Examinando pacientes com transtorno bipolar: o principal episódio depressivo pode ser a apresentação inicial do transtorno bipolar. Acredita-se, geralmente, (embora não estabelecido em estudos clínicos) que tratar tal episódio com apenas um antidepressivo pode aumentar a probabilidade de precipitação de um episódio de mania/misto em pacientes com risco de transtorno bipolar.

Não se sabe se os sintomas acima representam tal conversão. Entretanto, antes de iniciar o tratamento com um antidepressivo, pacientes com sintomas depressivos devem ser adequadamente examinados para determinar se eles estão em risco de ter o transtorno bipolar; tal exame deve conter uma história psiquiátrica detalhada, incluindo um histórico familiar de suicídio, transtorno bipolar e depressão. Deve ser notado que o cloridrato de nortriptilina não está aprovado para o tratamento da depressão bipolar.

Pacientes com doença cardiovascular deverão tomar cloridrato de nortriptilina somente sob estrita supervisão, devido à tendência da droga produzir taquicardia sinusal e prolongar o tempo de condução. Há relatos de infarto do miocárdio, arritmia e acidente vascular cerebral. A ação anti-hipertensiva da guanetidina e de agentes similares pode ser bloqueada. Por causa de sua atividade anticolinérgica, cloridrato de nortriptilina deve ser usado com muita cautela em pacientes que têm glaucoma ou história de retenção urinária. Os pacientes com história de crises convulsivas deverão ser rigorosamente monitorados quando da administração de cloridrato de nortriptilina, visto que este medicamento pode reduzir o limiar convulsivo. Muito cuidado deve ser tomado quando cloridrato de nortriptilina for administrado a pacientes com hipertireoidismo ou que estiverem em tratamento com hormônios tireoidianos, devido à possibilidade de ocorrerem arritmias cardíacas.

O cloridrato de nortriptilina pode prejudicar a concentração e/ou a capacidade de execução de tarefas arriscadas, como operar máquinas ou dirigir automóveis; portanto, deve-se alertar o paciente em relação a este risco.

O consumo excessivo de álcool durante o tratamento com a nortriptilina pode produzir efeito potencializador, capaz de aumentar o risco de tentativas de suicídio ou de superdose, especialmente em pacientes com história de distúrbios emocionais ou ideação suicida.

A administração concomitante de quinidina e nortriptilina pode resultar no aumento significativo da meia-vida plasmática, aumento da AUC e redução do *clearance* (depuração) da nortriptilina.

Precauções

Informações para pacientes: prescritores ou outros profissionais da saúde devem informar aos pacientes, seus familiares e seus cuidadores sobre os benefícios e os riscos associados ao tratamento com cloridrato de nortriptilina e devem aconselhá-los no seu uso apropriado.

Piora clínica e risco de suicídio: devem-se recomendar aos pacientes, seus familiares e seus cuidadores que se atentem quanto ao aparecimento de ansiedade, agitação, ataque do pânico, insônia, irritabilidade, hostilidade, agressividade, impulsividade, acatisia (inquietação psicomotora), hipomania, mania, outras mudanças incomuns de comportamento, piora da depressão, ideação suicida, especialmente no início do tratamento com antidepressivo e quando a dose é ajustada para mais ou para menos. Familiares e cuidadores de pacientes devem ser aconselhados a observarem a manifestação de tais sintomas diariamente, pois as alterações podem acontecer repentinamente. Tais sintomas devem ser relatados ao médico do paciente, especialmente se forem graves, de início abrupto, ou que não faziam parte do quadro de sintomas vivenciado pelo paciente. Sintomas como estes podem estar associados com um aumento do risco de pensamento e comportamento suicida e indica uma necessidade de monitoramento próximo e possivelmente, a alteração na medicação.

O uso de cloridrato de nortriptilina em pacientes esquizofrênicos pode produzir exacerbação da psicose ou ativar sintomas esquizofrênicos latentes. Se o medicamento for administrado a pacientes demasiadamente ativos ou agitados, pode ocorrer aumento de ansiedade e de agitação. Em pacientes com distúrbio bipolar, o cloridrato de nortriptilina pode induzir à manifestação de sintomas de mania.



Em alguns pacientes, o cloridrato de nortriptilina pode induzir um quadro de hostilidade. Como com outros medicamentos dessa classe terapêutica, podem ocorrer convulsões epileptiformes, por redução do limiar convulsivo. Quando for indispensável, o medicamento poderá ser administrado com terapia eletroconvulsiva, embora os riscos possam aumentar. Se possível, deve-se descontinuar o medicamento por vários dias antes de cirurgias eletivas. Considerando-se que a possibilidade de tentativa de suicídio por parte de um paciente deprimido permanece após o início do tratamento, é importante que, em qualquer ocasião durante o mesmo, evite-se que grandes quantidades do medicamento fiquem à disposição do paciente.

Gravidez e lactação

Ainda não está estabelecida a segurança do uso de cloridrato de nortriptilina durante a gravidez e a lactação; portanto, quando cloridrato de nortriptilina for administrado a pacientes grávidas, em período de lactação ou a mulheres com possibilidade de engravidar, os potenciais benefícios devem ser pesados contra os possíveis riscos. Estudos de reprodução animal apresentaram resultados inconclusivos.

Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou, então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

Este medicamento pertence à categoria de risco C na gravidez.

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

Uso em crianças

A segurança e eficácia de cloridrato de nortriptilina em pacientes pediátricos ainda não foram estabelecidas. Portanto, o uso deste medicamento em crianças deve ser avaliado, considerando os potenciais riscos contra as necessidades clínicas do paciente.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração de reserpina durante o tratamento com um antidepressivo tricíclico pode produzir efeito “estimulante” em alguns pacientes deprimidos.

Recomendam-se supervisão rigorosa e ajuste cuidadoso da posologia quando cloridrato de nortriptilina for administrado em associação com outros medicamentos anticolinérgicos e simpatomiméticos.

A administração concomitante de cimetidina pode aumentar significativamente as concentrações plasmáticas de antidepressivos tricíclicos. O paciente deve ser informado que o efeito de bebidas alcoólicas pode ser potencializado. Há relato de um caso de hipoglicemia significativa em um paciente com diabetes tipo II em tratamento com clorpropamida (250 mg/dia), após a adição de nortriptilina (125 mg/dia).

Drogas metabolizadas pelo citocromo P450 2D6: a atividade bioquímica da metabolização do fármaco pela isoenzima citocromo P450 2D6 (hidroxilase debrisoquina) é reduzida a uma pequena parcela da população caucasiana (cerca de 7% a 10% de caucasianos que são chamados de “metabolizadores lentos”); estimativas confiáveis da prevalência da atividade reduzida da isoenzima P450 2D6 entre os asiáticos, africanos e outras populações não estão ainda disponíveis. Os “metabolizadores lentos” apresentam concentrações plasmáticas mais elevadas do que as esperadas de antidepressivos tricíclicos (ATCs) em doses usuais. Dependendo da fração do fármaco metabolizado pela P450 2D6, o aumento na concentração plasmática pode ser pequeno ou muito grande (aumento de 8 vezes na AUC de ATCs no plasma).

Adicionalmente, certas drogas inibem a atividade desta isoenzima e fazem com que os metabolizadores normais assemelhem-se aos “metabolizadores lentos”. Um indivíduo que é estável numa determinada dose de ATCs, pode tornar-se abruptamente intolerante quando uma destas substâncias inibidoras é administrada em terapia concomitante. Os fármacos que inibem o citocromo P450 2D6 incluem algumas que não são metabolizadas pela enzima (quinidina, cimetidina) e muitas outras que são substratos para o P450 2D6 (vários antidepressivos, fenotiazinas e os antiarrítmicos tipo 1C propafenona e flecainida). Embora todos os ISRSs, por ex., fluoxetina, sertralina e paroxetina, inibam o P450 2D6, eles podem variar na extensão desta inibição. A definição de quais interações ISRSs e ATCs podem apresentar problemas clínicos dependerá do grau da inibição e da farmacocinética do ISRS envolvido. Apesar disso, recomenda-se cautela na coadministração de ATCs com qualquer ISRSs e também na transição de um para outro. É particularmente importante que se tenha transcorrido tempo suficiente antes de se iniciar a terapia com ATC no paciente cujo tratamento com fluoxetina foi descontinuado, devido à longa meia-vida do fármaco inalterado e do metabólito ativo (pelo menos 5 semanas podem ser necessárias).

O uso concomitante de antidepressivos tricíclicos com fármacos que possam inibir o citocromo P450 2D6 pode requerer doses mais baixas do que as usualmente prescritas, tanto para antidepressivos tricíclicos quanto para outras

[Handwritten signatures and initials]

drogas. Além disso, sempre que uma destas outras substâncias for descontinuada da coterapia, uma dose maior de antidepressivos tricíclicos pode ser necessária. É recomendável monitorar o nível plasmático de ATCs sempre que estes forem coadministrados com outros fármacos inibidores do P450 2D6.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

As cápsulas devem ser conservadas em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da umidade. O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Características físicas e organolépticas:

As cápsulas de cloridrato de nortriptilina 25 mg possuem corpo branco e tampa laranja, com '25' impresso na tampa.

As cápsulas de cloridrato de nortriptilina 50 mg possuem corpo e tampa brancos, com '50' impresso na tampa.

As cápsulas de cloridrato de nortriptilina 75 mg possuem corpo e tampa laranjas, com '75' impresso na tampa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O uso de cloridrato de nortriptilina não é recomendado em crianças.

O cloridrato de nortriptilina é administrado por via oral, na forma de cápsulas ou solução. Doses menores do que as usuais são recomendadas para pacientes idosos e adolescentes. Recomendam-se doses mais baixas para pacientes ambulatoriais do que para pacientes internados, sob rigorosa supervisão. Deve-se iniciar o tratamento com doses baixas e aumentá-las gradualmente, observando-se com cuidado a resposta clínica e eventuais evidências de intolerância. Após a remissão, a manutenção do medicamento pode ser necessária por um período de tempo prolongado na dose que mantenha a remissão.

Se o paciente desenvolver efeitos colaterais discretos, deve-se reduzir a dose. O medicamento deve ser suspenso imediatamente, se ocorrerem efeitos colaterais graves ou manifestações alérgicas.

A duração do tratamento é conforme orientação médica.

Dose usual para adultos: 25 mg três ou quatro vezes ao dia; o tratamento deve ser iniciado com doses baixas, aumentadas de acordo com a necessidade. Como esquema posológico alternativo, a dose diária total pode ser administrada uma vez ao dia. Quando forem administradas doses diárias superiores a 100 mg, os níveis plasmáticos de nortriptilina deverão ser monitorizados e mantidos na faixa de 50-150 ng/mL. Não são recomendadas doses diárias superiores a 150 mg.

Pacientes idosos e adolescentes: 30 mg a 50 mg por dia, em 2 ou 3 administrações, ou a dose total diária pode ser administrada uma vez ao dia.

Estudos clínicos do cloridrato de nortriptilina não incluíram números suficientes de pacientes acima de 65 anos para determinar se eles respondem diferentemente dos pacientes jovens. Outra experiência clínica relatada indica que, assim como ocorre com outros antidepressivos tricíclicos, eventos adversos hepáticos (caracterizado principalmente pela icterícia e aumento das enzimas do fígado) são observados muito raramente em pacientes geriátricos e mortes associadas ao dano no fígado colestático têm sido relatados isoladamente. A função cardiovascular, particularmente arritmias e flutuações na pressão sanguínea, deve ser monitorada. Existem também relatos de estados de confusão seguidos da administração de antidepressivos tricíclicos em idosos. Aumento da concentração plasmática do metabólito ativo de nortriptilina, 10- hidroxinortriptilina, tem sido relatado também em pacientes idosos. Assim como outros antidepressivos tricíclicos, a escolha da dose para este grupo de pacientes deve, geralmente, ser limitada à menor dose diária total efetiva.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Nota: na relação apresentada a seguir, estão incluídas algumas reações adversas que, não necessariamente, foram relatadas com esta substância. Contudo, as similaridades farmacológicas entre os medicamentos antidepressivos tricíclicos requerem que cada uma das reações discriminadas abaixo seja considerada quando a nortriptilina for administrada.



Cardiovasculares – Hipotensão, hipertensão, taquicardia, palpitação, infarto do miocárdio, arritmias, parada cardíaca, acidente vascular cerebral.

Psiquiátricas – Estados de confusão mental (principalmente em idosos) com alucinações, desorientação; ansiedade, inquietação, agitação; insônia, pânico, pesadelos; hipomania; exacerbação de psicoses.

Neurológicas – Torpor, formigamento, parestesia de extremidades; descoordenação, ataxia, tremores; neuropatia periférica; sintomas extrapiramidais; convulsões, alteração do traçado do EEG; zumbido.

Anticolinérgicas – Boca seca e, raramente, adenite sublingual associada; visão turva, distúrbios da acomodação visual, midríase; constipação, íleo paralítico; retenção urinária, retardo na frequência de micção, dilatação do trato urinário.

Alérgicas – Erupção cutânea, petéquias, urticária, prurido, fotossensibilidade (evitar excessiva exposição à luz solar); edema (generalizado ou da face e da língua), hipertermia medicamentosa, sensibilidade cruzada com outros tricíclicos.

Hematológicas – Depressão da medula óssea, inclusive granulocitose; eosinofilia; púrpura; trombocitopenia.

Gastrintestinais – Náusea e vômito, anorexia, dor epigástrica, diarreia, alterações do paladar, estomatite, cólicas abdominais, glossite.

Endócrinas – Ginecomastia em homens, aumento das mamas e galactorreia em mulheres; aumento ou diminuição da libido, impotência sexual; inchaço testicular; elevação ou redução da glicemia; síndrome da secreção inapropriada de HAD (hormônio antidiurético).

Outras – Icterícia (simulando quadro obstrutivo); alterações de função hepática; ganho ou perda de peso; sudorese; rubor facial; disúria, noctúria; sonolência, tonturas, fraqueza, fadiga; cefaleia; parotidite; alopecia.

Sintomas de abstinência - Embora essas manifestações não sejam indicativas de dependência, a suspensão abrupta do medicamento após tratamento prolongado pode produzir náusea, cefaleia e indisposição.

Fratura óssea – Os estudos epidemiológicos, realizados principalmente em pacientes com 50 anos de idade ou mais mostram um aumento do risco de fraturas ósseas em pacientes que recebem ISRSs e antidepressivos tricíclicos. O mecanismo que leva a esse risco é desconhecido.

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

A superdose com esta classe de medicamentos pode ocasionar o óbito. A ingestão de múltiplas drogas (incluindo álcool) é comum na superdose deliberada com antidepressivo tricíclico. É recomendável que o médico consulte informações atualizadas sobre o tratamento, pois o gerenciamento é complexo e alterado com frequência. Os sinais e sintomas de intoxicação surgem rapidamente após superdose com antidepressivos tricíclicos, portanto, o pronto-socorro deve ser procurado imediatamente.

Sinais e sintomas

Manifestações clínicas de superdose incluem: disritmias cardíacas, hipertensão grave, choque, insuficiência cardíaca congestiva, edema pulmonar, convulsões e depressão do SNC, incluindo coma. Alterações no eletrocardiograma, particularmente no eixo ou largura do QRS, são indicadores clinicamente significantes de intoxicação por antidepressivos tricíclicos.

Outros sinais de superdose incluem: confusão, inquietação, dificuldade de concentração, alucinações visuais transientes, pupilas dilatadas, agitação, reflexo hiperativo, estupor, sonolência, rigidez muscular, vômito, hipotermia, hiperpirexia ou quaisquer sintomas agudos listados em “Reações Adversas”. Há relatos de pacientes recuperados de superdose de até 525 mg.

Gerenciamento

Geral: providenciar um ECG e iniciar imediatamente o monitoramento cardíaco. Proteger a via respiratória do paciente, estabelecer uma linha intravenosa e iniciar a descontaminação gástrica. É necessário um mínimo de seis horas de observação com monitoramento cardíaco e observação dos sinais do SNC ou depressão respiratória,

JR
M
S

hipotensão, arritmias cardíacas e/ou bloqueio de condução e convulsões. Se os sinais de intoxicação ocorrerem a qualquer momento durante este período, o monitoramento deverá ser mantido. Existem relatos de pacientes que manifestaram disritmias retardadas fatais após superdose; estes pacientes apresentaram evidências clínicas de intoxicação significativa antes do óbito e a maioria recebeu descontaminação gastrointestinal inadequada. Monitoramento do nível plasmático do fármaco não deve guiar o gerenciamento do paciente.

Descontaminação gastrointestinal: todos os pacientes suspeitos de superdose com antidepressivos tricíclicos devem ser submetidos à descontaminação gastrointestinal. Isto inclui lavagem gástrica de grande volume seguida de carvão ativado. Se o paciente estiver inconsciente, a sua via respiratória deverá ser protegida antes da lavagem. Êmese é contraindicada.

Cardiovascular: uma duração máxima de derivação apendicular de QRS de até $\geq 0,10$ segundos, pode ser a melhor indicação de gravidade da superdose. O bicarbonato sódico intravenoso deve ser utilizado para manter pH sérico na faixa de 7,45 a 7,55. Se o resultado do pH for inadequado, a hiperventilação pode também ser utilizada. A hiperventilação e o bicarbonato sódico concomitantes devem ser realizados com cautela, com monitoramento frequente de pH. Um pH $> 7,60$ ou um $pCO_2 < 20$ mmHg não é desejável. Disritmias não responsivas para terapia com bicarbonato de sódio / hiperventilação podem responder à lidocaína, bretilio ou fenitoína. Antiarrítmicos tipo 1A e 1C são geralmente contraindicados (por ex.: quinidina, disopiramida e procainamida).

Em raros casos, a hemoperfusão pode ser benéfica na instabilidade cardiovascular refratária aguda nos pacientes com toxicidade aguda. No entanto, hemodiálise, diálise peritoneal, transfusões de intercâmbio e diurese forçada, geralmente, têm sido relatados como ineficazes na intoxicação por antidepressivos tricíclicos.

SNC: em pacientes com depressão do SNC, a intubação precoce é recomendada por causa do potencial para deterioração abrupta. Convulsões devem ser controladas com benzodiazepínicos ou, se eles forem ineficazes, outro anticonvulsivante (ex. fenobarbital, fenitoína). A fisostigmina não é recomendada exceto no tratamento de sintomas de risco ao óbito que não tenham respondido a outras terapias.

Acompanhamento psiquiátrico: a superdose é frequentemente intencional e, por isso, os pacientes podem tentar o suicídio por outros meios durante a fase de recuperação. Consulta psiquiátrica pode ser apropriada.

Gerenciamento pediátrico: os princípios do gerenciamento de superdose pediátrica e adulta são similares.

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

III) DIZERES LEGAIS

Reg M.S.:	1.2352.0191
Farm. Resp.:	Adriana M. C. Cardoso CRF - RJ N° 6750
Fabricado por:	Sun Pharmaceutical Ind. Ltd. Industrial Area 3 A.B. Road, Dewas, 455001, Madhya Pradesh - India
Importado e Registrado por:	Ranbaxy Farmacêutica Ltda. Av. Eugênio Borges, 1.060, Arsenal - São Gonçalo - RJ CEP: 24751-000 CNPJ: 73.663.650/0001-90

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800-704 7222

Número de lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA.



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

Anexo B – Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas	
14/06/2013	0476069/13-7	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Envio inicial do texto de bula de acordo com a bula do medicamento referência publicado no bulário eletrônico da ANVISA	VP/VPS	25 mg: embalagens com 20 e 30 cápsulas. 50 mg e 75 mg: embalagens com 30 cápsulas	
27/01/2016	1205205/16-1	1418 GENÉRICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres legais	VP/VPS	25 mg: embalagens com 20 e 30 cápsulas 50 mg e 75 mg: embalagens com 30 cápsulas	
11/08/2017	N/A	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP Dizeres legais VPS Dizeres legais	VP/VPS	25 mg: embalagens com 20 e 30 cápsulas 50 mg e 75 mg: embalagens com 30 cápsulas	

012258
89

(Handwritten signatures and initials)



REGISTROS E BULAS

Handwritten signatures and initials:
JO, [Signature], [Signature], [Signature], [Signature]

256

012260

cg

Detalhe do Produto: CLORIDRATO DE ONDANSETRONA					
Nome da Empresa Detentora do Registro	HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA	CNPJ	17.174.657/0001-78	Autorização	1.00.387-7
Processo	25351.370795/2006-65	Categoria Regulatória		Data do registro	28/05/2007
Nome Comercial	CLORIDRATO DE ONDANSETRONA	Registro	103870058	Vencimento do Registro	05/2022
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE ONDANSETRONA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTIEMETICOS E ANTINAUSEANTES			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	2 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML (EMB HOSP) <small>ATIVA</small>	1038700580010	SOLUÇÃO INJETAVEL	28/05/2007	24meses
2	2 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 4 ML (EMB HOSP) <small>ATIVA</small>	1038700580029	SOLUÇÃO INJETAVEL	28/05/2007	24meses
3	2 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 2 ML (EMB HOSP) <small>ATIVA</small>	1038700580037	SOLUÇÃO INJETAVEL	28/05/2007	24meses
4	2 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 2 ML (EMB HOSP) <small>ATIVA</small>	1038700580045	SOLUÇÃO INJETAVEL	28/05/2007	24meses
5	2 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 4 ML (EMB HOSP) <small>ATIVA</small>	1038700580053	SOLUÇÃO INJETAVEL	28/05/2007	24meses

012261
eg

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	2 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 4 ML (EMB HOSP) ATIVA	1038700580061	SOLUÇÃO INJETAVEL	28/05/2007	24meses
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE ONDANSETRONA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> • Primária - AMPOLA DE VIDRO AMBAR • Secundária - CAIXA DE PAPELÃO COM COLMEIA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> • HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA - 17.174.657/0001-78 - RIBEIRÃO DAS NEVES - MG - BRASIL 				
Via de Administração	INTRAMUSCULAR/INTRAVENOSO				
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				
					<input type="button" value="Voltar"/>

012262
cg



HYPOFARMA

cloridrato de ondansetrona

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

Solução injetável

2mg/mL

J

R

(B)

S

ES

cloridrato de ondansetrona

Medicamento genérico, Lei N.º. 9.787, de 1999

**APRESENTAÇÕES**

- Solução injetável 2 mg/mL, caixa com 100 ampolas de vidro âmbar 2mL
- Solução injetável 2mg/mL, caixa com 50 ampolas de vidro âmbar 2mL
- Solução injetável 2mg/mL, cartucho com 10 ampolas de vidro âmbar 2mL
- Solução injetável 2mg/mL, caixa com 100 ampolas de vidro âmbar 4mL
- Solução injetável 2mg/mL, caixa com 50 ampolas de vidro âmbar 4mL
- Solução injetável 2mg/mL, cartucho com 10 ampolas de vidro âmbar 4mL

USO INTRAVENOSO OU INTRAMUSCULAR**USO ADULTO E USO PEDIÁTRICO A PARTIR DE 1 MÊS DE IDADE****(para o controle de náuseas e vômitos pós-operatórios)****USO ADULTO E USO PEDIÁTRICO A PARTIR DE 6 MESES DE IDADE****(para o controle de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia e radioterapia)****COMPOSIÇÃO**

Cada 1 mL de solução injetável contém:

cloridrato de ondansetrona di-hidratado.....2,5 mg
(equivalente a 2,00 mg de ondansetrona base)

excipientes (ácido cítrico, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio e água para injetáveis)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

O cloridrato de ondansetrona é indicado para uso em adultos e crianças a partir de 6 meses de idade para o controle de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia ou radioterapia.

Também é indicado para a prevenção e tratamento de náuseas e vômitos pós-operatório, em adultos e crianças a partir de 1 mês de idade.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O cloridrato de ondansetrona demonstrou eficácia no controle de náuseas e vômitos em 75% dos pacientes tratados com quimioterapia com cisplatina¹.

¹MARTY M. et al. Comparison of the 5-hydroxytryptamine₃ (serotonin) antagonist ondansetron (GR 38032F) with high-dose metoclopramide in the control of cisplatin-induced emesis. *N Engl J Med*, 32;322(12): 816-21, 1990.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Propriedades farmacodinâmicas****Mecanismo de ação**

A ondansetrona é um potente antagonista, altamente seletivo, dos receptores 5-HT₃. Seu mecanismo de ação no controle da náusea e do vômito ainda não é bem conhecido.

Os agentes quimioterápicos e a radioterapia podem causar liberação de 5-HT no intestino delgado, iniciando um reflexo de vômitos pela ativação dos aferentes vagais nos receptores 5-HT₃. A ondansetrona bloqueia o início desse reflexo.

A ativação dos aferentes vagais pode ainda causar liberação de 5-HT em área extrema localizada no assoalho do quarto ventrículo, e isso também pode promover vômitos através de um mecanismo central. Desse modo, o efeito da ondansetrona no controle de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia citotóxica e radioterapia se devem ao antagonismo da droga aos receptores 5-HT₃ dos neurônios do sistema nervoso periférico e sistema nervoso central.

Não se conhece o mecanismo de ação na náusea e no vômito pós-operatórios, no entanto as vias devem ser comuns às da náusea e do vômito induzidos por agentes citotóxicos.

O cloridrato de ondansetrona injetável possui um rápido início de ação, e por isso pode ser administrado na indução da anestesia ou imediatamente antes da quimioterapia ou radioterapia, conforme o caso.

Efeitos farmacodinâmicos

A ondansetrona não altera as concentrações de prolactina plasmática.

- Prolongamento do intervalo QT

O efeito da ondansetrona no intervalo QTc foi avaliado em um estudo cruzado, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e controle positivo (moxifloxacino), em 58 adultos saudáveis (homens e mulheres). As doses de ondansetrona incluíram 8 mg e 32 mg infundidos intravenosamente durante 15 minutos. Na dose mais elevada testada, de 32 mg, a diferença máxima média (limite superior de 90% do IC) no intervalo QTcF em relação ao placebo após a correção na linha de base foi de 19,6 (21,5) msec. Na dose mais baixa testada, de 8 mg, a diferença máxima média (limite superior de 90% do IC) em relação ao placebo após correção na linha de base foi de 5,8 (7,8) msec. Neste estudo, não houve medições do intervalo QTcF maiores que 480 msec e nenhum prolongamento do intervalo QTcF foi maior que 60 msec.

Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas da ondansetrona permanecem inalteradas em dosagens repetidas.

Distribuição

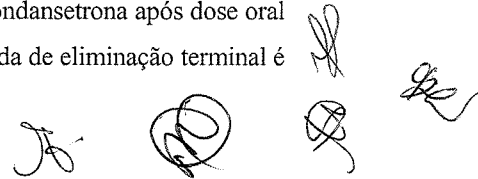
A ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 70% a 76%. Em adultos, a disponibilidade da ondansetrona após dose oral é similar a observada após a administração intravenosa ou intramuscular; o volume de distribuição é de cerca de 140 L no estado de equilíbrio.

Metabolismo

A ondansetrona é depurada da circulação sistêmica predominantemente por metabolismo hepático, através de diversas vias enzimáticas. A ausência da enzima CYP2D6 (polimorfismo da debrisoquina) não interfere na farmacocinética da ondansetrona.

Eliminação

A ondansetrona é eliminada da circulação sistêmica predominantemente por metabolismo hepático. Menos de 5% da dose absorvida é excretada inalterada na urina. A disponibilidade da ondansetrona após dose oral é similar à observada após a administração intravenosa ou intramuscular; a meia-vida de eliminação terminal é de aproximadamente três horas.



Populações especiais de pacientes

- Crianças e adolescentes (de 1 mês a 17 anos):

Pacientes pediátricos com idade entre 1 e 4 meses de vida (n=19) submetidos à cirurgia apresentaram um *clearance* aproximadamente 30% menor do que em pacientes entre 5 e 24 meses (n=22), mas comparável a pacientes entre 3 e 12 anos de idade, quando normalizado ao peso corporal. A meia-vida em pacientes entre 1 e 4 meses foi em média 6,7 horas, comparado a 2,9 horas para pacientes entre 5 e 24 meses e 3 e 12 anos. As diferenças nos parâmetros farmacocinéticos na população com idade entre 1 a 4 meses podem ser explicadas em parte pela maior porcentagem de água corporal em neonatos e bebês e pelo maior volume de distribuição de drogas hidrossolúveis como a ondansetrona. Em pacientes pediátricos com idade entre 3 e 12 anos de idade submetidos a cirurgia eletiva com anestesia geral verificou-se a redução dos valores absolutos do *clearance* e do volume de distribuição da ondansetrona quando comparados com os valores em pacientes adultos. Ambos os parâmetros aumentaram de forma linear com o peso, e a partir de 12 anos de idade os valores se aproximaram dos obtidos em adultos jovens. Quando o *clearance* e o volume de distribuição foram normalizados de acordo com o peso corporal, os valores desses parâmetros mostraram-se similares nos diversos grupos de idade. O uso de doses ajustadas ao peso corpóreo compensou as alterações relacionadas à idade e é eficaz para normalizar a exposição sistêmica em pacientes pediátricos.

A análise da farmacocinética da ondansetrona foi realizada em 428 indivíduos (pacientes com câncer, pacientes submetidos à cirurgia e voluntários saudáveis) com idade entre 1 mês e 44 anos após a administração de ondansetrona por via intravenosa. Com base nesta análise, a exposição sistêmica (ASC) de ondansetrona após a administração por via oral ou IV em crianças e adolescentes foi comparável a adultos, com exceção em bebês com 1 a 4 meses de vida. O volume de distribuição estava relacionado a idade e foi menor em adultos do que em bebês e crianças. O *clearance* estava relacionado ao peso e não à idade, exceto em bebês com 1 a 4 meses de vida. É difícil concluir se houve uma redução adicional do *clearance* relacionada a idade em bebês entre 1 a 4 meses de vida ou se simplesmente houve variabilidade neste grupo devido ao baixo número de indivíduos estudados nesta faixa etária. Considerando que pacientes com menos de 6 meses de idade receberão apenas uma dose única em casos de náuseas e vômitos no pós-operatório, a diminuição do *clearance* possivelmente não será clinicamente relevante.

- Idosos:

Os primeiros estudos de Fase I em voluntários idosos saudáveis mostraram uma ligeira diminuição relacionada com a idade na depuração, e um aumento na meia-vida da ondansetrona. Entretanto, a grande variabilidade interindividual resultou em uma considerável sobreposição nos parâmetros farmacocinéticos entre jovens (<65 anos de idade) e idosos (≥ 65 anos de idade) e não foram observadas diferenças na segurança e eficácia observadas entre pacientes com câncer de jovens e idosos matriculados em ensaios clínicos em náuseas e vômitos para suportar uma recomendação de dosagem diferente para os idosos. Com base nas concentrações plasmáticas mais recentes e em modelos de exposição-resposta, um efeito maior sobre QTcF é previsto em pacientes ≥ 75 anos de idade quando comparado com adultos jovens. Informações específicas de doses para administração intravenosa são fornecidas para pacientes acima de 65 anos de idade e acima de 75 anos de idade (ver Posologia e Administração – Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia e radioterapia – Idosos).



- Pacientes com disfunção renal:

Em pacientes com disfunção renal moderada (*clearance* de creatinina de 15 a 60 mL/min), tanto o *clearance* sistêmico quanto o volume de distribuição foram reduzidos após administração intravenosa de ondansetrona, resultando em um leve e clinicamente insignificante aumento da meia-vida de eliminação (5,4 horas). Em pacientes com disfunção renal grave que requer hemodiálise regular (estudados entre as diálises), a ondansetrona demonstrou perfil farmacocinético essencialmente inalterado após a administração intravenosa.

- Pacientes com disfunção hepática:

Nos pacientes com disfunção hepática grave, o *clearance* sistêmico da ondansetrona reduziu-se acentuadamente, a meia-vida de eliminação prolongou-se (15-32 horas) e a disponibilidade oral foi de aproximadamente 100% devido à redução do metabolismo pré-sistêmico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O Cloridrato de ondansetrona é contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

Tendo como base os relatos de hipotensão profunda e perda de consciência quando cloridrato de ondansetrona foi administrado com cloridrato de apomorfina, o uso concomitante dessas substâncias é contraindicado.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Há relatos de reações de hipersensibilidade em pacientes que já apresentaram esse tipo de reação a outros antagonistas seletivos de receptores 5-HT₃.

Ondansetrona prolonga o intervalo QT de maneira dose-dependente. Além disso, casos pós-comercialização de *Torsades de Pointes* têm sido relatados em pacientes usando ondansetrona. Evitar o uso de ondansetrona em pacientes com síndrome do QT longo congênito. O cloridrato de ondansetrona deve ser administrado com precaução em pacientes que possuem ou podem desenvolver prolongamento do QTc. Essas condições incluem pacientes com distúrbios eletrolíticos, pacientes com a síndrome do QT longo congênito, ou pacientes que tomam outros medicamentos que levam ao prolongamento QT ou distúrbios eletrolíticos.

Hipocalcemia e hipomagnesemia devem ser corrigidas antes da administração de ondansetrona.

Síndrome serotoninérgica tem sido descrita após o uso concomitante de cloridrato de ondansetrona e outros fármacos serotoninérgicos (ver Interações Medicamentosas). Se o tratamento concomitante com cloridrato de ondansetrona e outras drogas serotoninérgicas é clinicamente justificado, é recomendada a observação apropriada do paciente.

Tendo-se em vista que a ondansetrona aumenta o tempo de trânsito no intestino grosso, pacientes com sinais de obstrução intestinal subaguda devem ser monitorados após a administração.

A ondansetrona injetável não deve ser administrada na mesma seringa nem infundida com qualquer outra medicação.

A ondansetrona injetável deve ser administrada somente com soluções de infusão recomendadas (ver Posologia e Modo de usar).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Em testes psicomotores, cloridrato de ondansetrona não comprometeu o desempenho do paciente nessas atividades nem causou sedação. Não são previstos efeitos negativos em cada uma dessas atividades pela farmacologia de cloridrato de ondansetrona.

Gravidez e lactação

A segurança do uso da ondansetrona em mulheres grávidas ainda não foi estabelecida. Avaliações de estudos em animais experimentais não indicaram efeito nocivo direto nem indireto no desenvolvimento do embrião ou feto, no curso da gestação e no desenvolvimento perinatal e pós-natal. Entretanto, uma vez que estudos em animais nem sempre são preditivos da resposta humana, o uso da ondansetrona durante a gravidez não é recomendado.

Os testes têm demonstrado que a ondansetrona é excretada no leite de animais. Por esse motivo, recomenda-se que lactantes sob tratamento com a ondansetrona não amamentem.

Categoria B de risco na gravidez

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos específicos demonstraram que não há interações farmacocinéticas quando a ondansetrona administrada com álcool, temazepam, furosemida, tramadol ou propofol.

A ondansetrona é metabolizada por múltiplas enzimas hepáticas do citocromo P450: CYP3A4, CYP2D6 e CYP1A2. Devido à multiplicidade de enzimas capazes de metabolizar a ondansetrona, a inibição ou redução da atividade de uma dessas enzimas (por exemplo, a deficiência genética de CYP2D6) é normalmente compensada por outras enzimas e resulta em pouca ou nenhuma mudança no *clearance* da ondansetrona, não tornando necessário o ajuste de dose.

Deve-se ter cautela quando ondansetrona é coadministrada com drogas que prolongam o intervalo QT e/ou causam distúrbios eletrolíticos. (ver o item Advertências e Precauções)

apomorfina

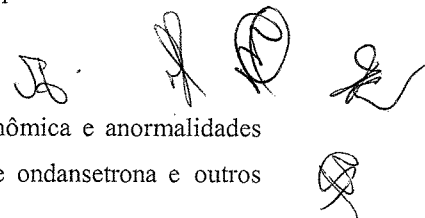
Tendo como base os relatos de hipotensão profunda e perda de consciência quando cloridrato de ondansetrona foi administrado com cloridrato de apomorfina, o uso concomitante dessas substâncias é contraindicado.

fenitoína, carbamazepina e rifampicina

Em pacientes tratados com indutores potentes da CYP3A4, como fenitoína, carbamazepina e rifampicina, o *clearance* oral da ondansetrona foi aumentado e as concentrações plasmáticas reduzidas.

fármacos serotoninérgicos

Síndrome serotoninérgica (incluindo estado mental alterado, instabilidade autonômica e anormalidades neuromusculares) tem sido descrita após o uso concomitante de cloridrato de ondansetrona e outros



fármacos serotoninérgicos, incluindo inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) (ver Advertências e Precauções).

tramadol

Dados de estudos pequenos indicam que a ondansetrona pode reduzir o efeito analgésico do tramadol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

As ampolas de cloridrato de ondansetrona devem ser armazenadas em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegidas da luz. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

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

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

As ampolas de cloridrato de ondansetrona devem ser usadas somente uma vez, injetadas ou diluídas imediatamente após serem abertas. Qualquer solução remanescente deve ser descartada. As ampolas não devem ser autoclavadas.

Aspectos físicos / Características organolépticas

O cloridrato de ondansetrona injetável é uma solução límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

Uso intravenoso ou intramuscular.

As soluções para injeção de cloridrato de ondansetrona devem ser usadas somente uma vez e injetadas ou diluídas imediatamente após serem abertas. Qualquer solução remanescente deve ser descartada. As ampolas não devem ser autoclavadas.

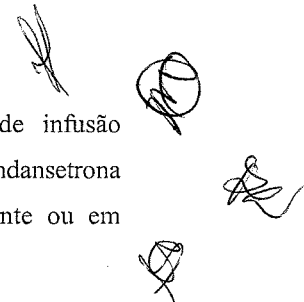
Estudos de compatibilidade foram realizados com bolsas e equipos de PVC. A estabilidade é verificada usando-se bolsas PET ou frascos de vidro tipo I.

Diluições da ondansetrona em solução de NaCl a 0,9% p/v ou em solução de glicose a 5% p/v demonstraram ser estáveis em seringas de polipropileno. Portanto, considera-se que a ondansetrona diluída com os fluidos compatíveis de infusão recomendados abaixo poderão ser estáveis em seringas de polipropileno.

Segundo as boas práticas farmacêuticas, as soluções intravenosas devem ser preparadas no momento da infusão e sob condições adequadas de assepsia.

Compatibilidade com fluidos intravenosos:

O cloridrato de ondansetrona injetável deve somente ser misturado com os líquidos de infusão recomendados. Estudos de compatibilidade têm demonstrado que a solução de cloridrato de ondansetrona injetável é estável durante sete dias em temperatura abaixo de 25°C, sob luz fluorescente ou em refrigerador, com os seguintes fluidos de infusão intravenosa:



- solução intravenosa de cloreto de sódio a 0,9% p/v;
- solução intravenosa de glicose a 5% p/v;
- solução intravenosa de manitol a 10% p/v;
- solução intravenosa de Ringer;
- solução intravenosa de cloreto de potássio a 0,3% p/v + cloreto de sódio a 0,9% p/v;
- solução intravenosa de cloreto de potássio a 0,3% p/v + glicose a 5% p/v.

Compatibilidade com outras drogas:

O cloridrato de ondansetrona injetável pode ser administrado por infusão intravenosa de 1 mg/hora, por exemplo, através de um frasco de infusão ou de uma bomba de infusão. As seguintes drogas podem ser administradas, com ondansetrona, nas concentrações de 16 a 160 µg/mL (8 mg/500 mL e 8 mg/50 mL, respectivamente, por exemplo), através de equipo em Y.

cisplatina

Concentrações de até 0,48 mg/mL (240 mg em 500 mL, por exemplo) administradas durante uma a oito horas.

fluoruracila

Concentrações de até 0,8 mg/mL (2,4 g em três litros ou 400 mg em 500 mL, por exemplo) administradas a uma velocidade de pelo menos 20 mL/h (500 mL por 24 horas). Altas concentrações de 5-fluoruracila podem causar precipitação da ondansetrona. A infusão de 5-fluoruracila pode conter até 0,045% p/v de cloreto de magnésio em adição a outros excipientes que se mostraram compatíveis.

carboplatina

Concentrações na faixa de 0,18 mg/mL a 9,9 mg/mL (90 mg em 500 mL a 990 mg em 100 mL, por exemplo) administradas durante dez minutos a uma hora.

etoposida

Concentrações na faixa de 0,144 mg/mL a 0,25 mg/mL (72 mg em 500 mL a 250 mg em 1.000 mL, por exemplo) administradas durante 30 minutos a uma hora.

ceftazidima

Doses na faixa de 250 mg a 2.000 mg reconstituídas com água estéril para injeções, como recomendado pelo produtor (2,5 mL para 250 mg e 10 mL para 2 g de ceftazidima, por exemplo), e administradas como injeção intravenosa em *bolus* durante aproximadamente cinco minutos.

ciclofosfamida

Doses na faixa de 100 mg a 1 g reconstituídas com água estéril para injeções, 5 mL por 100 mg de ciclofosfamida, 5 mL por 100mg de ciclofosfamida, como recomendado pelo fabricante, e administradas como injeção intravenosa em *bolus* durante aproximadamente cinco minutos.

doxorrubicina

Doses na faixa de 10 mg a 100 mg reconstituídas com água estéril para injeções por 10 mg de doxorrubicina, 5 mL por 10 mg de doxorrubicina, como recomendado pelo fabricante, e administradas como injeção intravenosa em *bolus* durante aproximadamente cinco minutos.

dexametasona

Podem ser administrados 20 mg de fosfato sódico de dexametasona como injeção intravenosa lenta durante dois a cinco minutos através de equipo em Y de uma infusão, liberando-se 8 mg ou 16 mg de ondansetrona diluída em 50 mL a 100 mL de um líquido de infusão compatível durante

Jo
f
R
R

aproximadamente 15 minutos. A compatibilidade entre o fosfato sódico de dexametasona e a ondansetrona foi demonstrada com a administração dessas drogas através do mesmo equipo, o que resultou em concentrações na faixa de 32 µg a 2,5 mg/mL de fosfato sódico de dexametasona e de 8 µg a 1 mg/mL de ondansetrona.

Posologia

- Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia e radioterapia

O potencial emetogênico do tratamento de câncer varia de acordo com as doses e combinações dos regimes de quimioterapia e radioterapia usados. A seleção do regime de dose deve ser determinada pela gravidade emetogênica.

Adultos

A dose intravenosa ou intramuscular recomendada é de 8 mg, administrada imediatamente antes do tratamento.

Para quimioterapia altamente emetogênica, uma dose intravenosa inicial máxima de 16 mg de ondansetrona infundida durante 15 minutos pode ser usada. Não deve ser administrada uma dose intravenosa única maior que 16 mg.

A eficácia de cloridrato de ondansetrona em quimioterapia altamente emetogênica pode ser aumentada pela adição de uma dose única intravenosa de 20 mg de fosfato sódico de dexametasona administrada antes da quimioterapia. Recomenda-se tratamento oral para proteger contra êmese prolongada ou retardada após as primeiras 24 horas.

Doses intravenosas maiores que 8 mg a até um máximo de 16 mg devem ser diluídas em 50 mL a 100 mL de cloreto de sódio 0,9% injetável ou dextrose 5% injetável antes da administração e infundidas por não menos que 15 minutos (ver Modo de Usar). Doses de cloridrato de ondansetrona de 8 mg ou menos não precisam ser diluídas e devem ser administradas como uma injeção intramuscular ou intravenosa lenta em não menos que 30 segundos.

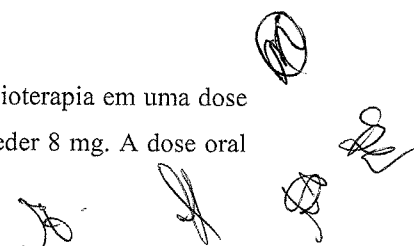
A dose inicial de cloridrato de ondansetrona deve ser seguida por 2 doses adicionais intramusculares ou intravenosas de 8 mg com duas ou quatro horas de intervalo, ou por uma infusão constante de 1 mg/h por até 24 horas.

Crianças e adolescentes (de 6 meses a 17 anos de idade)

A dose em casos de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia pode ser calculada baseada na área de superfície corporal ou peso. Em estudos clínicos pediátricos, ondansetrona foi administrada através de infusão intravenosa diluída em 25 a 50 mL de solução salina ou outro fluido de infusão compatível e infundida por um período superior a 15 minutos.

- Posologia baseada em área de superfície corporal

O cloridrato de ondansetrona deve ser administrado imediatamente antes da quimioterapia em uma dose única por via intravenosa na dose de 5 mg/m². A dose intravenosa não deve exceder 8 mg. A dose oral



pode começar doze horas depois e pode continuar por até 5 dias (tabela 1). Não deve ser excedida a dose de adultos.

Tabela 1: Dosagem baseada em área de superfície corporal para náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (idade entre 2 a 17 anos)

Área de superfície corporal	Dia 1	Dias 2 a 6
$\geq 0,6 \text{ m}^2$ a $\leq 1,2 \text{ m}^2$	5 mg/m ² por via intravenosa, mais 4 mg por via oral após 12 horas.	4 mg por via oral a cada 12 horas
$> 1,2 \text{ m}^2$	5 ou 8 mg/ m ² por via intravenosa, mais 8 mg por via oral após 12	8 mg por via oral a cada 12 horas

- Posologia baseada por peso corporal

O cloridrato de ondansetrona deve ser administrado imediatamente antes da quimioterapia em uma dose única intravenosa de 0,15 mg/kg. A dose intravenosa não deve exceder 8 mg. No dia 1, duas doses adicionais por via intravenosa podem ser dadas com intervalos de 4 horas. A administração por via oral pode começar doze horas mais tarde e pode continuar por até 5 dias (tabela 2). Não deve ser excedida a dose de adultos.

Tabela 2: Posologia baseada em peso corporal para náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (idade entre 2 a 17 anos)

Peso corporal	Dia 1	Dias 2 a 6
$> 10 \text{ kg}$	Até 3 doses de 0,15 mg/kg por via intravenosa a cada 4h	4 mg por via oral a cada 12 horas

Idosos

Em pacientes com idade a partir de 65 anos, todas as doses intravenosas devem ser diluídas e infundidas durante 15 minutos e, se repetidas, deve ser dado um intervalo de não menos que quatro horas.

Em pacientes de 65 a 74 anos de idade, a dose intravenosa inicial de cloridrato de ondansetrona 8 mg ou 16 mg, infundidas durante 15 minutos, deve ser seguida por duas doses de 8 mg infundidas durante 15 minutos, após intervalo de não menos que 4 horas.

Em pacientes de 75 anos de idade ou mais, a dose inicial intravenosa de cloridrato de ondansetrona não deve exceder 8 mg infundidas durante 15 minutos. A dose inicial de 8 mg deve ser seguida por duas doses de 8 mg, infundidas durante 15 minutos e após um intervalo de não menos que 4 horas (ver População especial de pacientes – Idosos).

Pacientes com insuficiência renal

Não é necessária nenhuma alteração da via de administração, da dose diária nem da frequência de dose.

Pacientes com insuficiência hepática

O *clearance* de cloridrato de ondansetrona é significativamente reduzido e a meia-vida plasmática significativamente prolongada em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. Para esses pacientes, a dose total diária, por via intravenosa, não deve exceder 8 mg.

Pacientes com deficiência do metabolismo de esparteína / debrisoquina

A meia-vida de eliminação da ondansetrona não é alterada em indivíduos que têm deficiência do metabolismo de esparteína e debrisoquina. Conseqüentemente, em tais pacientes, doses repetidas não provocarão níveis diferentes de exposição a droga dos que ocorrem na população em geral. Não é necessário alterar a dosagem diária nem a frequência de dose.

- Náuseas e vômitos pós-operatórios

Adultos

Para prevenção de náuseas e vômitos pós-operatórios, recomenda-se usar cloridrato de ondansetrona em dose única de 4 mg, que pode ser administrada através de injeção intramuscular ou intravenosa lenta na indução da anestesia.

Para tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios já estabelecidos, recomenda-se uma dose única de 4 mg administrada através de injeção intramuscular ou intravenosa lenta.

Crianças e adolescentes (de 1 mês a 17 anos de idade)

Para prevenção e tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios em pacientes pediátricos submetidos a cirurgia sob anestesia geral, pode-se administrar ondansetrona através de injeção intravenosa lenta na dose de 0,1 mg/kg, até o máximo de 4 mg, antes, durante ou depois da indução da anestesia ou ainda após a cirurgia.

Idosos

Existem poucos estudos com o uso de cloridrato de ondansetrona na prevenção e no tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios em pessoas idosas, entretanto cloridrato de ondansetrona é bem tolerado por pacientes acima de 65 anos de idade submetidos a quimioterapia.

Pacientes com insuficiência renal

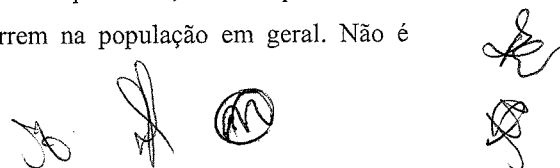
Não é necessária nenhuma alteração da via de administração, da dose diária nem da frequência de dose.

Pacientes com insuficiência hepática

O *clearance* de cloridrato de ondansetrona é significativamente reduzido e a meia-vida plasmática significativamente prolongada em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. Para esses pacientes, a dose total diária, por via intravenosa, não deve exceder 8 mg. Recomenda-se, portanto, a administração parenteral ou oral.

Pacientes com deficiência do metabolismo de esparteína/debrisoquina

A meia-vida de eliminação da ondansetrona não é alterada em indivíduos que têm deficiência do metabolismo de esparteína e debrisoquina. Conseqüentemente, em tais pacientes, doses repetidas não provocarão níveis diferentes de exposição à droga dos que ocorrem na população em geral. Não é necessário alterar a dosagem diária nem a frequência de dose.



9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos muito comuns, comuns e incomuns são determinados geralmente a partir de dados de estudos clínicos. A incidência no grupo placebo foi levada em consideração. Os eventos raros e muito raros são determinados a partir de dados espontâneos pós- comercialização. As frequências seguintes são estimadas na dose padrão recomendada para cloridrato de ondansetrona de acordo com indicação e formulação.

Reação muito comum (> 1/10): cefaleia.

Reações comuns (>1/100 e < 1/10): sensação de calor ou rubor; constipação; reações no local da injeção intravenosa.

Reações incomuns (>1/1.000 e < 1/100): convulsão; transtornos do movimento (inclusive distúrbios extrapiramidais, tais como crises oculógiras, reações distônicas e discinesia, observados sem evidências definitivas de persistência de sequelas clínicas); arritmias; dor torácica, com ou sem depressão do segmento ST; bradicardia; hipotensão; soluços; aumento assintomático de testes funcionais hepáticos (essas reações foram observadas em pacientes submetidos à quimioterapia com cisplatina).

Reações raras (>1/10.000 e < 1/1.000): reações de hipersensibilidade imediata, às vezes grave, inclusive anafilaxia; tontura predominantemente durante a administração intravenosa rápida; distúrbios visuais passageiros (como visão turva), predominantemente durante a administração intravenosa; prolongamento do intervalo QT (incluindo *Torsades de Pointes*).

Reações muito raras (< 1/10.000): cegueira passageira, predominantemente durante a administração intravenosa; erupção cutânea tóxica, incluindo necrólise epidérmica tóxica.

A maior parte dos casos de cegueira relatados foi resolvida em até 20 minutos. A maioria dos pacientes recebeu agentes quimioterápicos, inclusive cisplatina. Alguns casos de cegueira passageira foram relatados como de origem cortical.

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 experiência com casos de superdosagem da ondansetrona é limitada. Na maioria deles, os sintomas são muito similares aos relatados acerca dos pacientes que recebem doses recomendadas (ver Reações adversas). A ondansetrona prolonga o intervalo QT de maneira dose dependente. O monitoramento por ECG é recomendado em casos de superdosagem. Tem sido relatados casos de síndrome serotoninérgica em crianças pequenas após superdosagem por via oral.

Tratamento

Não existe antídoto específico contra a ondansetrona. Dessa forma, em casos de superdose, recomenda-se conduzir terapias sintomáticas e de suporte apropriadas. O uso de ipecacuanha para tratar a superdosagem de ondansetrona não é recomendável, uma vez que é pouco provável que se obtenha resposta satisfatória em razão da própria ação antiemética de cloridrato de ondansetrona.

Tratamentos adicionais devem ser clinicamente indicados ou recomendados por centros de toxicologia, quando houver.

012274
cg

Em caso de intoxicação ligue para 08007226001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS1.0387.0058

Farmacêutico Responsável: Dr. Augusto César Garoufo de Andrade
CRF – MG nº13603

Hypofarma-Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda
R. Dr. Irineu Marcellini, 303-Ribeirão das Neves – M.G
CNPJ: 17.174.657/0001-78
Indústria Brasileira
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR: 0800-7045144

**USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



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

Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula					Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas	
23/10/2013	0894041/13-0	10459 - GENÉRICO – Inclusão inicial de Texto de Bula- RDC 60/12	—	—	—	—	NA	VPS	TODAS	
07/10/2015	08907741/59	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	—	—	—	—	Adequação da bula conforme RDC 47, de 08 de setembro de 2009 em harmonização à bula padrão aprovada pela Anvisa em 13/07/2015; Alteração dos Dizeres Legais.	VPS	TODAS	
15/05/2018	NA* *Será gerado após a presente petição	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	—	—	—	—	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 24/07/2017.	VPS	TODAS	

012275

9

[Handwritten signatures and marks]

305

012276
eg

Detalhe do Produto: FOSFATO DISSODICO DE DEXAMETASONA					
Nome da Empresa Detentora do Registro	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A	CNPJ	17.159.229/0001-76	Autorização	1.00.370-7
Processo	25000.001614/0086	Categoria Regulatória		Data do registro	21/03/2000
Nome Comercial	FOSFATO DISSODICO DE DEXAMETASONA	Registro	103700287	Vencimento do Registro	03/2020
Princípio Ativo	FOSFATO DISSÓDICO DE DEXAMETASONA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	GLICOCORTICOIDES SISTEMICOS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente	-	Bula Profissional	-

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	2,0 MG /ML SOL INJ CT FA VD INC X 1 ML <small>ATIVA</small>	1037002870015	SOLUÇÃO INJETAVEL	21/03/2000	24meses
2	4,0 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 2,5 ML <small>CANCELADA OU CANCELADA</small>	1037002870023	SOLUÇÃO INJETAVEL	21/03/2000	24meses
3	2,0 MG /ML SOL INJ CT AMP VD INC X 1 ML <small>ATIVA</small>	1037002870031	SOLUÇÃO INJETAVEL	21/03/2000	24meses
4	2,0 MG /ML SOL INJ CX 100 FA VD INC X 1 ML (EMB HOSP) <small>ATIVA</small>	1037002870041	SOLUÇÃO INJETAVEL	21/03/2000	24meses
5	4,0 MG/ML SOL INJ CX 100 FA VD INC X 2,5 ML (EMB)	1037002870058	SOLUÇÃO INJETAVEL	21/03/2000	24meses

012277
49

HOSP) CANCELADA OU CADUCA					
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	4,0 MG/ML SOL INJ CT AMP VD AMB X 2,5 ML ATIVA	1037002870066	SOLUÇÃO INJETAVEL	21/03/2000	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	4,0 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2,5 ML (EMB HOSP) ATIVA	1037002870074	SOLUÇÃO INJETAVEL	21/03/2000	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	4,0 MG/ML SOL INJ CT AMP VD INC X 2,5 ML CANCELADA OU CADUCA	1037002870082	SOLUÇÃO INJETAVEL	21/03/2000	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	4,0 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 2,5 ML (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1037002870090	SOLUÇÃO INJETAVEL	21/03/2000	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	4,0 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD AMB X 2,5 ML ATIVA	1037002870104	SOLUÇÃO INJETAVEL	21/03/2000	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	4,0 MG/ML SOL INJ CT 6 AMP VD AMB X 2,5 ML ATIVA	1037002870112	SOLUÇÃO INJETAVEL	21/03/2000	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	4,0 MG/ML SOL INJ CX 120 AMP VD AMB X 2,5 ML (EMB HOSP) ATIVA	1037002870120	SOLUÇÃO INJETAVEL	21/03/2000	24meses

Princípio Ativo		FOSFATO DISSÓDICO DE DEXAMETASONA			
Complemento Diferencial da Apresentação		-			
Embalagem		<ul style="list-style-type: none"> Primária - AMPOLA DE VIDRO AMBAR Secundária - CAIXA COM CAMA PARA AMPOLA 			
Local de Fabricação		<ul style="list-style-type: none"> LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A - 17.159.229/0001-76 - ANÁPOLIS - GO - BRASIL 			
Via de Administração		INTRAMUSCULAR/INTRAVENOSO			
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	4,0 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD INC X 2,5 ML CANCELADA OU CADUCA	1037002870139	SOLUÇÃO INJETAVEL	21/03/2000	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
14	4,0 MG/ML SOL INJ CT 6 AMP VD INC X 2,5 ML CANCELADA OU CADUCA	1037002870147	SOLUÇÃO INJETAVEL	21/03/2000	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
15	4,0 MG/ML SOL INJ CX 120 AMP VD INC X 2,5 ML (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1037002870155	SOLUÇÃO INJETAVEL	21/03/2000	24meses
<input type="button" value="Voltar"/>					

012278
cg



012279
9

acetato de dexametasona

Crema dermatológico 1mg/g

[Handwritten signatures and initials]

acetato de dexametasona

acetato de dexametasona

APRESENTAÇÕES

Creme dermatológico 1mg/g

Embalagens contendo 1, 25, 50 e 100 bisnagas com 10g.

USO TÓPICO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada grama do creme dermatológico contém:

acetato de dexametasona.....1mg

Excipiente q.s.p.....1g

Excipientes: álcool etílico, edetato dissódico, metilparabeno, álcool cetosteárilico/polissorbato 60, polissorbato 80, propilenoglicol, propilparabeno e água de osmose reversa.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

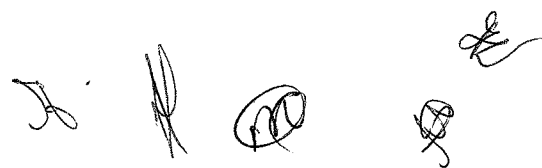
Este medicamento é destinado ao tratamento de muitas formas de dermatoses. Prurido anogenital inespecífico, dermatoses alérgicas tais como as dermatites de contato, dermatite atópica (eczema alérgico), líquen simples crônico, pruridos com liquenificações, dermatite eczematóide, dermatite devido a ingestão de alimentos, dermatite seborréica infantil e dermatite actínica, tratamento sintomático da dermatite seborréica, miliária, impetigo, queimadura devido aos raios solares, picadas de insetos e otite externa (não havendo perfuração da membrana do tímpano). Esta preparação é recomendada como um auxiliar ao tratamento e não como uma substituição à orientação convencional.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

As referências de estudos que suporte as indicações acima podem ser encontradas na seguinte fonte: Martindale. The complete drug reference, 34 ed, 2005. Páginas 1074-1075 e 1097-1099.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas: A dexametasona é um princípio ativo do grupo dos corticosteróides, com ação anti-inflamatória e antipruriginosa. Pode ser utilizado para uso local em algumas enfermidades da pele.



O mecanismo de ação está ligado a estabilização de membranas dos lisossomos dos tecidos afetados. Há indícios de ação vasoconstritora adicional.

Propriedades Farmacocinéticas: O grau de absorção percutânea da dexametasona depende de diferentes fatores como o tipo de veículo e o estado de integridade da pele. Existe alguma absorção na pele normal que é favorecida por inflamações e outros processos patológicos locais. Os curativos oclusivos aumentam significativamente a velocidade de absorção. Após a absorção de dexametasona na pele, os caminhos metabólicos são idênticos aos da dexametasona administrada por via sistêmica. Liga-se primeiramente às globulinas, a meia-vida é longa (superando um dia) e a metabolização é essencialmente hepática, sendo a seguir excretada pelos rins.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Este medicamento não deve ser aplicado em presença de tuberculose da pele, varicelas, infecção por fungo ou herpes simples. Não usar em pacientes com história de hipersensibilidade conhecida a corticóides. Não aplicar no ouvido se houver perfuração na membrana do tímpano. O produto não deve ser usado por via oftálmica.

Categoria de risco na gravidez: Categoria C.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Tratamento a longo prazo com corticosteróides, especialmente na pele do rosto, deve ser evitado, não importa a idade do paciente. Se não houver melhora no decorrer de uma semana, a terapia deve ser descontinuada. Durante o uso prolongado, especialmente em áreas extensas da pele, a absorção da droga pode aumentar consideravelmente, podendo resultar na suspensão da secreção hipofisária da ACTH, hipoglicemia, síndrome de *Cushing* e glicosúria em alguns pacientes e, em crianças, também do hormônio de crescimento.

Se houver infecções cutâneas por bactérias ou fungos é necessário instituir medicação associada contra estes agentes biológicos. Se não houver melhora rápida, a dexametasona deve ser interrompida e instaurado o correto tratamento da infecção.

Algumas doenças podem ser afetadas com o uso tópico de corticosteróides, especialmente diabetes *mellitus*, podendo ocorrer descompensação. Se o medicamento for utilizado por período curto de tempo não haverá este risco.


Corticosteróides tópicos só devem ser usados durante a gravidez se o potencial de benefícios justificar o potencial de riscos para o feto. Drogas desta classe não devem ser usadas extensivamente em pacientes grávidas, em grandes quantidades ou por períodos prolongados. Corticosteróides tópicos devem ser administrados com cautela durante a lactação, não devem ser aplicados nas mamas antes da amamentação.

Categoria de risco na gravidez: Categoria C.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Em casos de uso extenso ou curativo oclusivo aumenta a probabilidade de absorção do princípio ativo e de interferência medicamentosa no uso de digitálicos, anticoagulantes, antidiabéticos e diuréticos.



7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

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

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

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

Características físicas e organolépticas: Creme de coloração 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

Limpe cuidadosamente a área afetada antes da aplicação.

Aplique uma pequena quantidade de acetato de dexametasona no local afetado, 2 ou 3 vezes por dia. Evite uma aplicação indevidamente vigorosa. Antes de aplicar no ouvido, limpe e seque o conduto auditivo externo. Com um aplicador de ponta de algodão, espalhe nas paredes do conduto auditivo externo, uma camada de creme, 2 ou 3 vezes ao dia.

A aplicação de curativo oclusivo pode ser feita nos pacientes com psoríase ou em casos resistentes ao tratamento simples.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A incidência e a gravidade das reações adversas, locais ou sistêmicas, aumenta diretamente com o aumento da absorção cutânea.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): prurido, sensação de queimação, secura e mudanças na cor da pele.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): foliculite, síndrome de *Cushing*, dermatite perioral, equimose, edema, úlcera gástrica secundária, hirsutismo, hipertricrose, hipertensão, síndrome hipocalêmica, hipopigmentação, alterações na pigmentação da pele, miliária rubra, depleção protéica (fraqueza muscular), laceração e maceração epidérmica, estrias, atrofia tecidual subcutânea, perda de cabelo.

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

10. SUPERDOSE

Os componentes da fórmula não causam toxicidade quando utilizados em proporções adequadas sobre a pele. A aplicação de quantidades elevadas pode favorecer a absorção e levar a alterações hormonais descritas nas advertências e precauções.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. nº 1.0370.0479

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659

LABORATÓRIO
TEUTO BRASILEIRO S/A.

SAC
TEUTO
0800621800
E-mail: sac@teuto.com.br

012282
9

JJ
R
M
L

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



012283
eg

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

[Handwritten signatures and initials]

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
1/10/2016		10459 - GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	31/10/2016		10459 - GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	31/10/2016	Versão inicial	VPS	- 1mg/g crem derm ct bg al x 10g - 1mg/g crem derm 25 bg al x 10g (emb hosp) - 1mg/g crem derm 50 bg al x 10g (emb hosp) - 1mg/g crem derm 100 bg al x 10g (emb hosp)








417

012285

99

Detalhe do Produto: CLORIDRATO DE FLUOXETINA (PORT 344/98 - LISTA C1)					
Nome da Empresa Detentora do Registro	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A	CNPJ	17.159.229/0001-76	Autorização	1.00.370-7
Processo	25351.372894/2005-09	Categoria Regulatória		Data do registro	23/10/2006
Nome Comercial	CLORIDRATO DE FLUOXETINA (PORT 344/98 - LISTA C1)	Registro	103700487	Vencimento do Registro	10/2021
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE FLUOXETINA			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	20 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 14 ATIVA	1037004870012	CAPSULA GELATINOSA DURA	23/10/2006	24meses
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE FLUOXETINA				
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"> LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A - 17.159.229/0001-76 - ANÁPOLIS - GO - 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	20 MG CAP GEL DURA CT BL AL	1037004870020	CAPSULA GELATINOSA	23/10/2006	24meses

	PLAS TRANS X 28 ATIVA		DURA		
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE FLUOXETINA				
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 LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

012286

eg

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	20 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1037004870039	CAPSULA GELATINOSA DURA	23/10/2006	24meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE FLUOXETINA				
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 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	Validade

012287
cg

				Publicação	
4	20 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 56(EMB HOSP) ATIVA	1037004870047	CAPSULA GELATINOSA DURA	23/10/2006	24meses
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE FLUOXETINA				
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 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	20 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 60(EMB HOSP) ATIVA	1037004870055	CAPSULA GELATINOSA DURA	23/10/2006	24meses
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE FLUOXETINA				
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 LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"				
Destinação	Comercial				
Apresentação	Não				

fracionada					
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	20 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 70(EMB HOSP) <small>ATIVA</small>	1037004870063	CAPSULA GELATINOSA DURA	23/10/2006	24meses
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE FLUOXETINA				
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 LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"				
Destinação	Institucional Hospitalar Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	20 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 100(EMB HOSP) <small>ATIVA</small>	1037004870071	CAPSULA GELATINOSA DURA	23/10/2006	24meses
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE FLUOXETINA				
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				

012288

EG

	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
<input type="button" value="Voltar"/>	

012289
cg

012290
eg



cloridrato de fluoxetina

Cápsula dura 20mg

Jb

SP

170

Des

SP

417

012291
eg

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES AO PACIENTE



cloridrato de fluoxetina

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Cápsula dura 20mg

Embalagens contendo 28, 30 e 70 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura contém:

cloridrato de fluoxetina (equivalente a 20mg de fluoxetina).....22,36mg

Excipiente q.s.p.....1 cápsula

Excipientes: amido e óleo vegetal hidrogenado.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é indicado para o tratamento da depressão, associada ou não à ansiedade. Também é indicado para o tratamento da bulimia nervosa, do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e do transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM), incluindo tensão pré-menstrual (TPM), irritabilidade e disforia (mal-estar provocado pela ansiedade).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A fluoxetina aumenta os níveis de serotonina no cérebro, resultando em melhora dos sintomas da depressão, associada ou não à ansiedade, da bulimia nervosa, do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e do transtorno disfórico pré-menstrual.

A resposta terapêutica de fluoxetina é observada algumas semanas após o início do tratamento. No entanto, se o paciente não apresentar melhora dos sintomas, o médico deverá avaliar e reajustar a dose utilizada.

A fluoxetina é bem absorvida após administração oral. Concentrações plasmáticas máximas são alcançadas dentro de 6 a 8 horas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento não deve ser usado por pacientes alérgicos à fluoxetina ou a qualquer um dos seus excipientes. A fluoxetina não deve ser administrada a pacientes que estão utilizando inibidores da monoaminoxidase (IMAO), reversíveis ou não, como por exemplo, o sulfato de tranilcipromina (puro ou em associação) e o moclobemida. Nesse caso, o paciente deverá esperar no mínimo 14 dias após a suspensão do tratamento com IMAO para iniciar o tratamento com fluoxetina. O paciente deverá deixar um intervalo de pelo menos 5

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

semanas (ou talvez mais, dependendo da avaliação médica, especialmente se fluoxetina foi prescrito para o tratamento crônico e/ou em altas doses) após a suspensão do tratamento com fluoxetina e o início de tratamento com um IMAO ou tioridazina. O uso combinado de fluoxetina com um IMAO pode causar eventos adversos graves, podendo ser fatal.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

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

Advertências e Precauções

A possibilidade de uma tentativa de suicídio é característica de um quadro depressivo e de outras desordens psiquiátricas. Assim como outros antidepressivos, com atividade farmacológica semelhante, casos isolados de ideação e comportamentos suicidas foram relatados durante o tratamento com fluoxetina ou logo após a interrupção do tratamento. Embora não tenha sido estabelecida uma relação causal exclusiva para fluoxetina em induzir a tais comportamentos, uma avaliação em conjunto de vários antidepressivos (incluindo a fluoxetina) indica um aumento de risco potencial para ideias e comportamentos suicidas em pacientes pediátricos e adultos jovens (< 25 anos), em comparação ao placebo. O médico deve ser consultado imediatamente caso o paciente, independente da sua idade, relatar quaisquer pensamentos suicidas em qualquer fase do tratamento; o médico deve orientar os pacientes a relatar a qualquer momento aflições ou sentimentos diferentes observados durante o tratamento.

A fluoxetina deve ser utilizada com precaução em pacientes com condições clínicas que predisõem a arritmias (alteração dos batimentos cardíacos) ou exposição aumentada à fluoxetina (por exemplo, mau funcionamento do fígado).

Erupção de pele, reações de hipersensibilidade imediata e sistêmica (reações anafilactoides) e reações sistêmicas progressivas, algumas vezes graves e envolvendo pele, fígado, rins ou pulmões, foram relatadas por pacientes tratados com fluoxetina. Após o aparecimento de erupção cutânea ou de outra reação alérgica para a qual uma causa não pode ser identificada, fluoxetina deverá ser suspensa.

Assim como com outros medicamentos usados no tratamento da depressão, fluoxetina deve ser administrada com cuidado a pacientes com histórico de convulsões.

Foram relatados casos de hiponatremia (baixa concentração de sódio no sangue) em pacientes tratados com fluoxetina. A maioria desses casos ocorreu em pacientes idosos e em pacientes que estavam tomando diuréticos (medicamentos que facilitam a eliminação de urina) ou com diminuição da quantidade de líquidos no organismo.

Em pacientes com diabetes, ocorreu hipoglicemia (baixa taxa de açúcar no sangue) durante a terapia com fluoxetina e hiperglicemia (alta taxa de açúcar no sangue) após a suspensão do medicamento. Portanto, a dose de insulina e/ou hipoglicemiante oral deve ser ajustada quando o tratamento com fluoxetina for estabelecido e após a sua suspensão.

A fluoxetina deve ser utilizado com cuidado em pacientes com pressão intraocular elevada ou naqueles que tenham risco de glaucoma de ângulo estreito agudo (doença caracterizada pelo aumento da pressão intraocular que causa intensa dor nos olhos e perda repentina da visão).

O desenvolvimento de uma síndrome potencialmente fatal foi relatado com o uso de fluoxetina sozinha ou em conjunto com outros medicamentos da classe serotoninérgica (incluindo triptanos) e com medicamentos que prejudicam o metabolismo da serotonina (em particular, inibidores da monoaminoxidase).

Jo

M

S

SE

Os sintomas desta síndrome podem incluir alterações do estado mental (por exemplo, agitação, alucinações, *delirium* e coma), instabilidade autonômica [por exemplo, taquicardia (batimentos cardíacos acelerados), pressão arterial instável, tontura, sudorese (suor em excesso), rubor (vermelhidão da pele), hipertermia (febre)], sintomas neuromusculares [por exemplo, tremor, rigidez, mioclonia (movimentos involuntários muito bruscos dos braços e pernas durante o sono), hiperreflexia (reações de reflexo exageradas), falta de coordenação], convulsões (contração involuntária e intensa dos músculos) e/ou sintomas gastrointestinais [por exemplo, náusea (vontade de vomitar), vômito, diarreia].

O uso concomitante de fluoxetina com inibidores da monoaminoxidase com o propósito de tratar distúrbios psiquiátricos é contraindicada. A fluoxetina também não deve ser iniciada em paciente sendo tratado com inibidores da monoaminoxidase tais como linezolida ou azul de metileno por via venosa. A fluoxetina deve ser interrompida antes de iniciar o tratamento com um inibidor da monoaminoxidase.

Se o tratamento concomitante de fluoxetina com uma outra droga serotoninérgica, ou seja, triptanos, antidepressivos tricíclicos, fentanil, lítio, tramadol, bupirona, triptofano e Erva de São João, for clinicamente indicado, aconselha-se a observação cuidadosa do paciente, particularmente durante o início do tratamento e no aumento da dose.

O uso de fluoxetina deve ser considerado durante a gravidez somente se os benefícios do tratamento justificarem o risco potencial para o feto, tendo em conta os riscos do não tratamento da depressão.

Deve-se ter cuidado no final da gravidez, pois foram relatados, raramente, sintomas transitórios de retirada (ex. tremores transitórios, dificuldade na amamentação, taquipneia (respiração rápida) e irritabilidade] em recém-nascidos cujas mães fizeram uso de fluoxetina próximo ao término da gravidez.

A fluoxetina é excretada no leite humano. Portanto, deve-se ter cuidado quando este medicamento for administrado a mulheres que estejam amamentando.

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

Não foram observadas diferenças na segurança e eficácia de fluoxetina entre pacientes idosos e jovens. Outros relatos de experiências clínicas não identificaram diferenças nas respostas de pacientes jovens ou idosos, mas uma sensibilidade maior de alguns indivíduos idosos não pode ser excluída.

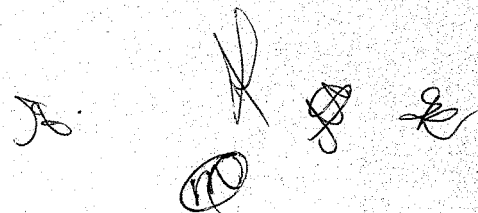
O uso de fluoxetina em crianças menores de 7 anos não foi estudado. O uso deste medicamento nesta população específica deve ocorrer sob supervisão médica.

A fluoxetina pode interferir na capacidade de julgamento, pensamento e ação. Portanto, durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, até que tenha certeza de que seu desempenho não foi afetado.

Interações medicamentosas

A fluoxetina deve ser administrada com cuidado em pacientes que estejam tomando os seguintes medicamentos:

- medicamentos que são metabolizados por um subgrupo específico de enzimas produzidas pelo fígado: Sistema P4502D6. Peça ao seu médico informações mais detalhadas sobre essa classe de medicamentos;
- medicamentos que agem no sistema nervoso central, tais como: fenitoína, carbamazepina, haloperidol, clozapina, diazepam, alprazolam, lítio, imipramina e desipramina;
- drogas que se ligam às proteínas do plasma;



-ácido acetilsalicílico e;
-anti-inflamatórios não estereoidais. Peça ao seu médico informações mais detalhadas sobre essa classe de medicamentos.

Efeitos anticoagulantes alterados (valores de laboratório e/ou sinais clínicos e sintomas), incluindo sangramento, sem um padrão consistente, foram reportados com pouca frequência quando fluoxetina e a varfarina foram coadministradas. Portanto, os pacientes em tratamento com varfarina devem ser cuidadosamente monitorados quanto à coagulação quando se inicia ou interrompe o tratamento com fluoxetina.

Houve raros relatos de convulsões prolongadas em pacientes usando fluoxetina juntamente com tratamento eletroconvulsivo.

Em testes formais, fluoxetina não aumentou os níveis de álcool no sangue ou intensificou os efeitos do álcool. Entretanto, a combinação de fluoxetina e álcool não é aconselhável.

A fluoxetina pode ser administrada com alimentos sem que interações ocorram.

A Erva de São João, também conhecida como *Hypericum perforatum*, pode interagir com fluoxetina, aumentando os efeitos adversos como a síndrome serotoninérgica (quadro caracterizado por alterações no estado mental e na atividade neuromuscular em combinação com disfunção do sistema nervoso autônomo).

Não há estudos que relatem a possibilidade de interação entre fluoxetina e nicotina.

Não há estudos em humanos a respeito da interação entre fluoxetina e exames laboratoriais e não laboratoriais.

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

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

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

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

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

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

Características do produto: Cápsula gelatinosa de coloração branca/branca.

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Como usar

A fluoxetina deve ser administrada por via oral e pode ser tomado independente das refeições.

Dosagem

Depressão: A dose recomendada é de 20mg/dia.

Bulimia Nervosa: A dose recomendada é de 60mg/dia.

Transtorno Obsessivo-Compulsivo: A dose recomendada é de 20mg/dia a 60mg/dia.

Transtorno Disfórico Pré-menstrual: A dose recomendada é de 20mg/dia administrada continuamente (durante todos os dias do ciclo menstrual) ou intermitentemente (isto é, uso diário, com início 14 dias antes do começo previsto da menstruação até o primeiro dia do fluxo menstrual). A dose deverá ser repetida a cada novo ciclo menstrual.

Doenças e/ou Terapias Concomitantes: Deve ser considerada uma dose mais baixa ou menos frequente em pacientes com comprometimento do fígado, doenças concomitantes ou naqueles que estejam tomando vários medicamentos.

A dose recomendada pode ser aumentada ou diminuída. Doses acima de 80mg/dia não foram sistematicamente avaliadas. Não há dados que demonstrem a necessidade de doses alternativas tendo como base somente a idade do paciente.

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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

Caso o paciente deixe de tomar uma dose, deverá tomá-la assim que possível.

Não tomar mais que a quantidade de fluoxetina recomendada pelo médico para período de 24 horas.

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

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

Foram relatadas as seguintes reações adversas com fluoxetina:

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): diarreia, náusea (vontade de vomitar), fadiga (cansaço) [incluindo astenia (perda ou diminuição da força muscular)], dor de cabeça e insônia (incluindo despertar cedo, insônia inicial, insônia de manutenção do sono), síndrome gripal (doença aguda com sintomas de febre, tosse ou dor garganta, na ausência de outros diagnósticos), faringite (inflamação da faringe) e sinusite (inflamação dos seios da face)

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

Palpitações (sensação do batimento cardíaco com mais força e/ou mais rápido que o normal), visão turva, boca seca, dispepsia (indisposição gastrointestinal), vômitos, calafrios, sensação de agitação, diminuição de peso, prolongamento do intervalo QT (prolongamento do período de condução elétrica no coração, o que pode ser causa de alterações do batimento cardíaco), diminuição do apetite [incluindo anorexia (falta de apetite)], distúrbio de atenção, vertigem (falsa sensação de movimentos), disgeusia (alteração do paladar), letargia (sensação de lentidão de movimentos e raciocínio), sonolência (incluindo hipersonia e sedação), tremor, sonhos anormais (incluindo pesadelos), diminuição da libido [incluindo perda da libido (desejo sexual)], nervosismo, inquietação, distúrbio do sono, tensão, micções (ato de urinar) frequentes [incluindo polaciúria (ato de urinar com maior frequência)], distúrbios da ejaculação, sangramentos ginecológicos, disfunção erétil (dificuldade de obtenção e/ou manutenção da ereção do pênis) bocejo, hiperidrose (suor em excesso), prurido (coceira), urticária (erupções da pele com coceira), rubor (vermelhidão da pele) [incluindo fogachos (sensação de calor no corpo)] e labilidade emocional (instabilidade emocional).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): midríase (dilatação da pupila dos olhos), disfagia (dificuldade para engolir), sensação de anormalidade, sensação de frio, sensação de calor, mal-estar, contusão, contração muscular, hiperatividade psicomotora [incluindo acatisia (incapacidade de ficar parado), ataxia (falta de coordenação dos movimentos), distúrbios do equilíbrio, bruxismo (ranger de dentes), discinesia (movimentos involuntários), mioclonia (movimentos involuntários muito bruscos dos braços e pernas durante o sono), despersonalização, humor elevado, humor eufórico, alteração do orgasmo [incluindo anorgasmia (incapacidade de ter orgasmo)], pensamento anormal, disúria (dificuldade ou dor para urinar), alopecia (perda de cabelos), suor frio, tendência aumentada para contusão e hipotensão (diminuição da pressão sanguínea), epistaxe (sangramento pelo nariz), gastroenterite (inflamação aguda que compromete os órgãos do sistema gastrointestinal), hipertonia (tensão excessiva dos músculos, artérias ou outro tecido do organismo), aumento da libido (aumento do desejo sexual), reação paranoica (desconfiança ou suspeita altamente exagerada ou injustificada), arritmia (irregularidade dos batimentos cardíacos), tontura (alteração do equilíbrio corporal), constipação (intestino preso), flatulência (gases) e febre (aumento da temperatura corporal).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor no esôfago, reação anafilática (reação alérgica grave generalizada), doença do soro, síndrome buco-glossal (problemas no sistema nervoso que atingem a boca – especialmente a língua), convulsão (contração involuntária e intensa dos músculos), hipomania (afeto exaltado, irritado, sem alterações dos sentidos), mania (crise de euforia), angioedema (coceira seguida de inchaço nas camadas mais profundas da pele), equimose (mancha roxa na pele devido à presença de sangue no tecido), reação de fotossensibilidade (reação da pele por sensibilidade à luz), vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos) e vasodilatação (aumento do diâmetro dos vasos sanguíneos), edema de laringe (inchaço da laringe), petéquias (pequenos pontos vermelhos na pele ou mucosas, causados por pequena hemorragia de vasos sanguíneos), púrpura (manchas e placas de cor roxa na pele, órgãos e mucosas) e síndrome abdominal aguda (dor no abdome, de aparecimento relativamente rápido, e que pode afetar em maior ou menor intensidade o organismo como um todo).

Não relatados: distúrbios na micção (ato de urinar).

Relatos pós-comercialização: secreção inapropriada do hormônio antidiurético, hepatite idiossincrática (inflamação do fígado) muito rara, síndrome serotoninérgica (quadro caracterizado por alteração no estado mental, na atividade neuromuscular e sistema nervoso autônomo), priapismo (ereção do pênis prolongada ou dolorida), eritema multiforme (lesões avermelhadas na pele), comprometimento da memória, disfunção sexual (ocasionalmente persistindo após a descontinuação do uso), sangramento gastrointestinal [incluindo hemorragia (sangramento excessivo) das varizes localizadas no esôfago, sangramento gengival e da boca, hematêmese (vômito de sangue), hematoquezia (eliminação de sangue através do reto), hematomas (intra-abdominal e peritoneal), hemorragia (anal, esofágica, gástrica, gastrointestinal superior e inferior, hemorroidal, peritoneal e retal), diarreia hemorrágica e enterocolites (inflamação do intestino delgado e do cólon), diverticulite (inflamação de bolsas circulares que se desenvolvem na parede do intestino) hemorrágica, gastrite hemorrágica, melena (fezes pretas) e úlcera hemorrágica (esofágica, gástrica e duodenal)], galactorreia (saída de leite pelas mamas), hiperprolactinemia (produção excessiva do hormônio prolactina), anemia aplástica (doença em que ocorre a diminuição da produção de todas as células produzidas pela medula óssea), fibrilação atrial (frequência

Jo. R. P. Z.
M

cardíaca irregular), catarata (embaçamento da membrana que fica no olho), acidente vascular cerebral (derrame cerebral), icterícia colestática (amarelamento dos fluidos e tecidos do organismo devido à alteração da produção de uma substância chamada bilirrubina), pneumonia eosinofílica [acúmulo de um tipo de glóbulo branco (eosinófilo) no pulmão], ginecomastia (aumento das mamas em homens), parada cardíaca (parada dos batimentos do coração), neurite óptica (inflamação do nervo óptico), pancreatite (inflamação do pâncreas), embolia pulmonar (entupimento de um vaso no pulmão), hipertensão pulmonar (aumento da pressão nas artérias dos pulmões), síndrome de *Stevens-Johnson* (tipo grave de inflamação da pele desencadeada por uma reação alérgica), trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas no sangue), púrpura trombocitopênica (destruição das plaquetas no sangue) e comportamento violento.

Sintomas de descontinuação: sintomas de descontinuação foram reportados quando o tratamento com fluoxetina foi interrompido. A interrupção abrupta do tratamento deve ser evitada. Procure orientação do seu médico para suspensão do tratamento. Os sintomas mais comuns reportados incluem tontura, alterações do sono, distúrbios sensoriais/parestesia (adormecimento ou formigamento de partes do corpo), ansiedade, agitação, astenia (perda ou diminuição da força física), confusão, dor de cabeça e irritabilidade.

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

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

Os casos de superdose de fluoxetina isolado geralmente têm uma evolução favorável. Os sintomas de superdose incluem náusea, vômito, convulsões, disfunção cardiovascular variando desde arritmias assintomáticas (alteração dos batimentos cardíacos sem sintomas) ou indicativo de alterações no eletrocardiograma (incluindo muitos casos raros de *Torsade de Pointes*), disfunção pulmonar e sinais de alteração do sistema nervoso central (variando de excitação ao coma). Os relatos de morte por superdose de fluoxetina isolado têm sido extremamente raros. No caso de superdose com fluoxetina verifique as condições do paciente quanto à respiração e batimentos cardíacos e o encaminhe rapidamente a um local de atendimento médico. Nenhum antídoto é conhecido. Diurese (eliminação de urina) forçada, hemoperfusão e transfusão sanguínea não são indicados. No caso de overdose, considere a possibilidade de que tenha sido usada outra droga ou medicamento simultaneamente.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. nº 1.0370.0487

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659



J.
M.
A.
R.

012298
eg

LABORATÓRIO
TEUTO BRASILEIRO S/A.

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

SAC
TEUTO
0800621800
E-mail-sac@teuto.com.br

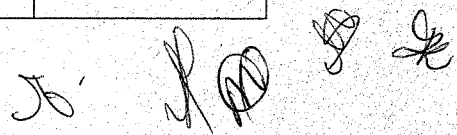
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

[Handwritten signatures]

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA





Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/06/2013	0434071/13-0	10459 - GENÉRICO - Inclusão inicial de texto de bula - RDC 60/12	01/06/2013	0434071/13-0	10459 - GENÉRICO - Inclusão inicial de texto de bula - RDC 60/12	01/06/2013	Versão inicial	VP	-20mg cap gel dura ct bl al plas inc x 28. -20mg cap gel dura ct bl al plas inc x 30. -20mg cap gel dura ct bl al plas inc x 70 (emb hosp).
07/01/2014	0010188/14-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12	07/01/2014	0010188/14-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12	07/01/2014	Identificação do Medicamento	VP	-20mg cap gel dura ct bl al plas inc x 28. -20mg cap gel dura ct bl al plas inc x 30. -20mg cap gel dura ct bl al plas inc x 70 (emb hosp).
21/06/2014	0490125/14-8	10459 - GENÉRICO - Inclusão inicial de texto de bula - RDC 60/12	21/06/2014	0490125/14-8	10459 - GENÉRICO - Inclusão inicial de texto de bula - RDC 60/12	21/06/2014	Versão inicial	VP	-20mg cap gel dura ct bl al plas inc x 28. -20mg cap gel dura ct bl al plas inc x 30. -20mg cap gel dura ct bl al plas inc x 70 (emb hosp).
12/04/2016	1540770/16-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12	12/04/2016	1540770/16-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12	12/04/2016	Identificação do Medicamento 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este	VP	-20mg cap gel dura ct bl al plas inc x 28. -20mg cap gel dura ct bl al plas inc x 30. -20mg cap gel dura ct bl al plas inc x 70 (emb hosp).

112299
99





28/07/2016	2126463/16-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	28/07/2016	2126463/16-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	28/07/2016	8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	-20mg cap gel dura ct bl al plas inc x 28. -20mg cap gel dura ct bl al plas inc x 30. -20mg cap gel dura ct bl al plas inc x 70 (emb hosp).
------------	--------------	---	------------	--------------	---	------------	--	----	---

012300
9

443

Detalhe do Produto: GLICLAZIDA

Nome da Empresa Detentora do Registro	RANBAXY FARMACÊUTICA LTDA	CNPJ	73.663.650/0001-90	Autorização	1.02.352-8
Processo	25351.349483/2011-43	Categoria Regulatória		Data do registro	24/09/2012
Nome Comercial	GLICLAZIDA	Registro	123520223	Vencimento do Registro	09/2022
Princípio Ativo	GLICLAZIDA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTIDIABETICOS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

012301
9

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	30MG COM LIB PROL BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 15 ATIVA	1235202230016	COMPRIMIDO DE LIBERACAO PROLONGADA	24/09/2012	24meses
Princípio Ativo	GLICLAZIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (blister de alumínio plástico pvc/pvdc transparente) Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED. - VILLAGE GANGUWALA, PAONTA SAHIB 173 025, DISTRICT SIRMOUR, HIMACHAL PRADESH. - ÍNDIA 				
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	30MG COM LIB PROL BL AL PLAS	1235202230024	COMPRIMIDO DE LIBERACAO	24/09/2012	24meses

	PVC/PVDC TRANS X 30 <small>ATIVA</small>		PROLONGADA		
Princípio Ativo	GLICLAZIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (blister de alumínio plástico pvc/pvdc transparente) Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED. - VILLAGE GANGUWALA, PAONTA SAHIB 173 025, DISTRICT SIRMOUR, HIMACHAL PRADESH. - ÍNDIA 				
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	30MG COM LIB PROL BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 60 <small>ATIVA</small>	1235202230032	COMPRIMIDO DE LIBERACAO PROLONGADA	24/09/2012	24meses
Princípio Ativo	GLICLAZIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (blister de alumínio plástico pvc/pvdc transparente) Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED. - VILLAGE GANGUWALA, PAONTA SAHIB 173 025, DISTRICT SIRMOUR, HIMACHAL PRADESH. - ÍNDIA 				
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	Não				

012302
cg

012303

EJ

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	30MG COM LIB PROL BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 200 ATIVA	1235202230040	COMPRIMIDO DE LIBERACAO PROLONGADA	24/09/2012	24meses
Princípio Ativo	GLICLAZIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (blister de alumínio plástico pvc/pvdc transparente) Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED. - VILLAGE GANGUWALA, PAONTA SAHIB 173 025, DISTRICT SIRMOUR, HIMACHAL PRADESH. - ÍNDIA 				
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	Hospitalar				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	30MG COM LIB PROL BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 500 ATIVA	1235202230059	COMPRIMIDO DE LIBERACAO PROLONGADA	24/09/2012	24meses
Princípio Ativo	GLICLAZIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (blister de alumínio plástico pvc/pvdc transparente) Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED. - VILLAGE GANGUWALA, PAONTA SAHIB 173 025, DISTRICT SIRMOUR, HIMACHAL PRADESH. - ÍNDIA 				
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	Hospitalar				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	30 MG COM LIB PROL BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 1000 ATIVA	1235202230067	COMPRIMIDO DE LIBERACAO PROLONGADA	24/09/2012	24meses
Princípio Ativo	GLICLAZIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> • Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (blister de alumínio plástico pvc/pvdc transparente) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> • SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED. - VILLAGE GANGUWALA, PAONTA SAHIB 173 025, DISTRICT SIRMOUR, HIMACHAL PRADESH. - ÍNDIA 				
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	Hospitalar				
Apresentação fracionada	Não				
<input type="button" value="Voltar"/>					

012304
cg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

gliclazida

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

gliclazida 30 mg: embalagens com 30, 60 ou 500* comprimidos de liberação prolongada.

*Embalagem hospitalar.

USO ADULTO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de liberação prolongada de gliclazida 30 mg contém:

gliclazida..... 30 mg

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

Excipientes: povidona, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, hipromelose, dióxido de silício, estearato de magnésio e água purificada.

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

A gliclazida é um medicamento que reduz os níveis sanguíneos de açúcar (agente antidiabético oral da classe das sulfonilureias).

A gliclazida é destinada ao tratamento de diabetes tipo 2 (tipo de diabetes, no qual o paciente não necessita fazer uso de insulina), diabetes no paciente obeso, diabetes em paciente idoso e diabetes em pacientes com complicações vasculares.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O pâncreas, assim que comemos, libera a insulina que vai manter o açúcar do sangue em níveis normais. No diabetes, a secreção de insulina é inadequada provocando aumento do açúcar (hiperglicemia).

A gliclazida estimula o pâncreas a liberar insulina no momento certo e na quantidade certa, controlando as taxas de açúcar no sangue.

Com o tempo, no diabetes podem aparecer complicações vasculares; gliclazida opõe-se à evolução destas complicações. O início de ação de gliclazida, na maioria dos pacientes, pode ser notado em 2 semanas de tratamento.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A gliclazida está contraindicada nos seguintes casos:

- alérgico (possui hipersensibilidade) à gliclazida, qualquer outro componente da fórmula da gliclazida, outros medicamentos da mesma classe (sulfonilureias) ou outros medicamentos relacionados (sulfamidas hipoglicemiantes);
- apresenta diabetes tipo 1 (tipo de diabetes no qual o paciente faz uso de insulina);
- apresenta corpos cetônicos ou açúcar na sua urina (isso pode indicar que você apresenta diabetes com cetoacidose), em pré-coma ou coma diabético;
- apresenta doença renal ou hepática grave;
- em uso de medicamentos para tratamento de infecções fúngicas (miconazol, vide item 4);
- amamentação (vide item 4).

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

Você deve seguir o tratamento prescrito pelo seu médico para alcançar os níveis de açúcar sanguíneos normais. Isso significa que além de fazer o tratamento regularmente, você deve seguir uma dieta, exercitar-se e, se necessário, perder peso.

Durante o tratamento com gliclazida, seu nível de açúcar sanguíneo (e possivelmente na urina) e também sua hemoglobina glicada (HbA1c) devem ser regularmente monitorados.

(Handwritten signatures and initials)



Nas primeiras semanas de tratamento, o risco de hipoglicemia (níveis de açúcar sanguíneos baixos) pode aumentar. Nesses casos, um controle médico rigoroso é necessário.

A hipoglicemia pode ocorrer nos seguintes casos:

- se você não faz as refeições em intervalos regulares ou pula refeições;
- se você faz jejum;
- se você for desnutrido;
- se você mudar sua dieta;
- se você aumentar sua atividade física e sua ingestão de carboidratos, não compensando este aumento;
- se você beber álcool, especialmente, se você pular refeições;
- se você tomar outros medicamentos ou medicamentos naturais ao mesmo tempo;
- se você tomar uma dose muito alta de gliclazida;
- se você sofrer de alguma desordem hormonal especial (desordens funcionais da tireoide, glândulas pituitária ou adrenal);
- se sua função renal ou hepática estiver severamente reduzida.

Se você apresentar hipoglicemia, você pode apresentar os seguintes sintomas: dor de cabeça, fome intensa, náuseas, vômitos, fadiga, distúrbios do sono, agitação, agressividade, falta de concentração, vigilância e tempo de reação reduzida, depressão, confusão mental, distúrbios da fala ou visão, tremores, distúrbios sensoriais, tontura e sensação de impotência. Os seguintes sinais e sintomas também podem ocorrer: sudorese, pele úmida, ansiedade, batimentos cardíacos acelerados ou irregulares, aumento da pressão arterial, dor súbita intensa no peito que pode irradiar para regiões vizinhas (angina pectoris).

Se os níveis de açúcar sanguíneo continuarem a reduzir, você pode sofrer uma confusão maior (delírio), ter convulsões, alterar seu comportamento, sua respiração pode ficar dificultada, seus batimentos cardíacos mais lentos e você pode ficar inconsciente.

Na maioria dos casos, os sintomas da hipoglicemia desaparecem muito rapidamente se você consumir açúcar, por exemplo, comprimidos de glicose, torrões de açúcar, sucos adoçados ou chás açucarados.

Você sempre deve ter com você algum alimento que contenha açúcar (comprimidos de glicose, torrões de açúcar).

Lembre-se que adoçantes artificiais não são eficientes. Por favor, entre em contato com seu médico ou com o hospital mais próximo se seu consumo de açúcar não foi eficiente ou se os sintomas reaparecerem.

Os sintomas de hipoglicemia podem não aparecer, serem menos evidentes ou se desenvolverem muito lentamente ou ainda você pode não notar a tempo que seu nível sanguíneo de açúcar diminuiu. Isso pode ocorrer em pessoas idosas que tomam certos medicamentos (por exemplo, medicamentos que atuam no sistema nervoso central ou betabloqueadores).

Se você estiver em uma situação de estresse (por exemplo: acidentes, cirurgia, febre, etc), seu médico pode temporariamente substituir o tratamento por insulina.

Os sintomas da hiperglicemia (níveis de açúcar sanguíneo elevado) podem ocorrer quando o tratamento com gliclazida não reduz suficientemente os níveis de açúcar sanguíneo, quando você não segue o tratamento prescrito pelo seu médico, se você toma preparações com Erva de São João (*Hypericum perforatum*) (ver "Interações Medicamentosas") ou em situações particulares de estresse. Estes sintomas podem incluir sede, necessidade frequente de urinar, boca seca, pele seca com coceira, infecções da pele e baixo rendimento.

Se esses sintomas ocorrerem, procure seu médico ou farmacêutico.

Alteração da glicemia (níveis de açúcar sanguíneos elevados e níveis de açúcar sanguíneos baixos) pode ocorrer quando a gliclazida é prescrita em associação aos medicamentos pertencentes à classe dos antibióticos chamados fluoroquinolonas, especialmente em pacientes idosos. Neste caso, seu médico irá lembrá-lo da importância de monitorar a glicose sanguínea.

Se você tiver um histórico familiar ou se você sofrer de deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) (células vermelhas do sangue anormais), uma diminuição dos níveis de hemoglobina e a destruição de células vermelhas do sangue (anemia hemolítica) podem ocorrer.

Fale com seu médico antes de administrar esse medicamento.

Crianças e adolescentes

O uso da gliclazida não é recomendável em crianças devido à falta de dados.

Condução de veículos e utilização de equipamentos

Sua concentração ou capacidade de reação podem estar diminuídas em caso de hipoglicemia ou hiperglicemia ou se você desenvolve conseqüentemente problemas visuais. Você deve saber que você pode colocar sua vida e a de outros em risco (por exemplo, quando você dirige um veículo ou utiliza equipamentos).

Pergunte a seu médico se você pode dirigir um veículo:

- no caso de episódios frequentes de hipoglicemia;
- se você tem poucos ou ausência de sinais de alerta de hipoglicemia.

Gravidez e lactação

O tratamento com gliclazida não é recomendado durante a gravidez. Informe seu médico se você estiver grávida ou amamentando, se pensa que pode estar grávida ou se deseja engravidar, um tratamento mais adequado deverá ser iniciado.

Não tome gliclazida se você estiver amamentando.

Entre em contato com seu médico ou farmacêutico antes de usar qualquer medicamento.

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Você deve informar seu médico ou farmacêutico se você estiver tomando ou tomou recentemente ou vier a tomar algum outro medicamento, mesmo se for um medicamento que você possa comprar sem prescrição médica, porque este medicamento pode interagir com a gliclazida.

Os efeitos hipoglicêmicos da gliclazida e sinais da baixa do nível de açúcar no sangue podem ocorrer quando você tomar um dos seguintes medicamentos:

- outros medicamentos utilizados no tratamento da hiperglicemia (agentes antidiabéticos orais, agonistas dos receptores agonistas GLP-1 ou insulina);
- antibióticos (sulfonamidas, claritomicina);
- medicamentos para tratar hipertensão ou insuficiência cardíaca (betabloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina como o captopril e o enalapril);
- medicamentos para tratar infecções fúngicas (miconazol, fluconazol);
- medicamentos para tratar úlceras estomacais ou duodenais (antagonistas dos receptores H2);
- medicamentos para tratar a depressão (inibidores da monoaminoxidase);
- analgésicos ou antirreumáticos (fenilbutazona, ibuprofeno);
- medicamentos contendo álcool.

O efeito hipoglicêmico da gliclazida pode diminuir e a hiperglicemia pode ocorrer quando você tomar um dos seguintes medicamentos:

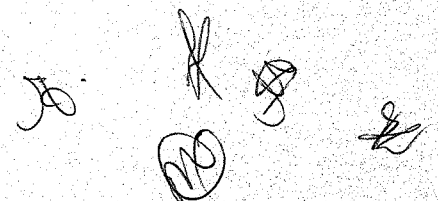
- medicamentos para tratar os distúrbios do sistema nervoso central (clorpromazina);
- medicamentos para reduzir a inflamação (corticosteroides);
- medicamentos para tratar a asma ou usados durante o esforço (salbutamol IV, ritodrina e terbutalina);
- medicamentos utilizados para tratar doenças da mama, sangramentos menstruais graves e endometriose (danazol);
- preparações com Erva de São João (*Hypericum perforatum*).

Alteração da glicemia (níveis de açúcar sanguíneos elevados e níveis de açúcar sanguíneos baixos) pode ocorrer quando a gliclazida é prescrita em associação aos medicamentos pertencentes à classe dos antibióticos chamados fluoroquinolonas, especialmente em pacientes idosos.

A gliclazida pode aumentar os efeitos de medicamentos anticoagulantes (ex: varfarina).

Consulte seu médico antes de começar a tomar outro medicamento. Se você for a um hospital, informe a equipe médica que você está tomando gliclazida.

INTERAÇÕES COM ALIMENTOS E BEBIDAS



A gliclazida pode ser tomada com alimentos ou com bebidas não alcoólicas. Não é aconselhável o uso de bebidas alcoólicas porque isso pode modificar o controle da sua diabetes de maneira imprevisível.

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

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

A gliclazida deve ser guardada na sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da umidade. Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de 24 (vinte e quatro) meses, a partir da data de fabricação.

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

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

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E ORGANOLÉPTICAS:

Os comprimidos de gliclazida 30 mg não são revestidos, brancos a praticamente brancos, biconvexos, gravados com "G30" em uma das faces e liso na outra face.

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Dose:

Você sempre deve seguir a dose de gliclazida recomendada pelo seu médico. Em caso de dúvida, não hesite em esclarecê-la com seu médico ou farmacêutico.

A dosagem recomendada pelo seu médico é determinada em função do seu nível de açúcar sanguíneo e possivelmente em função do seu nível de açúcar urinário.

Mudanças em fatores externos (por exemplo, perda de peso, mudança no seu estilo de vida, estresse) ou uma melhora no controle do seu açúcar sanguíneo podem requerer uma mudança na dosagem da gliclazida.

A dose usual é de 1 a 4 comprimidos (máximo 120mg) uma única tomada por via oral no café da manhã. Isto depende da sua resposta ao tratamento.

Modo e via de administração:

Uso oral.

Tome o(s) seu(s) comprimido(s) inteiro(s) de uma vez.

Os comprimidos de gliclazida devem ser tomados com um copo de água no horário do café da manhã (e preferencialmente todos os dias no mesmo horário).

A administração do seu(s) comprimido(s) deve ser sempre seguida por uma refeição.

Se uma combinação do tratamento da gliclazida com metformina, inibidor da alfa-glicosidase, tiazolidinedina, inibidores da dipeptil peptidase-4, agonistas dos receptores GLP-1 ou insulina for iniciado, o seu médico irá determinar a dose de cada medicamento dependendo da sua necessidade.

Se você perceber que o seus níveis de açúcar estão altos, mesmo que você esteja tomando o medicamento da forma como foi prescrita, você deve contatar o seu médico ou farmacêutico.

O tratamento da diabetes é geralmente um tratamento a longo prazo, consulte seu médico antes de interromper seu tratamento. A interrupção do tratamento pode causar hiperglicemia que aumenta o risco de desenvolver complicações da diabetes. Se você tiver outras dúvidas sobre o uso deste medicamento, pergunte a seu médico ou farmacêutico mais informações.

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

Este medicamento não pode ser partido, aberto ou mastigado.

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

É importante que você tome seu medicamento regularmente todos os dias para que o tratamento funcione melhor. Contudo, se você se esqueceu de tomar uma dose de gliclazida, tome a dose seguinte no horário habitual. A dose esquecida não deve ser compensada.

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

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

Como todos os medicamentos, gliclazida pode causar efeitos indesejáveis em algumas pessoas, embora nem todas as pessoas vão apresentá-los.

O efeito indesejável mais comum é a hipoglicemia (para verificar os sintomas e sinais, vide item 4.). Se esses sintomas não forem tratados podem evoluir para sonolência, perda de consciência e até mesmo coma.

Em caso de hipoglicemia prolongada ou grave, incluindo a hipoglicemia temporariamente controlada pela absorção de açúcar, você deve entrar imediatamente em contato com seu médico.

Distúrbios do fígado

Casos isolados de função hepática anormal, podendo resultar em uma coloração amarelada dos olhos e pele foram reportados. Se você tiver esses sintomas, consulte seu médico imediatamente. Os sintomas geralmente desaparecem com a interrupção do tratamento. Seu médico irá decidir se você deve continuar seu tratamento.

Distúrbios da pele

Casos de reações de pele como erupção cutânea, vermelhidão, coceira, urticária e angioedema (inchaço rápido de tecidos, como pálpebras, face, lábios, boca, língua ou garganta) que pode resultar em dificuldade respiratória foram reportadas. A erupção cutânea pode evoluir para bolhas generalizadas ou descamação da pele.

Excepcionalmente, reações de hipersensibilidade graves (DRESS) foram relatadas: inicialmente como sintomas de gripe e uma erupção na face, em seguida erupção prolongada com temperatura elevada.

Distúrbios sanguíneos

Uma diminuição do número de células sanguíneas (por exemplo, plaquetas, células sanguíneas brancas e vermelhas) pode causar palidez, sangramento prolongado, contusões, dor de garganta e febre. Esses sintomas geralmente aparecem com a interrupção do tratamento.

Distúrbios digestivos

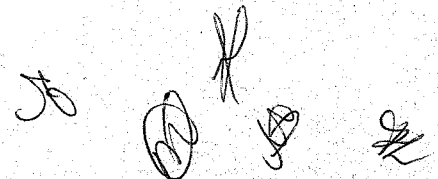
Dor abdominal, náusea, vômito, indigestão, diarreia e constipação. Esses efeitos podem ser diminuídos se você tomar gliclazida com as refeições, conforme recomendado.

Distúrbios visuais

Sua visão pode ser afetada por um breve momento especialmente no início do tratamento. Esse efeito é devido à variação dos níveis de açúcar no sangue.

Para as outras sulfonilúreas, os eventos adversos a seguir foram observados: casos de mudanças severas no número de células sanguíneas e inflamação alérgica das paredes dos vasos sanguíneos, redução do sódio sanguíneo (hiponatremia), sintomas de prejuízo da função hepática (por exemplo, icterícia) que na maioria dos casos desaparecem com a interrupção do tratamento com sulfonilúreas, mas eles podem levar, em casos isolados, a uma insuficiência hepática com ameaça de vida ao paciente.

Se algum desses eventos adversos se agravarem ou se você notar algum outro evento adverso não mencionado nessa bula, por favor, informe seu médico ou farmacêutico.



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

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

Se você tomar muitos comprimidos, entre imediatamente em contato com seu médico ou os serviços de emergência do hospital mais próximo.

Os sinais de overdose são os de baixa de açúcar no sangue (hipoglicemia) listados no item 4. A administração de uma dose excessiva resulta em hipoglicemia que deve ser tratada imediatamente com a administração de açúcar (4 a 6 torrões de açúcar) ou uma bebida adoçada e seguida de um lanche ou refeição substancial.

Se o paciente estiver inconsciente, imediatamente informe um médico e ligue para os serviços de emergência.

A mesma precaução deve ser tomada se alguém, por exemplo, uma criança, tomar acidentalmente o medicamento.

Não dê alimentos ou bebidas para um paciente inconsciente.

Tenha certeza que sempre existe uma pessoa informada presente que possa chamar um médico em caso de emergência.

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

III) DIZERES LEGAIS

Reg. MS.:	1.2352.0223
Farm. Resp.:	Adriana M. C. Cardoso CRF - RJ N° 6750
Fabricado por:	Sun Pharmaceutical Ind. Ltd. Village Ganguwala, Paonta Sahib, District. Sirmour, Himachal Pradesh, 173025, Índia
Importado e Registrado por:	Ranbaxy Farmacêutica Ltda. Av. Eugênio Borges, 1.060, Arsenal – São Gonçalo – RJ CEP: 24751-000 CNPJ: 73.663.650/0001-90
Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC):	0800 704 7222

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



GLI_VPAC_04
08/2017

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

Anexo B – Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
04/07/2013	0538829/13-5	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação à RDC N°47/09.	VP/VPS	30 mg: embalagens com 30 e 60 comprimidos
19/05/2016	1778073/16-0	1418 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres legais	VP/VPS	30 mg: embalagens com 30 e 60 comprimidos
29/06/2016	2002778/16-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres legais	VP/VPS	30 mg: embalagens com 30 e 60 comprimidos
02/05/2017	0769499/17-7	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções de uso 6. Interações medicamentosas	VP/VPS	30 mg: embalagens com 30 e 60 comprimidos



[Handwritten signatures and initials]

27/10/2017	NA	10452- GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	23/01/2017	0127178/17-4	1413 - GENÉRICO - Inclusão de Nova Apresentação Comercial	21/08/2017	8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 10. Superdose VP Inclusão de apresentação Dizeres Legais VPS: Inclusão de apresentação Dizeres Legais	VP/VPS	30 mg: embalagens com 30, 60 comprimidos e 500 comprimidos
------------	----	--	------------	--------------	--	------------	---	--------	--

(Handwritten signatures and initials)

462

012313
cg

Detalhe do Produto: ANDROCORTIL					
Nome da Empresa Detentora do Registro	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A	CNPJ	17.159.229/0001-76	Autorização	1.00.370-7
Processo	25000.000127/9610	Categoria Regulatória		Data do registro	12/04/2005
Nome Comercial	ANDROCORTIL	Registro	103700463	Vencimento do Registro	04/2020
Princípio Ativo	SUCCINATO SÓDICO DE HIDROCORTISONA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	GLICOCORTICOIDES SISTEMICOS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	100 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + AMP DIL POLIET TRANS X 2 ML (EMB HOSP) <small>ATIVA</small>	1037004630011	PO LIOFILO INJETAVEL + SOLUÇÃO DILUENTE	12/04/2005	18meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	500 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC+ AMP DIL POLIET INC X 4 ML (EMB HOSP) <small>ATIVA</small>	1037004630021	PO LIOFILO INJETAVEL + SOLUÇÃO DILUENTE	12/04/2005	24meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	100 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS (EMB HOSP) <small>ATIVA</small>	1037004630038	PO LIOFILO INJETAVEL	12/04/2005	18meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	100 MG PO LIOF SOL INJ CX 50 FA VD TRANS (EMB HOSP) <small>ATIVA</small>	1037004630046	PO LIOFILO INJETAVEL	12/04/2005	18meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

5	500 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC (EMB HOSP) <small>ATIVA</small>	1037004630054	PO LIOFILO INJETAVEL	12/04/2005	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	500 MG PO LIOF INJ CX 50 FA VD INC (EMB HOSP) <small>ATIVA</small>	1037004630062	PO LIOFILO INJETAVEL + SOLUÇÃO DILUENTE	12/04/2005	24meses
Princípio Ativo	SUCCINATO SÓDICO DE HIDROCORTISONA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A - 17.159.229/0001-76 - ANÁPOLIS - GO - BRASIL 				
Via de Administração	INTRAMUSCULAR/INTRAVENOSO				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Hospitalar Institucional Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
					<input type="button" value="Voltar"/>

012314
eg

012315
eg



Androcortil[®]

Pó liofilizado para solução injetável 100mg

Pó liofilizado para solução injetável 500mg

J. *AD* *AD* *AD* *AD*

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS
PROFISSIONAIS DE SAÚDE



Androcortil®

succinato sódico de hidrocortisona

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE
REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para solução injetável 100mg
Embalagem contendo 50 frascos-ampola.

Pó liofilizado para solução injetável 500mg
Embalagem contendo 50 frascos-ampola.

USO INTRAVENOSO OU INTRAMUSCULAR
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 100mg contém:

succinato sódico de hidrocortisona liofilizado tamponado* (equivalente a 100mg de hidrocortisona)134mg

*Componente do tampão: fosfato dissódico.

Cada frasco-ampola de 500mg contém:

succinato sódico de hidrocortisona liofilizado tamponado* (equivalente a 500mg de hidrocortisona)670mg

*Componente do tampão: fosfato dissódico.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Androcortil® é indicado para o tratamento de:

- doenças endócrinas como insuficiência adrenal aguda primária (Doença de Addison) ou secundária, insuficiência adrenal primária ou secundária crônica em pacientes submetidos a situações de estresse (cirurgias, infecções, trabalho de parto) e crise tireotóxica;
- doenças reumatológicas e autoimunes;
- anafilaxia;
- asma;
- choque séptico;
- colite ulcerativa;
- enxaqueca;
- pós-cirurgia cardíaca;
- pré-infusão de infliximabe;
- pacientes politraumatizados;
- maturação do pulmão fetal.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Insuficiência suprarrenal aguda

Bouillon, em uma revisão sobre a insuficiência suprarrenal aguda, menciona que o tratamento da crise adrenal é relativamente direto, consistindo de reposição hidroeletrólítica e de hidrocortisona. Após a confirmação do diagnóstico, a reposição deve ser instituída por via intravenosa ou intramuscular, nas doses de 150 a 300mg ao dia durante 2 ou 3 dias, até a recuperação clínica completa. Nesta dose, considerada uma dose fisiológica de estresse, a hidrocortisona exerce efeitos mineralocorticoides, pela ativação direta do receptor de mineralocorticoide e, por essa razão, não é necessária terapia mineralocorticoide adicional.¹

Falorni e colaboradores publicaram recentemente uma atualização sobre a terapia da insuficiência suprarrenal, chamando a atenção para o fato das suprarrenais serem glândulas ativadas durante o estresse para aumentar a secreção de cortisol. Por isso, as doses de reposição de glicocorticoides devem ser aumentadas em situações de infecções, traumas ou intervenções cirúrgicas.²

Choque séptico

Nos anos 1990, três estudos pequenos demonstraram que, em comparação ao placebo, baixas doses de hidrocortisona (por exemplo, 200 a 400mg) em pacientes com choque séptico resultavam em reversão mais rápida do choque (retirada de drogas vasopressoras); esses estudos estimularam a realização de estudos clínicos randomizados maiores. No primeiro estudo, multicêntrico e duplo-cego realizado na França, 300 pacientes com choque séptico dependente de drogas vasopressoras foram randomizados para receber placebo ou hidrocortisona (50mg intravenosa a cada 6 horas) mais fludrocortisona (50µg por via enteral uma vez ao dia). Com base em um teste de estímulo com ACTH, os pacientes foram classificados como tendo uma reserva suprarrenal adequada (aumento máximo do cortisol > 9µg/dL) ou inadequada (aumento máximo do cortisol ≤ 9µg/dL). Considerando todos os pacientes, a hidrocortisona reduziu a mortalidade em 28 dias (55% *versus* 61%). Entre os pacientes com reserva suprarrenal inadequada, a hidrocortisona diminuiu a mortalidade em 28 dias (53% *versus* 63%), a mortalidade na unidade de terapia intensiva (58% *versus* 70%) e a mortalidade hospitalar (61% *versus* 72%).

No segundo estudo (Corticosteroid Therapy of Septic Shock, CORTICUS) multicêntrico, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, 499 pacientes com choque séptico foram tratados com hidrocortisona (50mg) ou placebo intravenoso a cada 6 horas durante 5 dias, seguidos por um regime de retirada gradual. Os pacientes foram novamente classificados como tendo uma reserva suprarrenal adequada ou inadequada. A administração de hidrocortisona não melhorou a mortalidade em 28 dias (35% *versus* 32% no grupo placebo), mas determinou uma reversão mais rápida do choque em todos os pacientes (3,3 *versus* 5,8 dias no grupo placebo).

Com base nesses resultados, o site de medicina baseada em evidência UpToDate® recomenda o uso de glicocorticoide, especificamente da hidrocortisona, no tratamento do choque séptico refratário, na dose de 200 a 300mg por dia, por via intravenosa, em doses divididas (50mg a cada 6 horas ou 100mg a cada 8 horas), sem a adição de fludrocortisona, uma vez que a hidrocortisona isoladamente já apresenta efeito mineralocorticoide suficiente. A duração recomendada é de 5 a 7 dias e o regime de retirada depende da resposta clínica, por exemplo, uma retirada rápida pode ser realizada após a retirada das drogas vasopressoras ou uma retirada mais lenta pode ser preferida se houver uma indicação coexistente, como, por exemplo, um quadro de exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).³



Uma meta-análise publicada no JAMA examinou os benefícios e os riscos do tratamento com glicocorticoide no tratamento do choque séptico. De forma geral, os glicocorticoides não afetaram a mortalidade por todas as causas em 28 dias, no entanto, uma meta-análise de um subgrupo de 12 estudos que investigaram o uso prolongado de baixas doses de glicocorticoides sugeriu um efeito favorável na mortalidade por todas as causas. De acordo com esses achados, os glicocorticoides devem ser considerados na dose diária de 200 a 300mg de hidrocortisona (ou equivalente) como bolus intravenoso ou infusão contínua. Os autores sugerem que o tratamento seja administrado por pelo menos 100 horas em adultos com choque séptico dependente de droga vasopressora.⁴

Anafilaxia

A efetividade da administração de glicocorticoides na anafilaxia nunca foi determinada em estudos clínicos placebo-controlados. No entanto, sua utilidade em outras doenças alérgicas levou à incorporação desses medicamentos ao tratamento da anafilaxia. Uma vez que o início de ação dos glicocorticoides não é imediato, eles não são úteis no manejo do estágio agudo, mas sugere-se que sua utilização possa prevenir a reação bifásica, razão pela qual os algoritmos de tratamento de anafilaxia recomendam a utilização de glicocorticoides no manejo desta condição clínica.⁵

Como se pode observar nas Diretrizes do Grupo de Trabalho do Conselho de Ressuscitação (Working Group of the Resuscitation Council, um grupo de especialistas britânicos dedicados ao estudo e à educação de profissionais de saúde e do público leigo sobre métodos apropriados de ressuscitação), a hidrocortisona é um dos glicocorticoides que pode ser usado no tratamento da anafilaxia.⁶

Crise tireotóxica

O regime terapêutico consiste tipicamente de múltiplas medicações, cada uma delas com um mecanismo de ação diferente: um beta bloqueador para controle dos sintomas e sinais induzidos pelo tônus adrenérgico aumentado; uma tionamida (propritiouracil ou metimazol) para bloquear a síntese dos hormônios tireoidianos; uma solução de iodo para bloquear a liberação dos hormônios tireoidianos; um contraste iodado (se disponível) para inibir a conversão periférica de T4 para T3 e glicocorticoides para reduzir a conversão de T4 para T3, promover estabilidade vasomotora e, possivelmente, tratar uma insuficiência suprarrenal relativa. Adicionalmente, os glicocorticoides podem ter um efeito direto sobre o processo autoimune subjacente se a crise tireotóxica for devida à doença de Graves.

O uso de glicocorticoides no tratamento da crise tireotóxica melhorou os resultados do tratamento em pelo menos uma série de pacientes e, por isso, recomenda-se a administração de hidrocortisona 100mg a cada 8 horas por via intravenosa no tratamento dessa emergência clínica.⁷

Asma

Krishnan e colaboradores sumarizaram o estado do conhecimento sobre o uso de glicocorticoides em pacientes com asma aguda, revisando sistematicamente a Biblioteca Cochrane e estudos clínicos adicionais publicados em língua inglesa de 1966 a 2007.

Os achados desta revisão sugerem que a terapia com glicocorticoides sistêmicos acelera a resolução dos sintomas de asma aguda e reduz o risco de recorrência. Não há evidências de que doses superiores às doses-padrão sejam benéficas. Regimes de glicocorticoides orais e intravenosos ou intramusculares e orais foram similarmente efetivos. A hidrocortisona na dose de 250-500mg por via intravenosa em dose diária única é uma das opções de glicocorticoides a serem utilizados no tratamento da asma aguda em pacientes adultos.⁸

Em um artigo publicado no ano de 2010, a Sociedade Torácica Canadense resumiu as mensagens-chave para o tratamento não ventilatório da asma aguda a partir de uma ampla pesquisa no site PubMed, igual àquela usada pelo Global Initiative for Asthma group,

JE

JK

JK

JK

JK

além da pesquisa em outras bases de dados, como a Biblioteca Cochrane e a EMBASE, por exemplo. A hidrocortisona na dose de 250 ou 500mg por via intravenosa é recomendada no tratamento da asma grave.⁹

Doenças reumatológicas

Os glicocorticoides são a pedra fundamental das doenças reumatológicas há muitas décadas e existem informações detalhadas sobre a capacidade dessa classe de medicamentos de retardar a progressão do dano articular na artrite reumatoide. Os glicocorticoides também são utilizados, frequentemente em doses maiores, no tratamento de outras doenças reumatológicas, como a polimialgia, o lúpus eritematoso sistêmico e as vasculites.

Recentemente, o EULAR (The European League Against Rheumatism) elaborou recomendações para o manejo de doses médias a altas de glicocorticoides (equivalentes a doses $> 7,5\text{mg}$, mas $\leq 100\text{mg}$ de prednisona ao dia) no tratamento de doenças reumatológicas. Seu objetivo foi formular 10 recomendações sobre o manejo de doses médias e elevadas de glicocorticoides pela identificação e análise crítica de estudos disponíveis na literatura.

No item que abordou o manejo da supressão do hipotálamo-hipófise-suprarrenal induzido pelo tratamento com glicocorticoides, os especialistas chamaram a atenção para o risco de insuficiência suprarrenal naqueles pacientes nos quais o uso dos glicocorticoides é interrompido abruptamente e em situações de estresse agudo e que, portanto, vão necessitar de suplementação de glicocorticoides no período do estresse. Embora a susceptibilidade à supressão do hipotálamo-hipófise-suprarrenal possa variar de uma pessoa para outra, ela deve ser esperada em pacientes que recebem o equivalente a doses de prednisolona $> 7,5\text{mg}$ por um período maior que 3 semanas. Por isso, recomenda-se a reposição adequada de glicocorticoides em pacientes recebendo doses médias e elevadas de glicocorticoides expostos a intercorrências agudas. A recomendação é que o médico deste paciente opte pelo aumento da dose do glicocorticoide que o paciente estiver fazendo uso, ou então que ele troque o glicocorticoide administrado por via oral pela hidrocortisona intravenosa, iniciada, por exemplo, na dose de 25mg, 2 vezes ao dia, para pacientes recebendo 10mg de prednisolona por dia, ou 50mg, 3 vezes ao dia, para aqueles pacientes que recebem doses mais elevadas de glicocorticoides.¹⁰

Hepatite autoimune

Segundo as Diretrizes da Sociedade Britânica de Gastroenterologia, elaborada com base em evidências publicadas (incluindo da Associação Americana para o Estudo das Doenças do Fígado, AASLD), o tratamento inicial da hepatite autoimune deve ser feito com prednisolona (inicialmente na dose de 30mg/dia, com redução para 10mg/dia ao longo de 4 semanas) mais azatioprina (1mg/kg/dia).

Em 80 a 90% dos pacientes com doença moderada a grave, as concentrações séricas de aminotransferases caem após o início do tratamento, geralmente em aproximadamente 2 semanas. Em pacientes que não respondem ou respondem muito lentamente e não apresentam falência hepática, a prednisolona pode ser aumentada para 60mg/dia e a azatioprina para 2mg/kg/dia, se tolerado.

As diretrizes da Sociedade Britânica de Gastroenterologia recomendam que, se existir a possibilidade de não adesão à terapia ou de mal absorção, o paciente deve ser internado e tratado com GC parenterais, como a hidrocortisona intravenosa ou a metilprednisolona.¹¹

Colite ulcerativa grave

A terapia inicial dos pacientes com colite ulcerativa grave deve incluir glicocorticoides orais e a terapia combinada de altas doses orais de ácido 5-amino-salicílico (5-ASA), por exemplo, mesalamina. Aqueles pacientes que apresentam febre e leucocitose devem receber antibióticos e pacientes desnutridos devem receber suporte nutricional.

Jb.    

Os pacientes que continuam a apresentar sintomas apesar das doses ótimas de glicocorticoides e altas doses de 5-ASA devem ser hospitalizados para receber reposição hidroeletrólítica e glicocorticoides intravenosos, que incluem a prednisolona (30mg a cada 12 horas), a metilprednisolona (16 a 20mg a cada 8 horas) ou a hidrocortisona (100mg a cada 8 horas).¹²

Status enxaquecoso

A Academia Americana de Neurologia estabeleceu Diretrizes baseadas em evidências para o tratamento da enxaqueca. Na seção sobre o tratamento agudo, está descrito o seguinte grupo de medicamentos:

-outros medicamentos: neste grupo, são incluídos o isometepteno e combinações de agentes contendo isometepteno como opções de tratamento para pacientes com cefaleia leve a moderada e os glicocorticoides (a dexametasona e a hidrocortisona) para o tratamento do status enxaquecoso.¹³

Prevenção de fibrilação atrial após cirurgia cardíaca

Os glicocorticoides são potentes inibidores da cascata inflamatória e limitam o aumento de interleucina (IL)-6 (IL-6), IL-8, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), PCR e espécies reativas de oxigênio após circulação extracorpórea. Este efeito anti-inflamatório é associado com redução na lesão renal, melhora da função miocárdica e aumento do número de dias sem uso de ventiladores, com uma redução na duração da internação em unidades de terapia intensiva. Por isso, sugere-se que por inibirem a resposta pró-inflamatória após realização de circulação extracorpórea, a administração de glicocorticoides no período peri-operatório poderia diminuir a incidência de fibrilação atrial pós-cirúrgica.

Marik e colaboradores realizaram uma revisão sistemática para avaliar o papel dos glicocorticoides na prevenção da fibrilação atrial em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Para tanto, coletaram dados relativos ao delineamento experimental, tipo de estudo e de cirurgia, regime de dose de glicocorticoides e a incidência de fibrilação atrial nas primeiras 72 horas após o procedimento cirúrgico. A dose acumulada de glicocorticoide foi classificada como baixa (< 200mg/dia), moderada (200-1.000mg/dia), alta (1.001-10.000mg/dia) ou muito alta (10.000mg/dia) de equivalentes de hidrocortisona.

Um total de 7 estudos relevantes que incluíram 1.046 pacientes foram identificados, nos quais diferentes regimes de glicocorticoides foram usados, com doses cumulativas variando de 160 a 21.000mg de equivalentes de hidrocortisona. De modo geral, o uso de glicocorticoides associou-se a uma redução significativa no risco de fibrilação atrial pós-cirúrgica, com uma odds ratio (OR) de 0,42, um intervalo de confiança (IC) de 95% de 0,27 - 0,68 e um valor de P = 0,0004. Com a exclusão de doses baixas e doses muito altas, o efeito do tratamento ficou altamente significativo (OR de 0,32; IC 95% 0,21 - 0,50; P < 0,00001). Não foram observadas complicações associadas ao uso de glicocorticoides.

O resultado desta meta-análise sugere que o uso de glicocorticoides no período peri-operatório reduz o risco de fibrilação atrial pós-cirúrgica em uma magnitude maior que 50%, com ou sem o uso concomitante de betabloqueadores. No entanto, o efeito parece dependente do regime de dose utilizado, uma vez que tanto doses muito altas quanto baixas de glicocorticoides foram inefetivas, ao contrário de doses moderadas e altas, que foram efetivas. Assim, doses cumulativas menores que 200mg de hidrocortisona são insuficientes para suprimir adequadamente a resposta inflamatória sistêmica associada à cirurgia cardíaca. Por outro lado, doses muito elevadas de glicocorticoides podem ter efeitos deletérios, talvez por alterarem os fosfolípides da membrana e assim, afetarem o fluxo de potássio através da membrana celular e promoverem arritmias. Já se demonstrou que altas doses de metilprednisolona associam-se ao aparecimento de fibrilação atrial.

Je
⊙
R
⊙
Z

Desta forma, o efeito pró-arritmogênico de doses muito elevadas de glicocorticoides pode anular os efeitos benéficos anti-inflamatórios.

Os autores concluíram que doses moderadas de glicocorticoides (entre 200-1.000mg/dia de hidrocortisona) devem ser consideradas para a prevenção de fibrilação atrial em pacientes de alto risco submetidos à cirurgia cardíaca.¹⁴

Trauma múltiplo

A administração de doses de hidrocortisona para melhorar a resposta ao estresse em pacientes com choque séptico com insuficiência suprarrenal relativa (associada à doença crítica) está razoavelmente bem estabelecida. Além disso, uma resposta inflamatória persistente foi preditiva de infecção hospitalar em pacientes com trauma e a insuficiência suprarrenal relacionada ao trauma também se correlacionou com a síndrome da resposta inflamatória sistêmica. Tem se sugerido que a hidrocortisona atenua a resposta inflamatória acentuada, restaurando uma resposta imunológica adequada sem causar imunossupressão. Por essa razão, Roquilly e colaboradores postularam que o tratamento de pacientes com traumas com doses de hidrocortisona que melhoram a resposta ao estresse poderia diminuir a prevalência de pneumonia adquirida no hospital, que é a primeira causa de infecção nesses pacientes e realizaram um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado denominado HYPOLYTE (Hydrocortisone Polytraumatise). Um total de 150 pacientes com trauma grave e para os quais se esperava a necessidade de ventilação mecânica por mais de 48 horas foi incluído em 7 unidades de terapia intensiva na França e os pacientes foram randomizados para receber a infusão contínua intravenosa de hidrocortisona (200mg/dia durante 5 dias, seguida por 100mg no 6º dia e 50mg no 7º dia) ou placebo. Pacientes com insuficiência suprarrenal prévia ou fazendo uso de glicocorticoides nos 6 meses anteriores a inclusão foram excluídos.

A infusão da droga em estudo (succinato sódico de hidrocortisona ou placebo) se iniciou dentro de 36 horas do trauma, imediatamente após a realização de um teste de estímulo com ACTH. A insuficiência de glicocorticoides foi definida em vigência de uma concentração de cortisol basal < 15µg/dL ou de um incremento máximo na concentração de cortisol < 9µg/dL após 60 minutos da injeção de ACTH. O tratamento era interrompido naqueles pacientes que apresentavam uma resposta de cortisol apropriada. O desfecho principal do estudo foi pneumonia adquirida no hospital em 28 dias e os desfechos secundários incluíram a duração da ventilação mecânica, hiponatremia e mortalidade.

A análise com intenção de tratamento (ITT) incluiu 149 pacientes e a análise ITT modificada incluiu apenas 113 pacientes com insuficiência suprarrenal. Na análise ITT 35,6% dos pacientes tratados com hidrocortisona e 51,3% dos pacientes tratados com placebo desenvolveram pneumonia hospitalar em 28 dias (RR 0,51; IC 95% 0,30 - 0,83; P= 0,007). Na análise ITT modificada, a frequência de pneumonia hospitalar em 28 dias foi 35,7% e 54,4%, respectivamente (RR 0,47; IC 95% 0,25 - 0,86; P= 0,01). Também foram observadas diferenças significantes entre os dois grupos nos desfechos secundários, em favor do succinato sódico de hidrocortisona, exceto para a mortalidade, que não alcançou diferença significativa entre os dois grupos. Entre os pacientes com insuficiência suprarrenal, a norepinefrina foi suspensa mais cedo no grupo recebendo a hidrocortisona que naquele recebendo placebo, possivelmente porque a hidrocortisona eleva a pressão arterial, aumenta o tônus vascular e aumenta a reatividade endotelial aos vasopressores.

Os autores concluíram que uma dose fisiológica de estresse de hidrocortisona durante 7 dias associou-se a uma redução na taxa de pneumonia hospitalar em 28 dias, juntamente com uma diminuição na necessidade de ventilação mecânica e na duração de internação na unidade de terapia intensiva em pacientes com múltiplos traumas.¹⁵

Jb
Ⓟ
K
S

Pré-infusão infliximabe

O infliximabe, um anticorpo monoclonal quimérico (parte murino e parte humano) direcionado contra o TNF- α representou um importante avanço no tratamento da Doença de Crohn refratária ao tratamento.

Como a imunogenicidade poderia ser um problema na utilização do infliximabe no longo prazo, Farrell e colaboradores avaliaram a relação entre anticorpos anti-infliximabe e a perda de resposta à terapia, assim como a frequência de reações infusionais, em um estudo clínico no qual a hidrocortisona foi utilizada como pré-medicação antes da infusão de infliximabe.

Inicialmente, os autores avaliaram prospectivamente a resposta clínica, os eventos adversos e os títulos de anticorpos anti-infliximabe em 53 pacientes consecutivos com Doença de Crohn que receberam 199 infusões de infliximabe (5mg/kg). A seguir, 80 pacientes com Doença de Crohn foram randomizados para receber hidrocortisona intravenosa na dose de 200mg ou placebo imediatamente antes da primeira infusão e das infusões subsequentes. O desfecho primário foi a redução nos títulos medianos de anticorpos anti-infliximabe na semana 16. A análise foi realizada por intenção de tratamento (ITT).

Dezenove dos 53 pacientes iniciais (36%) desenvolveram anticorpos anti-infliximabe, incluindo os 7 pacientes que apresentaram reações infusionais sérias. Onze de 15 pacientes (73%) que perderam a resposta inicial apresentavam anticorpos positivos em comparação a nenhum dentre 21 pacientes que continuaram a responder ao infliximabe. No estudo placebo-controlado, os títulos de anticorpos anti-infliximabe estavam mais baixos na semana 16 nos pacientes tratados com hidrocortisona (1,6 *versus* 3,4 μ g/mL, $P = 0,02$) e 26% dos pacientes tratados com hidrocortisona desenvolveram anticorpos em comparação a 42% dos pacientes no grupo placebo ($P = 0,06$). Os autores concluíram que a perda de resposta inicial e as reações infusionais relacionam-se fortemente com a formação e com os títulos de anticorpos anti-infliximabe. A hidrocortisona intravenosa administrada como pré-medicação reduz de maneira significativa a formação de anticorpos e a frequência de reações infusionais.¹⁶

O uso de uma dose única de 100mg de hidrocortisona 20 minutos antes da infusão de infliximabe é recomendado como uma das opções de glicocorticoides para a profilaxia das reações infusionais.¹⁷

Indução da maturação do pulmão fetal

Em 1972, Liggins e Howie demonstraram que um único curso de terapia com glicocorticoides antenatal administrado a mulheres com risco de parto pré-termo reduzia a incidência e a gravidade da síndrome da angústia respiratória e a mortalidade dos recém-nascidos. Depois disso, inúmeros estudos clínicos confirmaram esses achados e demonstraram, adicionalmente, que a terapia com glicocorticoides melhora a estabilidade circulatória, resultando em menos hemorragia ventricular e menos enterocolite necrotizante em comparação a neonatos prematuros não expostos aos glicocorticoides.

O Instituto Nacional de Saúde, o Colégio Americano de Obstétrica e Ginecologia, o Real Colégio de Medicina e outras importantes organizações recomendam o tratamento antenatal com glicocorticoides para mulheres em risco de parto pré-termo antes da 34ª semana de gestação para reduzir a morbidade e a mortalidade associada à prematuridade. Moore e Martin realizaram uma revisão da literatura para avaliar outros glicocorticoides na maturação do pulmão fetal e encontraram 8 estudos realizados entre os anos de 1966 e 2001. Após a betametasona e a dexametasona, os glicocorticoides mais frequentemente estudados para essa indicação foram a metilprednisolona e a hidrocortisona. A metilprednisolona não teve impacto sobre a maturação pulmonar, enquanto os estudos realizados com a hidrocortisona mostraram que ela tem mais rápido início de ação e



menor meia-vida que a betametasona e, assim, um período de ação mais curto sobre o pulmão fetal. Esses autores concluíram que a hidrocortisona parece ser a alternativa mais eficaz quando a betametasona e a dexametasona não estiverem disponíveis.¹⁸

Com base nesses resultados, o site de medicina baseada em evidência UpToDate® recomenda o uso da hidrocortisona na dose de 500mg por via intravenosa a cada 12 horas por 4 doses como último recurso, no caso da betametasona e da dexametasona não estarem disponíveis.¹⁹

Referências bibliográficas

1. Bouillon R. Acute adrenal insufficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006 Dec;35(4): 767-75.
2. Falorni A1, Minarelli V, Morelli S. Therapy of adrenal insufficiency: an update. *Endocrine.* 2013 Jun;43(3): 514-28.
3. Kaufman DA, Mancebo J. Corticosteroid therapy in septic shock, UpToDate®, 2014.
4. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R, Keh D, Kupfer Y, Oppert M, Meduri GU. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA.* 2009 Jun 10;301(22): 2362-75.
5. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, Brown SG, Camargo CA Jr, Cydulka R, Galli SJ, Gidudu J, Gruchalla RS, Harlor AD Jr, Hepner DL, Lewis LM, Lieberman PL, Metcalfe DD, O'Connor R, Muraro A, Rudman A, Schmitt C, Scherrer D, Simons FE, Thomas S, Wood JP, Decker WW. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Feb;117(2): 391-7.
6. Soar J, Pumphrey R, Cant A, Clarke S, Corbett A, Dawson P, Ewan P, Foëx B, Gabbott D, Griffiths M, Hall J, Harper N, Jewkes F, Maconochie I, Mitchell S, Nasser S, Nolan J, Rylance G, Sheikh A, Unsworth DJ, Warrell D; Working Group of the Resuscitation Council (UK). Emergency treatment of anaphylactic reactions-guidelines for healthcare providers. *Resuscitation.* 2008 May;77(2): 157-69.
7. Ross DS. Thyroid storm. UpToDate®, 2014.
8. Krishnan JA1, Davis SQ, Naureckas ET, Gibson P, Rowe BH. An umbrella review: corticosteroid therapy for adults with acute asthma. *Am J Med.* 2009 Nov;122(11): 977-91.
9. Hodder R, Loughheed MD, Rowe BH, FitzGerald JM, Kaplan AG, McIvor RA. Management of acute asthma in adults in the emergency department: nonventilatory management. *CMAJ.* 2010 Feb 9;182(2): E55-67.
10. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, Andrews T, Boers M, Buttgerit F, Caeyers N, Cutolo M, Halliday S, Da Silva JA, Kirwan JR, Ray D, Rovensky J, Severijns G, Westhovens R, Bijlsma JW. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013 Dec;72(12): 1905-13.
11. Gleeson D, Heneghan MA; British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut.* 2011 Dec;60(12): 1611-29.
12. Peppercorn MA, Farrell RJ. Management of severe ulcerative colitis. UpToDate®, 2014.
13. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000 Sep 26;55(6): 754-62.

to



14. Marik PE, Fromm R. The efficacy and dosage effect of corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review. *J Crit Care*. 2009 Sep;24(3): 458-63.
15. Roquilly A, Mahe PJ, Seguin P, Guitton C, Floch H, Tellier AC, Merson L, Renard B, Malledant Y, Flet L, Seville V, Volteau C, Masson D, Nguyen JM, Lejus C, Asehnoune K. Hydrocortisone therapy for patients with multiple trauma: the randomized controlled HYPOLYTE study. *JAMA*. 2011 Mar 23;305(12): 1201-9.
16. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2003 Apr;124(4): 917-24.
17. Infliximab: Drug information. Lexicomp®.
18. Moore LE, Martin JN Jr. When betamethasone and dexamethasone are unavailable: hydrocortisone. *J Perinatol*. 2001 Oct-Nov;21(7): 456-8.
19. Lee M-J, Guinn D. Antenatal corticosteroid therapy for reduction of neonatal morbidity and mortality from preterm delivery. UpToDate®, 2014.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas


Mecanismo de ação

De forma semelhante ao cortisol, o succinato sódico de hidrocortisona exerce seus efeitos após ligação aos receptores de glicocorticoides (GR) presentes no citoplasma celular. O complexo hormônio-receptor transloca-se para o núcleo, onde modifica a transcrição gênica diretamente, ligando-se aos elementos responsivos ao glicocorticoide (GRE) localizados na região promotora dos genes-alvo, ou indiretamente, interagindo com outros fatores de transcrição, tais como o ativador protein-1 (AP-1) e o fator pró-inflamatório NF-κB, impedindo que os mesmos tenham acesso aos seus sítios de ligação no ácido desoxirribonucleico (DNA). Por esse mecanismo de ação, ocorre redução ou supressão da transcrição de genes que codificam citocinas, mas não apresentam GRE em suas regiões promotoras.

Além dos efeitos descritos acima, conhecidos como mecanismos genômicos, os glicocorticoides também exercem efeitos não genômicos, caracterizados por apresentarem um rápido início de ação (< 15 minutos) e não dependerem de transcrição gênica ou tradução de proteínas. Dentre os efeitos não genômicos, está a interação direta dos esteroides lipofílicos com as membranas celulares, modificando suas propriedades físico-químicas e afetando a atividade de proteínas associadas às membranas; a estabilização da membrana lisossomal é um exemplo deste efeito.

As ações descritas para o succinato sódico de hidrocortisona são aquelas esperadas para os glicocorticoides: anti-inflamatórias e imunossupressoras, com alguma atividade mineralocorticoide:

- redução da inflamação pela estabilização das membranas lisossomais de leucócitos, prevenindo a liberação de enzimas destrutivas ou reduzindo a adesão de leucócitos ao endotélio dos capilares;
- inibição do acúmulo de macrófagos em áreas inflamadas;
- redução da permeabilidade da parede capilar e consequente diminuição do edema;
- antagonização da atividade histamínica e liberação de cinina;
- redução da proliferação de fibroblastos, da deposição de colágeno e subsequente diminuição da formação de tecido cicatricial;
- estímulo para as células eritroides da medula óssea, produção de neutrofilia e de eosinopenia e prolongamento do tempo de sobrevivência de eritrócitos e plaquetas;



5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Nos pacientes em tratamento com corticosteroides, sujeitos a estresse inusitado, indica-se maior posologia de corticosteroides de rápida atuação, antes, durante e depois da situação de estresse. A insuficiência adrenocortical secundária de origem medicamentosa pode ser reduzida ao mínimo por gradual redução posológica. Tal tipo de insuficiência relativa pode persistir durante meses, após a cessação do tratamento, portanto, em qualquer situação de estresse que ocorra durante esse período, deve reinstalar-se a terapia hormonal. Se o paciente já estiver recebendo esteroides, pode ser necessário aumentar a posologia. Uma vez que a secreção mineralocorticoide pode estar prejudicada, devem administrar-se simultaneamente sal e/ou mineralocorticoides.

Os corticosteroides podem causar queda da resistência e incapacidade da infecção se circunscrever. Além disso, os corticosteroides podem produzir catarata subcapsular posterior, glaucoma com possível dano para os nervos ópticos e pode estimular o estabelecimento de infecções oculares secundárias devido a fungos e vírus.

Enquanto em tratamento com corticosteroides, os pacientes não devem ser vacinados contra a varíola. Outros métodos de imunização não devem ser utilizados em pacientes que receberam corticosteroides, especialmente em altas doses, pelos possíveis riscos de complicações neurológicas e a falta de resposta de anticorpos. Entretanto, podem ser realizadas imunizações em pacientes que recebem corticosteroides como terapia de substituição.

Dependências psicológicas e/ou fisiológica pode surgir com o uso a longo prazo de corticosteroides. Os sintomas de abstinência que podem ocorrer compreendem febre, anorexia, dores vagas, fraqueza e letargia. Nos pacientes com hipertireoidismo e nos portadores de cirrose, há uma acentuação do efeito dos corticoides.

Podem aparecer transtornos psíquicos quando se usa corticosteroides, variando desde euforia, insônia, oscilações do humor, as mudanças de personalidade e a depressão grave até fracas manifestações declaradamente psicóticas. Também a instabilidade emocional ou as tendências psicóticas pré-existentes podem ser agravadas pelos corticosteroides.

O uso de succinato sódico de hidrocortisona em tuberculose ativa deve ser restrito aos casos de meningite tuberculosa com bloqueio iminente, nos quais se usa um corticoide em associação a um regime antituberculose apropriado. Se corticosteroides forem indicados à pacientes com tuberculose latente ou reatividade à tuberculina, é necessário uma vigilância cuidadosa, já que pode ocorrer reativação da enfermidade. Durante terapia prolongada com corticosteroides, estes pacientes deverão receber quimioprofilaxia. Para prevenção de reações do tipo anafilática (por exemplo, broncoespasmo) em pacientes sob terapia corticoide por via parenteral, deverão ser tomadas medidas adequadas de precaução antes da administração, especialmente quando o paciente apresenta antecedentes de alergia a qualquer fármaco. Em alguns pacientes, os esteroides podem aumentar ou diminuir a motilidade e o número de espermatozoides.

Os corticosteroides devem ser usados com cautela em pacientes com herpes ocular simples, devido à possibilidade de perfuração da córnea, a mesma cautela deve ser tomada para colite ulcerativa não específica, se houver a probabilidade de perfuração iminente, abscesso ou outra infecção piogênica, em diverticulite, anastomose intestinal recente, hipertensão, osteoporose e miastenia gravis.

Carcinogênese, mutagênese, fertilidade prejudicada

Não há evidências de que corticosteroides sejam carcinogênicos, mutagênicos ou prejudiquem a fertilidade.

Gravidez

Jb

B

X

D

R

Alguns estudos em animais demonstram que os corticosteroides, quando administrado em altas doses, podem provocar malformações fetais. Não foram realizados estudos adequados de reprodução humana. Portanto, o uso deste medicamento durante a gravidez, em nutrízes ou mulheres potencialmente férteis requer que sejam cuidadosamente avaliados os benefícios da droga em relação ao risco potencial à mulher ou ao feto. Os corticosteroides atravessam a placenta rapidamente. Recém-nascidos de pacientes que tenham recebidos doses substanciais de corticosteroides durante a gravidez devem ser cuidadosamente observados e avaliados para se detectar sinais de insuficiência suprarrenal.

Categoria de risco: C

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

Lactação

Não é recomendado o uso de corticosteroides durante a amamentação, porque o succinato sódico de hidrocortisona é excretado no leite humano, causando inibição da produção de esteroides endógenos e supressão de crescimento em crianças.

Uso pediátrico

O uso prolongado de succinato sódico de hidrocortisona pode causar retardo de crescimento em crianças e adolescentes, assim, o crescimento e o desenvolvimento devem ser monitorados com a terapia prolongada e a dose deve ser titulada para a menor dose efetiva. A terapia prolongada também pode induzir osteoporose e fraturas ou pode não permitir que se alcance o pico de massa óssea por inibir a formação óssea. Por isso, a massa óssea deve ser avaliada periodicamente por densitometria óssea e deve assegurar uma ingestão adequada de cálcio e de vitamina D (por dieta ou suplementação).

Uso em pacientes idosos

Nestes pacientes pode ocorrer uma maior probabilidade de desenvolver hipertensão e nas mulheres após a menopausa, também pode ocorrer um provável desenvolvimento de osteoporose induzida por corticosteroides.

A terapia prolongada com succinato sódico de hidrocortisona pode causar perda de massa muscular e fraqueza muscular, dificuldade de cicatrização, atrofia da pele, osteoporose com fraturas e compressão vertebral, necrose asséptica da cabeça do fêmur ou fratura de ossos longos. Antes de iniciar a terapia com glicocorticoides em mulheres na pós-menopausa, deve ter em mente que essas mulheres são especialmente susceptíveis à osteoporose.

Pacientes com insuficiência hepática

Pacientes com cirrose podem apresentar uma resposta exagerada aos glicocorticoides.

Pacientes com insuficiência renal

Os glicocorticoides devem ser usados com cautela nessa população de pacientes.

Outras condições clínicas

Pacientes com baixas concentrações séricas de albumina podem ser mais susceptíveis aos efeitos dos glicocorticoides que aqueles com concentrações de albumina normais. O clearance metabólico do succinato sódico de hidrocortisona pode estar diminuído em pacientes com hipotireoidismo e aumentado naqueles pacientes com hipertireoidismo.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

-fenobarbital, fenitoína, rifampicina e efedrina: podem aumentar a depuração dos corticosteroides, reduzindo seus efeitos terapêuticos, podendo requerer um ajuste na dosagem do corticosteroide.

Jo
M
K
L

-troleandomicina e cetoconazol: podem inibir o metabolismo dos corticosteroides, ocasionando a diminuição da sua depuração. Consequentemente, a dose do corticosteroide deve ser titulada para evitar toxicidade.

-ácido acetilsalicílico e salicilatos: corticosteroides podem aumentar a depuração do ácido acetilsalicílico, portanto o ácido acetilsalicílico deve ser usado com cautela em associação com corticosteroide nos casos de hipoprotrombinemia. Os salicilatos podem ter suas concentrações séricas diminuídas ou aumentar o risco de toxicidade, durante o uso concomitante com corticosteroides.

-Anticoagulantes cumarínicos: os corticosteroides alteram a resposta do anticoagulantes, portanto os índices de coagulação devem ser monitorados, afim de manter adequado o efeito anticoagulante.

-anfotericina B e inibidores da anidrase carbônica: o uso concomitante com corticosteroides pode resultar em hipocalcemia, pois as concentrações séricas de potássio e a função cardíaca devem ser monitoradas durante essa associação. Também pode ocorrer um aumento na depleção de cálcio com risco de hipocalcemia osteoporosis.

-Contraceptivos orais e estrógenos: podem alterar o metabolismo e a ligação às proteínas, diminuir a depuração e aumentar a meia-vida de eliminação e os efeitos terapêuticos e tóxicos dos corticosteroides, portanto a dose do corticosteroide deve ser ajustada durante essa associação.

-Diuréticos depletors de potássio: pode causar o aparecimento de hipocalcemia, nesse caso, o paciente deve ser observado pelo médico.

-Glicosídeos digitálicos: pode aumentar a possibilidade de arritmias ou intoxicação digitálica associada à hipocalcemia.

-Anti-inflamatórios não hormonais e álcool: pode aumentar a incidência ou gravidade de ulceração gastrintestinal ou hemorragias.

-Antidiabéticos orais e insulina: pode aumentar a concentração de glicose sanguínea, portanto se necessário deve-se reajustar a posologia do hipoglicemiante.

-Imunossupressores: podem aumentar os riscos de infecções e desenvolvimento de linfomas.

-Bloqueadores neuromusculares despolarizantes: podem aumentar os riscos de depressão respiratória, por relaxamento prolongado.

-Vacinas de vírus vivos ou outras imunizações: podem aumentar os riscos de reações adversas.

Interferência em exames laboratoriais

-Nitroblue tetrazolium teste para infecção bacteriana: pode ocorrer resultado falso negativo, comprometendo o resultado do teste; supressão de reações à teste de pele, incluindo tuberculina e histoplasmina, testes alérgicos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ANTES DO PREPARO, CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

A solução obtida deve ser utilizada imediatamente após o preparo. Após o uso, despreze qualquer solução não utilizada.

Prazo de validade:

Pó liofilizado para solução injetável 100mg: 18 meses a partir da data de fabricação.

Pó liofilizado para solução injetável 500mg: 24 meses a partir da data de fabricação.

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

Atenção: O número de lote e data de validade gravados no frasco-ampola podem se tornar ilegíveis ou até serem perdidos caso a embalagem entre em contato com algum tipo de solução alcoólica.

Jo.
①
R
S
Z

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

Características físicas e organolépticas: Pó branco ou quase branco, inodoro, higroscópico. Após reconstituição, solução límpida transparente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos

A dose recomendada é de 100mg a 500mg, por via intramuscular ou intravenosa (preferencialmente), podendo ser repetida em intervalos de 2, 4 ou 6 horas, dependendo da condição clínica e da resposta do paciente.

A dose intravenosa inicial deve ser administrada por períodos entre 30 segundos (dose de 100mg) e 10 minutos (doses de 500mg ou maiores).

A dose de manutenção, se necessária, não deve ser menor que 25mg por dia.

Crianças

Insuficiência adrenocortical: a dose recomendada é de 186 a 280mcg (0,186 a 0,28mg) por kg de peso corporal ou 10 a 12mg por metro quadrado de superfície corporal ao dia, em doses divididas, por via intramuscular ou intravenosa (preferencialmente).

Outras indicações: a dose recomendada é de 666mcg (0,666mg) a 4mg por kg de peso corporal ou 20 a 120mg por metro quadrado de superfície corporal a cada 12 ou 24 horas, por via intramuscular.

Preparo da solução

Adicionar o solvente ao pó contido no frasco-ampola. Agitar bem para garantir completa dissolução. A solução assim obtida deve ser utilizada imediatamente após o preparo. Após o uso, despreze qualquer solução não utilizada.

A solução de 500mg poderá ser administrada através de infusão utilizando 500 ou 1.000mL de soro glicosado a 5% ou soro fisiológico (se o paciente não se encontra sob restrição ao sódio).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Distúrbios líquidos e eletrolíticos: retenção de sódio, retenção de líquido, insuficiência cardíaca congestiva em pacientes suscetíveis, perda de potássio, alcalose hipocalcêmica e hipertensão.

Musculoesquelético: fraqueza muscular, miopatia esteroide, perda de massa muscular, osteoporose, fraturas por compressão vertebral, necrose asséptica das cabeças do fêmur e do úmero, fratura patológica dos ossos longos e ruptura dos tendões.

Gastrintestinais: úlcera péptica com possível perfuração e hemorragia, perfuração do intestino delgado e grosso, particularmente em pacientes com doença intestinal, pancreatite, distensão abdominal e esofagia ulcerativa.

Dermatológicos: prejuízo na cicatrização dos ferimentos, pele fina e frágil, petéquias e equimoses, eritema, hipersudorese, possível supressão das reações aos testes cutâneos, outras reações cutâneas, como dermatite alérgica, urticária e edema angioneurótico.

Neurológicos: convulsões, aumento da pressão intracraniana com papiledema (pseudotumor cerebral), usualmente após o tratamento, vertigem e cefaleia.

Endócrinas: irregularidades menstruais, desenvolvimento de estado cushingoide, supressão do eixo pituitária suprarrenal, manifestações de diabetes mellitus (latente).

Oftálmicas: catarata subcapsular posterior, aumento da pressão ocular, exoftalmia.

Sistema imunológico: mascaramento de infecções, ativação de infecções latentes, infecções oportunistas e supressão da reação a testes cutâneos.

Jo

Podem aparecer sintomas de reações anafiláticas como broncoespasmo, edema de laringe e urticária.

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

10. SUPERDOSE

O tratamento na superdose é sintomático. Na eventualidade da ingestão acidental ou administração de doses muito acima das preconizadas, recomenda-se adotar as medidas habituais de controle das funções vitais.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. nº 1.0370. 0463

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659

LABORATÓRIO TEUTO

BRASILEIRO S/A.

CNPJ – 17.159.229/0001 -76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA

CEP 75132-140 – Anápolis – GO

Indústria Brasileira



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Jo.
B
P
S
L

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/12/2015	1072168/15-1	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	09/12/2015	1072168/15-1	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	09/12/2015	Identificação do Medicamento	VPS	-100mg pó liof inj ct fa vd inc + amp dil x 2mL (emb hosp). -100mg pó liof inj ct fa vd inc (emb hosp). -100mg pó liof inj cx 50 fa vd inc (emb hosp). -500mg pó liof inj ct fa vd inc + amp dil x 4mL (emb hosp). -500mg pó liof ct fa vd inc (emb hosp). -500mg pó liof cx 50 fa vd inc (emb hosp).
25/04/2017	0711289/17-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC - 60/12	25/04/2017	0711289/17-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC - 60/12	25/04/2017	Versão inicial	VPS	-100mg pó liof inj cx 50 fa vd inc (emb hosp). -500mg pó liof cx 50 fa vd inc (emb hosp).
31/08/2018	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/08/2018	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/08/2018	Forma Farmacêutica	VPS	-100mg pó liof inj cx 50 fa vd inc (emb hosp). -500mg pó liof cx 50 fa vd inc (emb hosp).



012331

[Handwritten signatures and initials]

491432

012332

Detalhe do Produto: LAMOTRIGINA

Nome da Empresa Detentora do Registro	UNICHEM FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA	CNPJ	05.399.786/0001-85	Autorização	1.05.649-4
Processo	25351.710190/2011-16	Categoria Regulatória		Data do registro	13/06/2016
Nome Comercial	LAMOTRIGINA	Registro	156490009	Vencimento do Registro	06/2021
Princípio Ativo	LAMOTRIGINA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTICONVULSIVANTES			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 UNDA	1564900090018	COMPRIMIDO SIMPLES	13/06/2016	54meses
Princípio Ativo	LAMOTRIGINA				
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"> UNICHEM LABORATORIES LIMITED - C-31 & 32, INDUSTRIAL AREA, MEERUT ROAD, GHAZIABAD 201 003 UTTAR PRADESH. - ÍNDIA 				
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 com retenção de receita				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	50 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 UNDA	1564900090026	COMPRIMIDO SIMPLES	13/06/2016	48meses
Princípio Ativo	LAMOTRIGINA				

012333
19

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"> UNICHEM LABORATORIES LIMITED - C-31 & 32, INDUSTRIAL AREA, MEERUT ROAD, GHAZIABAD 201 003 UTTAR PRADESH. - ÍNDIA 				
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 com retenção de receita				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 <small>ABVA</small>	1564900090034	COMPRIMIDO SIMPLES	13/06/2016	54meses
	<input type="button" value="Voltar"/>				

Jo

B

K

S

L

012334
eg.



UNICHEM
FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

lamotrigina

Unichem Farmacêutica do Brasil Ltda.
Comprimido
25 mg / 50 mg / 100 mg

Handwritten signatures and initials: a stylized 'J', a circled 'M', and a signature that appears to be 'B. J.'.

Sama



UNICHEM
FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

lamotrigina
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

012335

APRESENTAÇÕES

- Comprimido 25 mg: embalagem com 30 comprimidos.
- Comprimido 50 mg: embalagem com 30 comprimidos.
- Comprimido 100 mg: embalagem com 30 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 25 mg contém:

lamotrigina 25 mg
 Excipientes: lactose monohidratada, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, povidona, estearato de magnésio q.s.p.... 1 comprimido

Cada comprimido de 50 mg contém:

lamotrigina 50 mg
 Excipientes: lactose monohidratada, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, povidona, estearato de magnésio q.s.p.... 1 comprimido

Cada comprimido de 100 mg contém:

lamotrigina 100 mg
 Excipientes: lactose monohidratada, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, povidona, estearato de magnésio q.s.p.... 1 comprimido

ID) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1- INDICAÇÕES

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

2- RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

Handwritten signatures and date: 2/19



terceiro estudo comparativo entre lamotrigina e fenitoína com desenho semelhante aos anteriores também não demonstrou diferença significativa entre os grupos com relação ao controle das crises, com 43% dos pacientes no grupo lamotrigina e 36% no grupo fenitoína permanecendo livres de crises nas 24 semanas de acompanhamento [3]

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

3- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Modo de ação: os resultados de estudos farmacológicos sugerem que a lamotrigina age nos canais de sódio sensíveis à diferença de potencial (ddp), estabilizando as membranas neuronais e inibindo a liberação de neurotransmissores, principalmente de glutamato, um aminoácido excitatório que desempenha papel-chave no desencadeamento de crises epiléticas.

Farmacodinâmica: em testes destinados a avaliar os efeitos de drogas sobre o sistema nervoso central, usando-se doses de 240 mg de lamotrigina administradas a voluntários adultos saudáveis, os resultados não diferiram daqueles obtidos com o placebo, ao passo que 1.000 mg de fenitoína e 10 mg de diazepam comprometeram significativamente a boa coordenação motora visual e os movimentos oculares, aumentaram a instabilidade corporal e produziram efeitos sedativos subjetivos.

Em outro estudo, doses orais únicas de 600 mg de carbamazepina comprometeram significativamente a boa coordenação motora visual e os movimentos oculares, ao mesmo tempo em que aumentaram a instabilidade corporal e a frequência cardíaca, enquanto os resultados com a lamotrigina, em doses de 150 mg e 300 mg, não diferiram daqueles com o placebo.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção: a lamotrigina é rapidamente e completamente absorvida pelo intestino, sem metabolismo significativo de primeira passagem. O pico de concentração plasmática ocorre aproximadamente 2,5 horas após a administração oral da droga. O tempo necessário para que se atinja a concentração máxima é discretamente retardado após alimentação, porém a extensão da absorção não é afetada. O perfil farmacocinético é linear até 450 mg, a mais alta dose única testada. Há variação considerável das concentrações máximas no estado de equilíbrio entre indivíduos, mas, em um mesmo indivíduo, esta concentração raramente varia.

Distribuição: a lamotrigina apresenta ligação de 55% às proteínas plasmáticas, e é muito improvável que seu deslocamento das proteínas resulte em toxicidade. Seu volume de distribuição é de 0,92 a 1,22 l/kg.



Metabolismo: UDP-glicuronil transferases têm sido identificadas como as enzimas responsáveis pelo metabolismo da lamotrigina. A lamotrigina induz discretamente seu próprio metabolismo, dependendo da dose. Entretanto, não existem evidências de que a lamotrigina afete a farmacocinética de outras drogas antiepiléticas, e os dados sugerem que são pouco prováveis as interações entre a lamotrigina e as drogas metabolizadas pelas enzimas do citocromo P450.

Eliminação: o *clearance* (depuração) médio em adultos saudáveis, no estado de equilíbrio, é de 39 ± 14 mL/min. O *clearance* da lamotrigina é primariamente metabólico, com eliminação subsequente na urina do material conjugado com glicuronídeo. Menos de 10% da lamotrigina são excretados pela urina na forma inalterada. Apenas 2% de substâncias relacionadas à droga são excretados nas fezes. O *clearance* e a meia-vida são independentes da dose. A meia-vida de eliminação média em adultos saudáveis é de 24 a 35 horas. Em um estudo com indivíduos afetados pela Síndrome de Gilbert, o *clearance* médio aparente foi reduzido em 32% quando comparado com os controles normais. Porém, os valores estão dentro da faixa da população em geral. A meia-vida da lamotrigina é significativamente afetada por medicação concomitante. A meia-vida média é reduzida para aproximadamente 14 horas quando a lamotrigina é administrada com drogas indutoras de glicuronidação, tais como carbamazepina e fenitoína, e é aumentada para uma média de aproximadamente 70 horas quando coadministrada com valproato (ver as seções Posologia e Modo de Usar e Interações Medicamentosas).



Populações de pacientes especiais

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

Idosos: resultados da análise farmacocinética de uma população, incluindo pacientes jovens e idosos com epilepsia envolvidos nos mesmos testes, indicaram que o *clearance* da lamotrigina não se altera de modo clinicamente relevante. Após a administração de doses únicas isoladas, o *clearance* aparente decresceu em 12%, de 35 mL/min em pacientes com 20 anos para 31 mL/min em pacientes com 70 anos. O decréscimo após 48 semanas de tratamento foi de 10%, de 41 para 37 mL/min entre grupos jovens e idosos. Adicionalmente, a farmacocinética da lamotrigina foi estudada em 12 indivíduos idosos saudáveis, após dose única de 150 mg. O *clearance* médio nestes idosos (0,39 mL/min/kg) encontrou-se dentro da faixa dos valores médios de *clearance* (0,31 a 0,65 mL/min/kg) obtidos em nove estudos com adultos não idosos depois de dose única de 30 a 450 mg.

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

Jo





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

Pacientes com insuficiência hepática: um estudo farmacocinético com dose única envolveu 24 pacientes com diferentes graus de insuficiência hepática e 12 indivíduos saudáveis como controle. O *clearance* mediano aparente da lamotrigina foi 0,31; 0,24 ou 0,10 mL/min/kg em pacientes com insuficiência hepática de grau A, B ou C (Classificação Child-Pugh), respectivamente, comparado a 0,34 mL/min/kg nos indivíduos-contrôle saudáveis. As doses iniciais, de escalonamento e manutenção geralmente devem ser reduzidas em 50% em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) e 75% na insuficiência hepática grave (Child-Pugh C). O escalonamento e a manutenção da dose devem ser ajustados de acordo com a resposta clínica do paciente.

4- CONTRAINDICAÇÕES

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

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Exantema Existem relatos de reações adversas dermatológicas que geralmente têm ocorrido nas primeiras oito semanas após o início do tratamento com a lamotrigina. A maioria dos exantemas (rash) é leve e autolimitada, entretanto, exantemas de pele graves, que requerem hospitalização e descontinuação de lamotrigina, foram relatados. Esses casos são potencialmente ameaçadores à vida e incluem a Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e a necrólise epidérmica tóxica (NET, Síndrome de Lyell) (ver Reações Adversas). Nos adultos participantes dos estudos, utilizando as doses recomendadas, a incidência de exantema de pele grave foi de aproximadamente 1:500 em pacientes epiléticos. Aproximadamente metade desses casos foi relatada como SJS (1:1000). O risco de exantema grave em crianças é maior do que nos adultos. Dados disponíveis sugerem que a incidência de exantemas associados à hospitalização de crianças é de 1:300 a 1:100. Em crianças, a presença inicial de exantema pode ser confundida com uma infecção. Os médicos devem considerar a possibilidade de reação medicamentosa em crianças que desenvolvem sintomas de exantema e febre durante as primeiras oito semanas de tratamento com lamotrigina. Além disso, o risco global de aparecimento de exantema pode estar fortemente associado a:

- altas doses iniciais de lamotrigina;
- doses que excedam o escalonamento de doses recomendado;
- uso concomitante de valproato (ver Posologia e Modo de Usar).

Deve-se ter cuidado ao tratar pacientes com história de alergia ou rash cutâneo a outras drogas antiepiléticas, já que a frequência de rash não-grave após tratamento com lamotrigina foi aproximadamente três vezes maior nestes pacientes do que nos que não apresentavam história de alergia e/ou rash. Todos os pacientes (adultos e crianças) que desenvolverem exantema devem ser rapidamente avaliados, e o uso da lamotrigina, descontinuado, a menos que o exantema se mostre claramente não relacionado à droga. É recomendado que lamotrigina não



UNICHEM
FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

012330

seja reiniciado em pacientes que tiveram a terapia suspensa por ter apresentado exantema no tratamento anterior com lamotrigina, a menos que o benefício se sobreponha ao risco. Exantema também tem sido relatado como parte de uma síndrome de hipersensibilidade associada a um padrão variável de sintomas sistêmicos – incluindo febre, linfadenopatia, edema facial, anormalidades hematológicas e hepáticas e meningite asséptica (ver Reações Adversas). A síndrome exibe um largo espectro de gravidade clínica e pode, raramente, levar à coagulação intravascular disseminada (CID) e à insuficiência de múltiplos órgãos. É importante notar que manifestações de hipersensibilidade precoce (por exemplo: febre, linfadenopatia) podem estar presentes mesmo que não ocorra exantema. Se tais sinais e sintomas estiverem presentes, o paciente deve ser avaliado imediatamente, e o uso de lamotrigina deve ser descontinuado, a menos que possa ser estabelecida uma etiologia alternativa. A meningite asséptica foi reversível com a retirada da droga na maioria dos casos, mas reapareceu em alguns casos de re-exposição à lamotrigina. A re-exposição resultou em um retorno rápido dos sintomas, que eram frequentemente mais graves. A lamotrigina não deve ser reiniciada em pacientes que tenham interrompido devido à meningite relacionada a tratamento prévio com lamotrigina.

Risco de suicídio

Sintomas de depressão e/ou transtorno bipolar podem ocorrer em pacientes com epilepsia, e existem evidências de que os pacientes com epilepsia e transtorno bipolar apresentam risco elevado para suicidalidade. De 25% a 50% dos pacientes com transtorno bipolar tentam suicidar-se pelo menos uma vez e podem apresentar piora dos sintomas depressivos e/ou aparecimento de ideias e comportamentos suicidas (suicidalidade), estejam eles tomando ou não medicações para o transtorno bipolar, incluindo lamotrigina. Ideação e comportamento suicidas foram relatados em pacientes tratados com DAEs em diversas indicações, inclusive epilepsia e transtorno bipolar. Uma meta-análise de estudos randomizados com DAEs (inclusive lamotrigina) controlados com placebo também demonstrou pequeno aumento no risco de ideação e comportamento suicidas. O mecanismo desse risco não é conhecido, e os dados disponíveis não descartam a possibilidade de risco aumentado para lamotrigina. Portanto, os pacientes devem ser monitorados para detecção de sinais de ideação e comportamentos suicidas. Os pacientes (e os cuidadores deles) devem ser aconselhados a buscar auxílio médico caso apareçam sinais de ideação ou comportamento suicidas.

Contraceptivos hormonais

Efeito dos contraceptivos hormonais na eficácia de lamotrigina: Foi demonstrado que a associação de etinilestradiol/levonorgestrel (30 mcg/150 mcg) aumenta o *clearance* da lamotrigina em aproximadamente duas vezes, resultando em redução dos níveis de lamotrigina (ver Interações Medicamentosas). Após a titulação, doses de manutenção mais elevadas de lamotrigina podem ser necessárias (em até duas vezes ou mais) para atingir a resposta terapêutica máxima. Em mulheres que não estejam usando substâncias indutoras de glicuronidação da lamotrigina e em uso de contraceptivos hormonais que incluam uma semana de medicação inativa (por exemplo, uma semana sem pílula), aumentos graduais transitórios nos níveis de lamotrigina ocorrerão durante a semana de medicação inativa. Esses aumentos devem ser maiores quando o aumento da dose de lamotrigina se der nos dias que antecedem ou durante a semana de medicação inativa. Para instruções de dose, ver Posologia e Modo de Usar. Os médicos devem fazer acompanhamento clínico apropriado da mulher que comece ou pare de tomar contraceptivos hormonais durante o tratamento com lamotrigina, uma vez que ajustes na dosagem de lamotrigina serão necessários na maioria dos casos.

Jo

6/19



Outros contraceptivos orais e tratamentos de Terapia de Reposição Hormonal não foram estudados. Entretanto, eles podem, de forma similar, afetar os parâmetros farmacocinéticos da lamotrigina. Efeito do lamotrigina na eficácia de contraceptivos hormonais: Em um estudo de interação com 16 voluntárias saudáveis demonstrou-se que quando a lamotrigina e o contraceptivo hormonal (associação de etinilestradiol/levonorgestrel) são administrados em associação há um modesto aumento no *clearance* do levonorgestrel e alterações nos níveis de FSH e LH séricos (ver Interações Medicamentosas). O impacto dessas alterações na atividade ovulatória é desconhecido. Entretanto, não pode ser excluída a possibilidade de essas alterações resultarem numa diminuição da eficácia contraceptiva em algumas pacientes que estejam tomando medicações hormonais e lamotrigina. Assim, as pacientes devem ser instruídas a relatar imediatamente ao médico qualquer alteração em seu ciclo menstrual, como sangramentos entre os períodos.

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

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

Diidrofolato redutase

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

Insuficiência renal

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

Pacientes sendo tratados com outras formulações contendo lamotrigina

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

Epilepsia

Como ocorre com outras drogas antiepiléticas, a suspensão abrupta de lamotrigina pode provocar crises de rebote. A menos que seja necessária a interrupção abrupta (em casos de exantema, por exemplo), a dose de Lamotrigina deve sofrer redução gradual ao longo de duas semanas. Há relatos na literatura de que crises convulsivas graves, incluindo estado de mal epilético, podem levar à rabdomiólise, disfunção de múltiplos órgãos e coagulação intravascular disseminada, algumas vezes levando à morte. Casos semelhantes ocorreram em associação ao uso de lamotrigina.

Testes de laboratório



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

Gravidez e lactação

A administração de lamotrigina não prejudicou a fertilidade de animais, em estudos de reprodução. Não há experiência do efeito do lamotrigina sobre a fertilidade humana. Dados pós-comercialização, resultantes de diversos registros prospectivos de gravidezes, documentaram resultados de cerca de 8700 mulheres expostas ao lamotrigina usado em monoterapia durante o primeiro trimestre de gravidez. Globalmente, estes dados não são sugestivos de aumento substancial do risco de malformações congênicas maiores. Embora os dados de um número limitado de registros apresentem relatos de aumento do risco de fendas orais, um estudo caso-controle completo não demonstrou maior risco de fendas orais em comparação a outras malformações maiores após a exposição à lamotrigina. Os dados relacionados ao uso de Lamotrigina em associação a outros fármacos são insuficientes para avaliar se o risco de malformações associado a outros agentes é afetado pelo uso concomitante de lamotrigina. Como a maioria das drogas, lamotrigina não deve ser usado na gravidez, a menos que, a critério clínico, o benefício potencial para a mãe justifique qualquer risco possível ao desenvolvimento fetal. As alterações fisiológicas relacionadas à gravidez podem afetar os níveis e/ou efeitos terapêuticos da lamotrigina. Há relatos de diminuição dos níveis de lamotrigina durante a gravidez. Deve-se assegurar o adequado acompanhamento clínico à mulher grávida que esteja em tratamento com lamotrigina. Houve relatos de que lamotrigina passa para o leite materno em concentrações altamente variáveis, resultando em níveis totais de lamotrigina em bebês de até cerca de 50% dos níveis observados nas mães. Portanto, em alguns bebês amamentados, as concentrações séricas de lamotrigina podem atingir níveis nos quais ocorrem efeitos farmacológicos. O benefício potencial da amamentação deve ser considerado frente ao risco potencial de efeitos adversos aos bebês.

Categoria C de risco na gravidez

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

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Dois estudos com voluntários demonstraram que o efeito do Lamotrigina sobre a coordenação motora visual, movimentos dos olhos, movimentos corporais e de sedação não diferiram do placebo. Em estudos clínicos com lamotrigina, eventos adversos de características neurológicas, como vertigem e diplopia, têm sido reportados. Desta forma, os pacientes devem avaliar como serão, afetados pela terapia com lamotrigina antes de dirigir e operar máquinas. Como existe uma variação individual em resposta a todas as terapias com drogas antiepiléticas, o paciente deve consultar seu médico especificamente sobre a questão de dirigir e a epilepsia.

6- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A UDP-glicuronil transferase foi identificada como sendo a enzima responsável pelo metabolismo da lamotrigina. Não há evidências de que a lamotrigina cause indução ou inibição clinicamente relevante de enzimas hepáticas de metabolização oxidativa de drogas, e as interações entre a lamotrigina e drogas metabolizadas pelas enzimas do citocromo P450



são improváveis. A lamotrigina pode induzir seu próprio metabolismo, mas o efeito é modesto e, provavelmente, não apresenta consequências clínicas significativas.

Tabela 1: Efeito de outras drogas na glicuronidação da lamotrigina (ver Posologia e Modo de Usar):

Drogas que inibem significativamente a glicuronidação da lamotrigina	Drogas que induzem significativamente a glicuronidação da lamotrigina	Drogas que não inibem nem induzem significativamente a glicuronidação da lamotrigina
valproato	carbamazepina fenitoína primidona fenobarbitona rifampicina lopinavir/ritonavir atazanavir/ritonavir* Associação de etinilestradiol/levonorgestrel**	lítio bupropiona olanzapina oxcarbazepina felbamato gabapentina levetiracetam pregabalina topiramato zonisamida aripripazol

*Para orientações de dosagem, ver Posologia e Modo de Usar – Recomendações gerais para populações de pacientes especiais.

**outros contraceptivos orais e terapias de reposição hormonal não foram estudados, embora possam afetar os parâmetros farmacocinéticos de forma similar: ver Posologia e modo de usar - Recomendações gerais para populações de pacientes especiais - Mulheres tomando contraceptivos hormonais; e Advertências – Contraceptivos hormonais.

Interações envolvendo drogas antiepiléticas - DAEs (ver Posologia e Modo de Usar)

O valproato, que inibe a glicuronidação da lamotrigina, reduz o metabolismo e aumenta a meia-vida média da lamotrigina em cerca de duas vezes. Alguns agentes antiepiléticos (como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e primidona), que induzem as enzimas hepáticas de metabolização de drogas, induzem a glicuronidação da lamotrigina, aumentando seu metabolismo. Há relatos de eventos em nível do sistema nervoso central - incluindo vertigem, ataxia, diplopia, visão turva e náuseas - em pacientes recebendo carbamazepina após a introdução de lamotrigina. Esses eventos são normalmente resolvidos quando a dose de carbamazepina é reduzida. Efeito similar foi observado durante estudo com oxcarbazepina e lamotrigina em voluntários adultos saudáveis, mas a redução da dose não foi investigada. Em estudo com voluntários adultos saudáveis, utilizando doses de 200 mg de lamotrigina e 1.200 mg de oxcarbazepina, observou-se que a oxcarbazepina não altera o metabolismo da lamotrigina e a lamotrigina não altera o metabolismo da oxcarbazepina. Em estudo com voluntários sadios, a coadministração de felbamato (1.200 mg, duas vezes ao dia) e lamotrigina (100 mg, duas vezes ao dia, por 10 dias) não demonstrou ter efeitos clínicos relevantes na farmacocinética da lamotrigina. Baseado nas análises retrospectivas dos níveis plasmáticos em pacientes que recebiam Lamotrigina isolado ou juntamente com gabapentina, o *clearance* da lamotrigina não pareceu ser alterado pela gabapentina. Interações potenciais entre levetiracetam e lamotrigina foram pesquisadas avaliando-se as concentrações séricas de



ambos agentes durante estudo clínico placebo-controlado. Os dados indicaram que a lamotrigina não influencia a farmacocinética do levetiracetam, e o levetiracetam não afeta a farmacocinética da lamotrigina. O estado de equilíbrio das concentrações plasmáticas de lamotrigina não foi afetado pela administração concomitante com pregabalina (200 mg, três vezes ao dia). Não existem interações farmacocinéticas entre lamotrigina e pregabalina. O topiramato não alterou as concentrações plasmáticas de lamotrigina, enquanto foi observado aumento de 15% nas concentrações de topiramato. Em estudo com pacientes com epilepsia, a coadministração de zonisamida (200 a 400 mg/dia) com Lamotrigina (150 a 500 mg/dia) durante 35 dias não teve efeito significativo na farmacocinética da lamotrigina. Apesar de terem sido reportadas alterações nas concentrações plasmáticas com outras drogas antiepiléticas, estudos controlados não demonstraram evidências de que a lamotrigina afete as concentrações plasmáticas de drogas antiepiléticas quando administradas concomitantemente. Evidências de estudos in vitro indicaram que a lamotrigina não altera a ligação de outras drogas antiepiléticas às proteínas.

Interações envolvendo outros agentes psicoativos (ver Posologia e Modo de Usar)

A farmacocinética do lítio, após a administração de 2 g de gliconato de lítio anidro, duas vezes ao dia, durante seis dias, a 20 indivíduos saudáveis, não foi alterada pela administração concomitante de 100 mg/dia de lamotrigina. Múltiplas doses orais de bupropiona não tiveram efeitos estatisticamente significativos na farmacocinética de dose única de lamotrigina em 12 indivíduos e houve somente um leve aumento na área sob a curva (AUC) do metabólito glicuronídeo de lamotrigina. Em estudo com voluntários adultos saudáveis, 15 mg de olanzapina reduziu a área sob a curva (AUC) e a concentração máxima (C_{máx}) da lamotrigina numa média de 24% e 20%, respectivamente. Em geral, espera-se que um efeito dessa magnitude não seja clinicamente relevante. A lamotrigina, em doses de 200 mg, não afetou a farmacocinética da olanzapina. Doses múltiplas orais de Lamotrigina (400 mg/dia) não tiveram efeito clínico significativo na farmacocinética de uma única dose de 2 mg de risperidona em 14 voluntários adultos saudáveis. Após a coadministração de risperidona 2 mg com lamotrigina, 12 dos 14 voluntários apresentaram sonolência, comparado a 1(um) de 20, quando tomaram risperidona isoladamente, e nenhum, quando Lamotrigina foi administrado isoladamente. Em um estudo com 18 pacientes adultos com transtorno bipolar I, que receberam um esquema estabelecido de lamotrigina (> / = 100 mg / dia), doses de aripiprazol foram aumentadas de 10 mg / dia para uma dose alvo de 30 mg / dia ao longo de um período de 7 dias e continuadas uma vez ao dia por mais 7 dias. Uma redução média de cerca de 10% na C_{máx} e AUC da lamotrigina foi observada. Não se espera que um efeito dessa magnitude tenha alguma consequência clínica.

Experimentos de inibição in vitro indicaram que a formação do metabólito primário da lamotrigina, o 2-N-glicuronídeo, foi minimamente afetada pela coincubação com amitriptilina, bupropiona, clonazepam, fluoxetina, haloperidol ou lorazepam. Dados sobre o metabolismo do bufuralol, obtidos de microsoma hepático humano, sugeriram que a lamotrigina não reduz o *clearance* das drogas eliminadas predominantemente pelo CYP2D6. Resultados de experimentos in vitro também sugerem que é improvável que o *clearance* da lamotrigina seja afetado pela clozapina, fenelzina, risperidona, sertralina ou trazodona.

Interações com contraceptivos hormonais

Efeito de contraceptivos hormonais na farmacocinética da lamotrigina: Em um estudo com 16 voluntárias, verificou-se que o uso de contraceptivo contendo 30 mcg de etinilestradiol e 150 mcg de levonorgestrel associados causou aumento no *clearance* oral da lamotrigina em



aproximadamente duas vezes, resultando numa redução média de 52% e 39% na área sob a curva (AUC) e $C_{m\acute{a}x}$, respectivamente. As concentrações séricas da lamotrigina aumentaram gradualmente durante o curso de uma semana de medicação inativa (por exemplo, uma semana sem contraceptivo), com concentrações pré-dose ao final da semana de medicação inativa sendo, em média, aproximadamente duas vezes mais altas que durante a coterapia (ver Posologia e Modo de Usar - Recomendações gerais para populações de pacientes especiais - Mulheres tomando contraceptivos hormonais; e Advertências e Precauções- Contraceptivos hormonais). Efeito da lamotrigina na farmacocinética dos contraceptivos hormonais: Em um estudo com 16 voluntárias, a dose de equilíbrio de 300 mg de lamotrigina não afetou a farmacocinética do componente etinilestradiol na medicação associada. Um modesto aumento no *clearance* oral do componente levonorgestrel foi observado, resultando numa redução média de 19% e 12% na área sob a curva (AUC) e $C_{m\acute{a}x}$ do levonorgestrel, respectivamente. Medidas das concentrações séricas de FSH, LH e estradiol durante o estudo indicaram certa perda da supressão da atividade hormonal ovariana em algumas mulheres, embora a medida da progesterona sérica tenha indicado que não houve evidência hormonal de ovulação em nenhuma das 16 voluntárias. O impacto do modesto aumento do *clearance* do levonorgestrel e das alterações das concentrações séricas de FSH e LH na atividade ovulatória é desconhecido (ver Advertências e Precauções). O efeito de doses diferentes de 300 mg/dia de lamotrigina não foi estudado, e estudos com outras formulações hormonais femininas não foram conduzidos.

Interações envolvendo outras medicações:

Em um estudo com 10 voluntários do sexo masculino, verificou-se que a rifampicina aumentou o *clearance* e diminuiu a meia-vida da lamotrigina pela indução das enzimas hepáticas responsáveis pela glicuronidação. Em pacientes recebendo terapia concomitante com rifampicina, deve-se empregar o regime de tratamento recomendado para a lamotrigina e indutores de glicuronidação competitivos (ver Posologia e Modo de Usar). Em estudo com voluntários saudáveis, lopinavir/ritonavir reduziu aproximadamente pela metade as concentrações plasmáticas de lamotrigina, provavelmente pela indução da glicuronidação. Em pacientes recebendo terapia concomitante com lopinavir/ritonavir, o regime de tratamento recomendado para lamotrigina e indutores da glicuronidação deve ser considerado. (ver Posologia e Modo de Usar). Em um estudo com voluntários adultos saudáveis, atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) reduziu a área sob a curva (AUC) e a $C_{m\acute{a}x}$ de lamotrigina (dose única de 100 mg) em uma média de 32% e 6%, respectivamente (ver Posologia e Modo de Usar - Recomendações gerais para populações de pacientes especiais). Os dados da avaliação *in vitro* do efeito da lamotrigina no OCT 2 demonstram que lamotrigina, mas não o metabólito N (2)-glucuronídeo, é um inibidor de OCT 2 em concentrações potencialmente relevantes clinicamente. Estes dados demonstram que a lamotrigina é um inibidor de OCT 2, com valor IC_{50} de 53,8 μ M (ver Advertências e Precauções).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Mantenha o produto em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). proteger da umidade.

O prazo de validade está impresso na embalagem do produto.



UNICHEM
FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

012345
[Handwritten signature]

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

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

Aspectos físicos / características organolépticas

Os comprimidos de lamotrigina são redondos, brancos e com a face lisa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8- POSOLOGIA E MODO DE USAR

Lamotrigina deve ser engolido inteiro, com o auxílio de um copo de água. Os comprimidos não devem ser mastigados nem partidos. Se uma dose calculada de lamotrigina (por exemplo: para uso em crianças e pacientes com insuficiência hepática) não puder ser dividida em doses menores, a dose a ser administrada será igual à menor dose equivalente a um comprimido inteiro.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Reintrodução da terapia

Os médicos devem avaliar a necessidade de escalonamento de dose ao reintroduzir a terapia com lamotrigina, em pacientes que descontinuaram seu uso por alguma razão, uma vez que há sérios riscos de exantema associados a altas doses iniciais e ao exceder a dose recomendada para o escalonamento de lamotrigina (ver Advertências e Precauções). Quanto maior o intervalo entre o uso prévio e a reintrodução, maior o cuidado que se deve tomar no escalonamento da dose de manutenção. Quando este intervalo exceder cinco meias-vidas (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas), lamotrigina deve ser escalonado à dose de manutenção de acordo com um programa apropriado. Recomenda-se que lamotrigina não seja reiniciado em pacientes que tenham descontinuado seu uso por causa de exantema associado ao tratamento prévio com lamotrigina, a menos que o potencial benefício ultrapasse os possíveis riscos.

Epilepsia

Quando drogas antiepilépticas de uso concomitante são retiradas para monoterapia com lamotrigina ou quando outra droga antiepiléptica (DAE) é adicionada ao regime de tratamento contendo lamotrigina, deve-se considerar os efeitos sobre a farmacocinética da lamotrigina (ver Interações Medicamentosas).

Dose em monoterapia

Adultos e crianças acima de 12 anos de idade: A dose inicial de lamotrigina em monoterapia é de 25 mg, uma vez ao dia, por duas semanas, seguida por 50 mg, uma vez ao dia, por duas semanas. A partir daí, a dose deve ser aumentada em até um máximo de 50-100 mg, a cada uma a duas semanas, até que uma resposta ótima seja alcançada. A dose usual de manutenção para se alcançar uma resposta ideal é de 100-200 mg/dia, administrados uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas. Alguns pacientes podem necessitar de até 500 mg/dia de lamotrigina para alcançar a resposta desejada. Por conta do risco de exantema (rash), a dose inicial e o escalonamento de doses subsequentes não deve ser excedido (ver Advertências e Precauções).

Dose em terapia combinada

[Handwritten signatures and initials]



Adultos e crianças acima de 12 anos: Nos pacientes recebendo valproato, com ou sem outra droga antiepilética (DAE), a dose inicial de lamotrigina deve ser de 25 mg, em dias alternados, por duas semanas, seguida por 25 mg, uma vez ao dia, por duas semanas. Em seguida, a dose deve ser aumentada até um máximo de 25-50 mg, a cada uma ou duas semanas, até que uma resposta adequada seja alcançada. A dose usual de manutenção para se obter uma resposta ótima é de 100-200 mg/dia, administrados uma vez ao dia ou fracionados em duas tomadas. Nos pacientes tomando DAEs concomitantes ou outras medicações (ver Interações Medicamentosas) que induzam a glicuronidação da lamotrigina, com ou sem outras DAEs (exceto valproato), a dose inicial de lamotrigina é de 50 mg, uma vez ao dia, por duas semanas, seguidos por 100 mg/dia, administrados em duas doses fracionadas, por duas semanas. A partir daí, a dose deve ser aumentada até um máximo de 100 mg a cada uma ou duas semanas, até que uma resposta adequada seja alcançada. A dose usual de manutenção para se obter uma resposta ótima é de 200-400 mg /dia, administrados em duas doses fracionadas. Alguns pacientes podem necessitar de até 700 mg/dia de lamotrigina para alcançar a resposta desejada. Em pacientes usando outras drogas que não induzem ou inibem significativamente a glicuronidação da lamotrigina (ver Interações Medicamentosas), a dose inicial de lamotrigina é 25 mg uma vez ao dia por duas semanas, seguidos por 50 mg, uma vez ao dia, por duas semanas. A partir daí, a dose deve ser aumentada até um máximo de 50 a 100 mg a cada uma ou duas semanas, até que uma resposta adequada seja alcançada. A dose usual de manutenção para se obter uma resposta ótima é de 100-200 mg /dia, administrados uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas.

Tabela 2 – Regime de tratamento recomendado em epilepsia para adultos e maiores de 12 anos

	Semanas 1 + 2	Semanas 3 + 4	Dose de manutenção
Monoterapia	25 mg (uma vez ao dia)	50 mg (uma vez ao dia)	100-200 mg (uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas). Para se atingir a dose de manutenção, as doses podem ser aumentadas até 50-100 mg a cada 1-2 semanas.
Terapia combinada com valproato independentemente do uso de qualquer outra medicação concomitante	12,5 mg (25 mg administrados em dias alternados)	25 mg (uma vez ao dia)	100-200mg (uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas). Para se atingir a dose de manutenção, as doses podem ser aumentadas até 25-50 mg a cada 1-2 semanas.
Terapia	Este regime de	25 mg (uma	50 mg (uma vez ao
			100-200 mg (uma



combinada sem valproato	doses deve ser usado com outras drogas que não induzem ou inibem significativamente a glicuronidação da lamotrigina (ver Interações Medicamentosas)	vez ao dia)	dia)	vez ao dia ou em duas doses fracionadas). Para se atingir a dose de manutenção, as doses podem ser aumentadas até 50-100 mg a cada 1-2 semanas.
	Esse regime de doses deve ser usado com: fenitoína carbamazepina fenobarbitona primidona ou com outros indutores da glicuronidação da lamotrigina	50 mg (uma vez ao dia)	100 mg (duas doses fracionadas)	200-400 mg (duas doses fracionadas) Para se atingir a manutenção, as doses podem ser aumentadas até 100 mg a cada 1-2 semanas.

Nota: Em pacientes tomando DAEs cuja interação farmacocinética com a lamotrigina seja desconhecida, deve ser utilizado o regime de tratamento recomendado para o uso da associação lamotrigina/valproato.

Face ao risco de exantema (rash), a dose inicial e o escalonamento de doses subsequentes não devem ser excedidos (ver Advertências e Precauções).

Recomendações posológicas gerais para populações de pacientes especiais

Mulheres tomando contraceptivos hormonais

– Iniciando o tratamento com lamotrigina em pacientes que já estejam tomando contraceptivos hormonais: Embora haja evidências de que os contraceptivos hormonais aumentam o *clearance* da lamotrigina (ver Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas), nenhum ajuste no escalonamento de dose de lamotrigina deve ser necessário com base somente no uso de contraceptivos hormonais. O escalonamento das doses deve seguir as diretrizes recomendadas, baseando-se no fato de a lamotrigina ser adicionada a valproato (um inibidor da glicuronidação da lamotrigina) ou a um indutor da glicuronidação da lamotrigina, ou de Lamotrigina ser adicionado na ausência de valproato ou de um indutor da glicuronidação da lamotrigina.

– Iniciando o uso de contraceptivos hormonais em pacientes que já estejam tomando doses de manutenção de Lamotrigina e não estejam tomando substâncias indutoras da glicuronidação da lamotrigina: Na maioria dos casos, será necessário aumentar a dose de manutenção de Lamotrigina para valores duas vezes maiores (ver Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas). É recomendado que, a partir do momento em que seja iniciado o uso de contraceptivos hormonais, a dose de lamotrigina seja aumentada para até 50 a 100 mg/dia a cada semana, de acordo com a resposta clínica individual. Os aumentos de dose não devem exceder esse valor, a menos que a resposta clínica indique a necessidade de acréscimos maiores. – Interrompendo o uso de contraceptivos hormonais em pacientes que já estejam



tomando doses de manutenção de lamotrigina e não estejam tomando substâncias indutoras da glicuronidação da lamotrigina: Na maioria dos casos, será necessário reduzir a dose de manutenção de lamotrigina para valores até 50% menores (ver Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas). É recomendado que seja feita a redução gradual da dose diária de lamotrigina de até 50 a 100 mg a cada semana (não excedendo 25% da dose diária total semanal) pelo período de três semanas, a menos que a resposta clínica indique o contrário.

Administração com atazanavir/ritonavir

Apesar de atazanavir/ritonavir ter mostrado reduzir a concentração plasmática de lamotrigina (ver Interações Medicamentosas), nenhum ajuste no escalonamento de dose de lamotrigina deve ser necessário com base somente no uso de atazanavir/ritonavir. O escalonamento das doses deve seguir as diretrizes recomendadas, baseando-se no fato de a lamotrigina ser adicionada ao valproato (um inibidor da glicuronidação da lamotrigina) ou a um indutor da glicuronidação da lamotrigina, ou de lamotrigina ser adicionado na ausência de valproato ou de um indutor da glicuronidação da lamotrigina. Em pacientes que já tomam doses de manutenção de lamotrigina e que não utilizam indutores de glicuronidação, pode ser necessário aumentar a dose de lamotrigina se atazanavir/ritonavir forem utilizados ou diminuir a dose se atazanavir/ritonavir forem descontinuados.

Idosos (acima de 65 anos de idade)

Nenhum ajuste de dose é necessário. A farmacocinética da lamotrigina nesta faixa etária não difere significativamente da população de adultos não idosos.

Insuficiência hepática

As doses iniciais de escalonamento e manutenção devem ser geralmente reduzidas em aproximadamente 50% em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh grau B) e em 75% na insuficiência hepática grave (Child-Pugh grau C). As doses de escalonamento e manutenção devem ser ajustadas de acordo com a resposta clínica.

Insuficiência renal

Deve-se ter cautela ao administrar lamotrigina a pacientes com insuficiência renal. Em pacientes em estágio terminal de insuficiência renal, as doses iniciais de lamotrigina devem ser baseadas no regime de DAEs dos pacientes. Doses de manutenção reduzidas podem ser eficazes para pacientes com insuficiência renal significativa (ver Advertências e Precauções). Para informações farmacocinéticas mais detalhadas, ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas.

9- REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas identificadas a partir de dados de estudos clínicos de epilepsia estão descritas abaixo. Reações adversas adicionais identificadas a partir de dados de vigilância pós-comercialização estão incluídas na seção Dados Pós-Comercialização. Todas as seções devem ser consultadas ao considerar o perfil de segurança global de lamotrigina. Utilizou-se a seguinte convenção para classificar as reações adversas: muito comuns (>1/10), comuns (>1/100 e <1/10), incomuns (>1/1.000 e <1/100), raras (>1/10.000 e <1/1.000), muito raras (<1/10.000).

Epilepsia



As reações adversas a seguir foram identificadas durante estudos clínicos para epilepsia e devem ser consideradas junto às observadas nos dados de pós-comercialização para um perfil de segurança global de lamotrigina :

Reações muito comuns (>1/10): dor de cabeça, exantema cutâneo¹

Reações comuns (>1/100 e <1/10): agressividade, irritabilidade, fadiga, sonolência, insônia, tontura, tremor, náusea, vômito, diarreia.

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): ataxia, diplopia, visão turva

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000): Síndrome de Stevens-Johnson¹ , nistagmo

Reações muito raras (<1/10.000):

- necrólise epidérmica tóxica
- anormalidades hematológicas² (incluindo neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplástica, agranulocitose), linfadenopatia associada ou não à síndrome de hipersensibilidade³
- Síndrome de hipersensibilidade³ (incluindo sintomas como febre, linfadenopatia, edema facial, anormalidades sanguíneas e do fígado, coagulação intravascular disseminada (CID), insuficiência múltipla de órgãos)
- tiques, alucinações, confusão
- testes de função hepática aumentados, disfunção hepática⁴ , insuficiência hepática
- reações semelhantes ao lúpus

¹ Em estudos clínicos duplo-cegos em adultos, ocorreram exantemas cutâneos (rashes cutâneos) em até 10% dos pacientes que tomavam lamotrigina e em 5% dos pacientes que tomavam placebo. Os exantemas cutâneos levaram à suspensão do tratamento com lamotrigina em 2% dos pacientes. O exantema, normalmente de aparência máculo-papular, geralmente aparece dentro de oito semanas após o início do tratamento, ocorrendo regressão com a suspensão da droga (ver Advertências e Precauções).

Raramente, foram observados exantemas cutâneos graves, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (NET, Síndrome de Lyell). Embora na maioria dos casos ocorra pronta recuperação com a suspensão da droga, alguns pacientes experimentam déficit de cicatrização irreversível e, em alguns raros casos, evoluem para o óbito (ver Advertências e Precauções). O risco de exantema global parece estar associado com:

- altas doses iniciais de lamotrigina;
- doses que excedam o escalonamento de doses recomendado na terapia com lamotrigina (ver Posologia e Modo de Usar);
- uso concomitante de valproato (ver Posologia e Modo de Usar).

Exantema tem sido relatado como parte de uma síndrome de hipersensibilidade associada a um padrão variável de sintomas sistêmicos³

² Anormalidades hematológicas e linfadenopatia pode ou não ser associadas a síndrome de hipersensibilidade³

³ Além disso, exantema também foi relatado como parte da síndrome de hipersensibilidade associada a um padrão variável de sintomas sistêmicos como febre, linfadenopatia, edema facial e anormalidades do sangue e fígado. A síndrome mostra um amplo espectro de

J. J. J.



UNICHEM
FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

012350

gravidade clínica e pode, raramente, levar à síndrome de coagulação intravascular disseminada (CID) e insuficiência múltipla de órgãos.

É importante notar que manifestações de hipersensibilidade prematuras (por exemplo, febre e linfadenopatia) podem estar presentes sem que o exantema seja evidente. Se tais sinais e sintomas estiverem presentes, o paciente deverá ser avaliado imediatamente, e a lamotrigina, descontinuada, caso uma etiologia alternativa não seja estabelecida.

⁴ A disfunção hepática ocorre geralmente associada a reações de hipersensibilidade, mas foram relatados casos isolados sem sinais claros de hipersensibilidade.

Dados pós-comercialização

Esta seção inclui as reações adversas identificadas durante vigilância pós-comercialização. Estas devem ser consideradas junto às observadas nos estudos clínicos para um perfil de segurança global de lamotrigina .

Reações muito comuns (>1/10): sonolência, ataxia, vertigem, dor de cabeça, diplopia, visão turva, náusea, vômito;

Reações comuns (>1/100 e <1/10): nistagmo, tremor, insônia, diarreia.

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000): alopecia, meningite asséptica (ver Advertências e Precauções), conjuntivite;

Reações muito raras (<1/10.000): agitação, inconstância, distúrbios do movimento, piora da doença de Parkinson⁵ , efeitos extrapiramidais⁵ , coreoatetose, aumento na frequência das convulsões, pesadelos.

⁵ Foi relatado que a lamotrigina pode piorar os sintomas parkinsonianos em pacientes com doença de Parkinson pré-existente. Há relatos isolados de efeitos extrapiramidais e coreoatetose em pacientes sem esta predisposição.

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

10- SUPERDOSE

Sinais e sintomas: foi descrita a ingestão aguda de doses de até 10 a 20 vezes a dose terapêutica máxima, incluindo casos fatais. A superdose resultou em sintomas que incluem nistagmo, ataxia, alteração no nível de consciência, epilepsia do tipo grande mal e coma. Alargamento do QRS (atraso da condução intraventricular) também tem sido observado em pacientes em overdose.

Tratamento: no caso de superdose, o paciente deve ser hospitalizado para receber tratamento sintomático e de suporte apropriados, conforme clinicamente indicado ou conforme recomendado pelo Centro de Controle de Intoxicação, onde estiver disponível.

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

012351



UNICHEM
FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

[Handwritten signature]

II- DIZERES LEGAIS

MS 1.5649.0009

Farm. Resp.: Marcel Lima Patrão – CRF-SP nº 46.507

Importado por: Unichem Farmacêutica do Brasil Ltda.
Avenida 7 de Setembro nº 1564 – Vila Dirce
09912-010 – Diadema – SP
CNPJ: 05.399.786/0001-85

Fabricado por: Unichem Laboratories Limited
Indl. Area, Meerut Road, Ghaziabad, Uttar Pradesh, Índia

SAC: 0800 725 5525

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

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 04/02/2016



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



UNICHEM
FARMACÉUTICA DO BRASIL LTDA.

Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados

012352

19/19

Detalhe do Produto: NIFEDIPRESS					
Nome da Empresa Detentora do Registro	MEDQUIMICA INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA.	CNPJ	17.875.154/0001-20	Autorização	1.00.917-8
Processo	25000.005695/9591	Categoria Regulatória		Data do registro	24/11/1998
Nome Comercial	NIFEDIPRESS	Registro	109170034	Vencimento do Registro	11/2018
Princípio Ativo	NIFEDIPINO			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTIANGINOSOS E VASODILATADORES			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente	-	Bula Profissional	-

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	10 MG CAP GEL MOLE CT FR VD AMB X 60 CANCELADA OU CADUCA	1091700340016	CAPSULA GELATINOSA MOLE	24/11/1998	24meses
2	10 MG COM RETARD CT BL AL PLAS AMB X 30 CANCELADA OU CADUCA	1091700340024	COMPRIMIDO DE ABSORCAO RETARDADA	24/11/1998	24meses
3	20 MG COM RETARD CT BL AL PLAS AMB X 30 ATIVA	1091700340032	COMPRIMIDO DE ABSORCAO RETARDADA	24/11/1998	24meses
4	10 MG COM RETARD CT BL AL PLAS AMB X 500 (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1091700340040	COMPRIMIDO DE ABSORCAO RETARDADA	24/11/1998	24meses
5	20 MG COM RETARD CT BL AL	1091700340059	COMPRIMIDO DE ABSORCAO RETARDADA	24/11/1998	24meses

PLAS AMB X 500
(EMB HOSP) ATIVA

012354
J

Princípio Ativo	NIFEDIPINO				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> • Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO AMBAR • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	• MEDQUIMICA INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA. - 17.875.154/0001-20 - JUIZ DE FORA - MG - 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
6	20 MG COM RETARD CT BL AL PLAS AMB X 60 <small>ATIVA</small>	1091700340067	COMPRIMIDO DE ABSORCAO RETARDADA	24/11/1998	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	20 MG COM RETARD CT BL AL PLAS AMB X 1000 (EMB HOSP) <small>ATIVA</small>	1091700340075	COMPRIMIDO DE ABSORCAO RETARDADA	24/11/1998	24meses
<input type="button" value="Voltar"/>					

Jb
J
J

NIFEDIPRESS®

nifedipino

Comprimidos de 10 mg
Comprimidos de 20 mg

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

1- Nome genérico: nifedipino

2- Forma farmacêutica e apresentação:

2.1. Comprimidos retard de 10 mg em embalagem contendo 30 comprimidos.

2.2. Comprimidos retard de 20 mg em embalagem hospitalar contendo 500 comprimidos.

USO ADULTO

3- Composição completa:

3.1. Comprimido retard de 10 mg:

Excipiente q.s.p. 10 mg
Lactose microcristalina, lactose monohidratada, melanculose, dióxido de titânio, polissorbato, estearato de magnésio, acetona e nifedipino. 1 comprimido

Excipiente q.s.p. 20 mg
Lactose microcristalina, lactose monohidratada, melanculose, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, polissorbato, macrogol, estearato de magnésio e nifedipino. 1 comprimido

3.2. Comprimido retard de 20 mg:

Excipiente q.s.p. 20 mg
Lactose microcristalina, lactose monohidratada, melanculose, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, polissorbato, macrogol, estearato de magnésio e nifedipino. 1 comprimido

3.3. Comprimido retard de 20 mg:

Excipiente q.s.p. 20 mg
Lactose microcristalina, lactose monohidratada, melanculose, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, polissorbato, macrogol, estearato de magnésio e nifedipino. 1 comprimido

3.4. Comprimido retard de 20 mg:

Excipiente q.s.p. 20 mg
Lactose microcristalina, lactose monohidratada, melanculose, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, polissorbato, macrogol, estearato de magnésio e nifedipino. 1 comprimido

3.5. Comprimido retard de 20 mg:

Excipiente q.s.p. 20 mg
Lactose microcristalina, lactose monohidratada, melanculose, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, polissorbato, macrogol, estearato de magnésio e nifedipino. 1 comprimido

3.6. Comprimido retard de 20 mg:

Excipiente q.s.p. 20 mg
Lactose microcristalina, lactose monohidratada, melanculose, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, polissorbato, macrogol, estearato de magnésio e nifedipino. 1 comprimido

3.7. Comprimido retard de 20 mg:

Excipiente q.s.p. 20 mg
Lactose microcristalina, lactose monohidratada, melanculose, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, polissorbato, macrogol, estearato de magnésio e nifedipino. 1 comprimido

3.8. Comprimido retard de 20 mg:

Excipiente q.s.p. 20 mg
Lactose microcristalina, lactose monohidratada, melanculose, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, polissorbato, macrogol, estearato de magnésio e nifedipino. 1 comprimido

3.9. Comprimido retard de 20 mg:

Excipiente q.s.p. 20 mg
Lactose microcristalina, lactose monohidratada, melanculose, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, polissorbato, macrogol, estearato de magnésio e nifedipino. 1 comprimido

3.10. Comprimido retard de 20 mg:

Excipiente q.s.p. 20 mg
Lactose microcristalina, lactose monohidratada, melanculose, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, polissorbato, macrogol, estearato de magnésio e nifedipino. 1 comprimido

3.11. Comprimido retard de 20 mg:

Excipiente q.s.p. 20 mg
Lactose microcristalina, lactose monohidratada, melanculose, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, polissorbato, macrogol, estearato de magnésio e nifedipino. 1 comprimido

3.12. Comprimido retard de 20 mg:

Excipiente q.s.p. 20 mg
Lactose microcristalina, lactose monohidratada, melanculose, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, polissorbato, macrogol, estearato de magnésio e nifedipino. 1 comprimido



das crises de angina. Dilata os vasos arteriais periféricos, reduzindo a resistência vascular, resultando no fluxo sanguíneo arterial. Após administração oral, o Nifedipress® é bem absorvido através do trato gastrointestinal e aparece no sangue poucas minutos após sua administração. Sua vida plasmática é em torno de 3 horas e apresenta um biodisponibilidade em cerca de 85%. Apresenta uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas de 90-95%. Não interfere com a nível hepático em valores modeste de máximo sendo que 85% da droga é eliminada pelos rins e 15% é eliminada pelas fezes. O Nifedipress® não é dializável.

2- Indicações:

No tratamento de todas as formas de hipertensão arterial. Tratamento da insuficiência coronária crônica, angina do peito crônica estável (angina pós-esforço) e no tratamento de todas as formas de hipertensão arterial (exceto nos oito primeiros dias após infarto agudo do miocárdio).

3- Contra-indicações:

No choque cardiogênico. Em casos de hipersensibilidade ao Nifedipress® e durante a gravidez. Não há dados disponíveis sobre o uso do Nifedipress® durante a lactação.

4- Precauções:

Em pacientes muito de perfo pacientes em diálise com hipertensão maligna e pacientes hipovolêmicos, pois pode ocorrer hipotensão severa como resultado da vasodilatação.

No início do tratamento, durante mudança de medicação e sob ingestão de bebidas alcoólicas, pode haver diminuição da capacidade de reação do paciente, portanto deve-se ter o máximo cuidado no proceder atividades perigosas como operar máquinas e dirigir veículos.

Reações adversas ocorrem predominantemente no início do tratamento e são em geral leves a moderadas. Cefaleia, tontura e sensação de calor podem ocorrer ocasionalmente. Decrementa de seu efeito vasodilatador. Em casos raros, náuseas, tontura, cansaço, inibição da função cardíaca, redução da função renal e alterações da função hepática podem ocorrer raramente durante administração de doses elevadas. Edema dos membros inferiores desenvolve-se ocasionalmente.

Tratamento com Nifedipress® deve ser iniciado com doses baixas e deve ser aumentado gradualmente. Se a relação com o Nifedipress® retard for estabelecida, a terapêutica deve ser interrompida. Raramente foi observado alteração da função hepática (aumento de transaminases) e aumento da atividade da transaminase e hiperglicemia transitória. O Nifedipress® não possui efeito distroféptico.

5- Interações medicamentosas:

O Nifedipress® retard não deve ser utilizado por outras drogas anti-hipertensivas.

6- Uso concomitante com outras drogas:

- O uso concomitante com digoxina pode levar ao aumento do nível plasmático de digoxina, devendo ser necessário, ser reduzida a dose de digoxina.

- O uso concomitante com quinaína pode levar ao aumento do nível plasmático da quinaína, portanto, em casos de adição ou interrupção do Nifedipress®, em pacientes simultaneamente tratados com quinaína, devem ser realizados exames laboratoriais.

- A simvastatina em doses altas e em menor extensão e também aumentam o nível plasmático do Nifedipress®, o que potencializa o efeito anti-hipertensivo.

7- Interação com exames laboratoriais:

O Nifedipress® causa elevações transitórias nos níveis transaminases.

O Nifedipress® não interfere com a determinação de glicose, colesterol, ureia, ácido úrico, creatinina, bilirrubina e outros parâmetros de rotina.

O tratamento deve, na medida do possível, ser individualizado, tendo em conta a severidade da doença e a resposta do paciente. Recomendamos o seguinte esquema terapêutico:

Doença Coronariana: duas vezes ao dia.

Hipertensão arterial: duas vezes ao dia.

Hipertensão arterial: duas vezes ao dia.

1- Comprimido de 10 mg ou de 20 mg, duas vezes ao dia. Se doses mais elevadas forem necessárias, aumentar a dose diária para até 3 x 20 mg/dia.

Angina de peito crônica estável (angina de esforço):

1- Comprimido de 10 mg ou de 20 mg, duas vezes ao dia. Se doses mais elevadas forem necessárias, aumentar a dose diária para até 3 x 20 mg/dia. Se o efeito antianginoso adequado não for obtido após 14 dias de tratamento, recomenda-se substituir os comprimidos retard, por cápsulas de ação rápida de Nifedipress® (cápsula de liberação imediata).

2- Os comprimidos de Nifedipress® retard devem ser engolidos inteiros, com um pouco de líquido, independentemente das refeições.

3- Os comprimidos de Nifedipress® retard não devem ser mastigados e não devem ser menores do que 4 horas.

4- O Nifedipress® retard não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência renal grave ou insuficiência hepática grave.

5- Os seguintes sintomas são observados nos casos de intoxicação grave por Nifedipress®, alterações na consciência, tontura, hipotensão, taquicardia ou arritmia, hiperglicemia, acidose metabólica, hipoxia e choque cardiogênico com edema pulmonar. No tratamento a eliminação imediata de Nifedipress® e a administração de doses altas de Nifedipress® retard são contraindicadas. No caso da ingestão oral a lavagem gástrica está indicada com ou sem irrigação do intestino delgado. A lavagem gástrica deve ser realizada com 10 a 20 ml de solução de gluconato de cálcio, administrada EV. O tratamento deve ser iniciado o mais cedo possível, o quanto antes, e deve ser mantido até a administração de Nifedipress® retard.

6- Pacientes idosos: Não há restrições posológicas quanto ao uso do Nifedipress® em pacientes idosos.

7- Pacientes idosos: Não há restrições posológicas quanto ao uso do Nifedipress® em pacientes idosos.

8- Pacientes idosos: Não há restrições posológicas quanto ao uso do Nifedipress® em pacientes idosos.

9- Pacientes idosos: Não há restrições posológicas quanto ao uso do Nifedipress® em pacientes idosos.

10- Pacientes idosos: Não há restrições posológicas quanto ao uso do Nifedipress® em pacientes idosos.

11- Pacientes idosos: Não há restrições posológicas quanto ao uso do Nifedipress® em pacientes idosos.

12- Pacientes idosos: Não há restrições posológicas quanto ao uso do Nifedipress® em pacientes idosos.

13- Pacientes idosos: Não há restrições posológicas quanto ao uso do Nifedipress® em pacientes idosos.

14- Pacientes idosos: Não há restrições posológicas quanto ao uso do Nifedipress® em pacientes idosos.

15- Pacientes idosos: Não há restrições posológicas quanto ao uso do Nifedipress® em pacientes idosos.

16- Pacientes idosos: Não há restrições posológicas quanto ao uso do Nifedipress® em pacientes idosos.

17- Pacientes idosos: Não há restrições posológicas quanto ao uso do Nifedipress® em pacientes idosos.

18- Pacientes idosos: Não há restrições posológicas quanto ao uso do Nifedipress® em pacientes idosos.

19- Pacientes idosos: Não há restrições posológicas quanto ao uso do Nifedipress® em pacientes idosos.

20- Pacientes idosos: Não há restrições posológicas quanto ao uso do Nifedipress® em pacientes idosos.

21- Pacientes idosos: Não há restrições posológicas quanto ao uso do Nifedipress® em pacientes idosos.

22- Pacientes idosos: Não há restrições posológicas quanto ao uso do Nifedipress® em pacientes idosos.

23- Pacientes idosos: Não há restrições posológicas quanto ao uso do Nifedipress® em pacientes idosos.

24- Pacientes idosos: Não há restrições posológicas quanto ao uso do Nifedipress® em pacientes idosos.

25- Pacientes idosos: Não há restrições posológicas quanto ao uso do Nifedipress® em pacientes idosos.

26- Pacientes idosos: Não há restrições posológicas quanto ao uso do Nifedipress® em pacientes idosos.

27- Pacientes idosos: Não há restrições posológicas quanto ao uso do Nifedipress® em pacientes idosos.

28- Pacientes idosos: Não há restrições posológicas quanto ao uso do Nifedipress® em pacientes idosos.

29- Pacientes idosos: Não há restrições posológicas quanto ao uso do Nifedipress® em pacientes idosos.

30- Pacientes idosos: Não há restrições posológicas quanto ao uso do Nifedipress® em pacientes idosos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
Nº do Lote, Data de Fabricação e Prato do Medicamento
Reg. M.S. nº 1.0917.0034 - Farm. Resp.: Dr. Jadir Vieira Junior - CRF - MG nº 10.681 -
SAC: 0800 324087 - www.mediquimica.com



MEDICINA INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA
RUA DE SÃO CARLOS, 40 - CRUZELOS - MG
CNPJ: 02.924.540 - JUL. DE 1987 - REG. ANVISA: 17.375.138000-50
INDUSTRIAL BRASILEIRA



012355
[assinatura]

[assinaturas]

617

012356

Y

Detalhe do Produto: OXALATO DE ESCITALOPRAM					
Nome da Empresa Detentora do Registro	RANBAXY FARMACÊUTICA LTDA	CNPJ	73.663.650/0001-90	Autorização	1.02.352-8
Processo	25351.049089/2009-86	Categoria Regulatória		Data do registro	19/04/2010
Nome Comercial	OXALATO DE ESCITALOPRAM	Registro	123520212	Vencimento do Registro	04/2020
Princípio Ativo	OXALATO DE ESCITALOPRAM			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	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14 ATIVA	1235202120016	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
3	Referenciada em outro sistema ATIVA	1235202120032	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
5	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 28 ATIVA	1235202120059	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
6	10 MG COM REV CT BL AL/AL X 14 ATIVA	1235202120067	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
7	10 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 ATIVA	1235202120075	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses

012357

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	Referenciada em outro sistema <small>ATIVA</small>	1235202120083	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
14	15 MG COM REV CT BL AL AL X 14 <small>ATIVA</small>	1235202120148	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
15	15 MG COM REV CT BL AL AL X 15 <small>ATIVA</small>	1235202120156	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
16	15 MG COM REV CT BL AL AL X 28 <small>ATIVA</small>	1235202120164	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
Princípio Ativo	OXALATO DE ESCITALOPRAM				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO				
Local de Fabricação	• sun pharmaceutical industries limited - GUJARAT - ÍNDIA				
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 com retenção de receita				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
17	15 MG COM REV CT BL AL AL X 30 <small>ATIVA</small>	1235202120172	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
18	15 MG COM REV CT BL AL AL X 60 <small>ATIVA</small>	1235202120180	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
24	20 MG COM REV CT BL AL AL X 14 <small>ATIVA</small>	1235202120245	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
25	20 MG COM REV CT BL AL AL X 15 <small>ATIVA</small>	1235202120253	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
26	20 MG COM REV CT BL AL AL X 28 <small>ATIVA</small>	1235202120261	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
27	20 MG COM REV CT BL AL AL X 30 <small>ATIVA</small>	1235202120271	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
28	20 MG COM REV CT BL AL AL X 60 <small>ATIVA</small>	1235202120288	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
29	10 MG COM REV CT BL AL/AL X 7 <small>ATIVA</small>	1235202120296	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
30	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7 <small>ATIVA</small>	1235202120301	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses

012358

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
31	15 MG COM REV CT BL AL AL X 7 <small>ATIVA</small>	1235202120318	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses

012350
P

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
32	20 MG COM REV CT BL AL AL X 7 <small>ATIVA</small>	1235202120326	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
33	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10 <small>ATIVA</small>	1235202120334	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
34	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 15 <small>ATIVA</small>	1235202120342	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses




Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
35	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 <small>ATIVA</small>	1235202120350	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
36	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 <small>ATIVA</small>	1235202120369	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
37	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 <small>ATIVA</small>	1235202120377	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
38	10 MG COM REV CT BL	1235202120385	COMPRIMIDO	19/04/2010	24meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
	AL PLAS TRANS X 90 ATIVA		REVESTIDO		
39	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 100 ATIVA	1235202120393	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
40	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 200 ATIVA	1235202120407	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
41	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 500 ATIVA	1235202120415	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
42	10 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 ATIVA	1235202120423	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
43	10 MG COM REV CT BL AL/AL X 15 ATIVA	1235202120431	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
44	10 MG COM REV CT BL AL/AL X 20 ATIVA	1235202120441	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
45	10 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 ATIVA	1235202120458	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

012360



012361

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
46	10 MG COM REV CT BL AL/AL X 60 <small>ATIVA</small>	1235202120466	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
47	10 MG COM REV CT BL AL/AL X 90 <small>ATIVA</small>	1235202120474	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
48	10 MG COM REV CT BL AL/AL X 100 <small>ATIVA</small>	1235202120482	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
49	10 MG COM REV CT BL AL/AL X 200 <small>ATIVA</small>	1235202120490	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
50	10 MG COM REV CT BL AL/AL X 500 <small>ATIVA</small>	1235202120504	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
51	15 MG COM REV CT BL AL AL X 10 <small>ATIVA</small>	1235202120512	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
52	15 MG COM REV CT BL AL AL X 20 <small>ATIVA</small>	1235202120520	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
53	15 MG COM REV CT BL AL AL X 90 <small>ATIVA</small>	1235202120539	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

012362

54	15 MG COM REV CT BL AL AL X 100 <small>ATIVA</small>	1235202120547	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
55	15 MG COM REV CT BL AL AL X 200 <small>ATIVA</small>	1235202120555	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
56	15 MG COM REV CT BL AL AL X 500 <small>ATIVA</small>	1235202120563	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
57	20 MG COM REV CT BL AL AL X 10 <small>ATIVA</small>	1235202120571	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
58	20 MG COM REV CT BL AL AL X 20 <small>ATIVA</small>	1235202120581	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
59	20 MG COM REV CT BL AL AL X 90 <small>ATIVA</small>	1235202120598	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
60	20 MG COM REV CT BL AL AL X 100 <small>ATIVA</small>	1235202120601	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
61	20 MG COM REV CT BL AL AL X 200 <small>ATIVA</small>	1235202120611	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

62	20 MG COM REV CT BL AL AL X 500 ATIVA	1235202120628	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/04/2010	24meses
<input type="button" value="Voltar"/>					

012363
[Handwritten signature]

[Handwritten marks]
J
①

#

617

012364

[Handwritten signature]

oxalato de escitalopram

Comprimidos revestidos
10 mg, 15 mg, 20 mg

[Handwritten marks and signatures]

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

oxalato de escitalopram
Medicamento genérico – Lei nº 9.787 de 1999.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

oxalato de escitalopram 10 mg: embalagens com 14 ou 28 comprimidos revestidos.
oxalato de escitalopram 15 mg e 20 mg: embalagens com 28 ou 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de oxalato de escitalopram 10 mg contém:

oxalato de escitalopram 12,78 mg

(equivalente a 10 mg de escitalopram base)

excipientes..... q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, lactose, copovidona, amido de milho, dióxido de silício, croscarmelose sódica, talco, estearato de magnésio, água purificada e componentes do Opadry branco - hipromelose, dióxido de titânio, macrogol 400 e talco.

Cada comprimido revestido de oxalato de escitalopram 15 mg contém:

oxalato de escitalopram 19,155 mg

(equivalente a 15 mg de escitalopram base)

excipientes..... q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, copovidona, amido de milho, croscarmelose sódica, talco, dióxido de silício, estearato de magnésio, água purificada e componentes do Opadry branco - hipromelose, dióxido de titânio, macrogol 400 e talco.

Cada comprimido revestido de oxalato de escitalopram 20 mg contém:

oxalato de escitalopram 25,550 mg

(equivalente a 20 mg de escitalopram base)

excipientes..... q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, copovidona, amido de milho, croscarmelose sódica, talco, dióxido de silício, estearato de magnésio, água purificada e componentes do Opadry branco - hipromelose, dióxido de titânio, macrogol 400 e talco.

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

O oxalato de escitalopram é indicado para:

- Tratamento e prevenção da recaída ou recorrência da depressão;
- Tratamento do transtorno do pânico, com ou sem agorafobia;
- Tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG);
- Tratamento do transtorno de ansiedade social (fobia social);
- Tratamento do transtorno obsessivo compulsivo (TOC).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O oxalato de escitalopram é um medicamento da classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), que é uma classe do grupo dos antidepressivos. O oxalato de escitalopram age no cérebro, onde corrige as concentrações inadequadas de determinadas substâncias denominadas neurotransmissores, em especial a serotonina, que causam os sintomas na situação de doença.

Pode demorar cerca de duas semanas até você começar a se sentir melhor. Continue a tomar o oxalato de escitalopram, mesmo que leve algum tempo até você se sentir melhor.

(Handwritten signatures and initials)

Você deve procurar seu médico se você não se sentir melhor ou se sentir pior.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

CONTRAINDICAÇÕES DO USO DE OXALATO DE ESCITALOPRAM

Não tomar o oxalato de escitalopram se você for alérgico a qualquer um dos componentes mencionados anteriormente (veja em: Composição).

Não tomar o oxalato de escitalopram se estiver em uso de medicamentos conhecidos como inibidores da monoaminoxidase (IMAO), incluindo selegilina (usada no tratamento de Mal de Parkinson), moclobemida (usada no tratamento da depressão) e linezolida (um antibiótico).

Não tomar o oxalato de escitalopram se você nasceu com ou teve um episódio de arritmia cardíaca (observado em Eletrocardiograma, exame que avalia como o coração está funcionando).

Não tomar o oxalato de escitalopram se estiver em uso de medicamentos para tratamento de arritmia cardíaca ou que podem afetar o ritmo cardíaco (Veja em: “O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?”).

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA

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

Avise ao seu médico se teve ou tem algum problema de saúde. Principalmente, fale com seu médico:

- Se você tem epilepsia. O tratamento com o oxalato de escitalopram deve ser descontinuado se ocorrer convulsões pela primeira vez, ou um aumento da frequência das crises convulsivas (veja em: “QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?”);
- Se você tem comprometimento do funcionamento dos rins e/ou do fígado. O seu médico pode ter que ajustar a dose;
- Se você tem diabetes. O tratamento com o oxalato de escitalopram pode alterar o controle glicêmico. Pode ser necessário um ajuste da dose do hipoglicemiante oral ou da insulina;
- Se você tem níveis de sódio diminuídos no sangue;
- Se você tem tendência a sangramentos ou manchas roxas;
- Se você está em terapia eletroconvulsiva;
- Se você tem doença cardíaca coronariana;
- Se você tem ou teve problemas cardíacos ou sofreu recentemente um ataque cardíaco;
- Se você tem baixa frequência cardíaca de repouso e/ou sabe que pode ter baixa de sal devido à diarreia e vômitos severos e prolongados ou uso de diuréticos;
- Se você tem ou teve aceleração ou irregularidade nos batimentos cardíacos, desmaios, colapso ou tontura ao levantar-se, que pode indicar funcionamento anormal do batimento cardíaco;
- Se você tem ou teve problemas de dilatação das pupilas (midríase).

ATENÇÃO

Pacientes com transtorno bipolar do humor na fase da depressão, ao fazer uso de antidepressivos, podem apresentar uma virada para a fase maníaca. A mania é caracterizada por mudanças incomuns e rápidas das ideias, alegria inapropriada e atividade física excessiva. Se você se sentir assim com o oxalato de escitalopram, contate o seu médico imediatamente.

Sintomas como inquietude ou dificuldade de sentar ou permanecer em pé também podem ocorrer nas primeiras semanas de tratamento. Avise imediatamente o seu médico se você sentir esses sintomas.

Pensamentos suicidas e agravamento da sua depressão ou distúrbio de ansiedade.

Se você está deprimido e/ou tem distúrbios de ansiedade poderá por vezes pensar em autoagressão ou suicídio. Estes pensamentos podem aumentar quando utilizar pela primeira vez um antidepressivo, pois

(Handwritten signatures and initials)

estes medicamentos necessitam de tempo para começarem a agir no organismo, geralmente cerca de duas semanas, às vezes mais. Caso você:

- Já tenha tido pensamentos de suicídio ou de causar ferimento a si próprio;
- Seja um adulto jovem. Informação proveniente de estudos clínicos revelou um maior risco de comportamento suicida em adultos com idade inferior a 25 anos com problemas psiquiátricos tratados com antidepressivos.

Se você tiver pensamentos de suicídio ou de causar ferimento a si próprio a qualquer momento, contatar o seu médico ou ir a um hospital imediatamente.

Você pode achar útil dizer a um parente ou amigo próximo que você está deprimido ou tem um transtorno de ansiedade e pedir-lhes para que leiam a bula. Você pode pedir-lhes para dizer-lhe se acham que a sua depressão ou ansiedade está piorando ou se há mudanças no seu comportamento.

PRINCIPAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM O OXALATO DE ESCITALOPRAM

Alguns medicamentos podem afetar a ação de outros, e isso pode causar sérias reações adversas. Comunicar ao seu médico todos os medicamentos que estiver em uso ou que tenha feito uso nos 14 dias prévios ao início do tratamento com o oxalato de escitalopram (mesmo os sem necessidade de receita controlada), inclusive outros medicamentos para depressão (veja em: “QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”)

O oxalato de escitalopram e os medicamentos abaixo devem ser associados com orientação médica:

- **Inibidores não-seletivos da monoaminoxidase (IMAO)** – que contenham fenelzina, iproniazida, isocarboxazida, nialamida e tranilcipromina como ingredientes ativos. Se você fez uso de algum destes medicamentos, após a interrupção você precisará esperar 14 dias antes de começar a tomar o oxalato de escitalopram. Após a interrupção do oxalato de escitalopram, você deve esperar 7 dias antes de usar qualquer um destes medicamentos.
- **Inibidores seletivos da MAO-A, reversíveis**, que contenham moclobemida (usada para tratar depressão).
- **Inibidores irreversíveis da MAO-B**, que contenham selegilina (usada para tratar doença de Parkinson). Eles aumentam o risco de efeitos adversos.
- **O antibiótico linezolida.**
- **Lítio** (usado no tratamento do Transtorno Maníaco-Depressivo) e **triptofano.**
- **Sumatriptano e similares (usados para tratar enxaqueca) e tramadol (usado para tratar dores severas).** Estes medicamentos aumentam o risco de surgimento de efeitos adversos.
- **Cimetidina, lansoprazol e omeprazol** (usados para tratamento de úlceras estomacais), **fluvoxamina** (antidepressivo) e **ticlopidina** (usado para reduzir o risco de derrame). Estes medicamentos podem causar aumento da quantidade do oxalato de escitalopram no organismo.
- **Erva de São João (*Hypericum perforatum*)** – um medicamento fitoterápico usado para tratamento da depressão.
- **Ácido Acetil Salicílico** (aspirina) e **anti-inflamatórios não esteroidais** (usados para o alívio da dor ou para afinar o sangue, chamados então de anticoagulantes). Podem aumentar a tendência ao sangramento.
- **Varfarina, dipiridamol e fenprocumona** (medicamentos usados para afinar o sangue, chamados então de anticoagulantes). O tempo de coagulação deverá ser avaliado pelo seu médico quando o oxalato de escitalopram for introduzido ou descontinuado, para verificar se a sua dose do anticoagulante continua adequada.
- **Mefloquina** (usada para tratar malária), **bupropiona** (usada para tratar depressão) e **tramadol** (usado para tratar dor grave) – pela possibilidade da diminuição do limiar para convulsões.
- **Neurolépticos** (para tratar esquizofrenia, psicoses) e **antidepressivos** (antidepressivos tricíclicos e ISRSs) – pela possibilidade da diminuição do limiar para convulsões.
- **Imipramina e desipramina** (ambos usados para tratamento da depressão).
- **Flecainida, propafenona e metoprolol** (usados para doenças cardiovasculares), **clomipramina e nortriptilina** (antidepressivos) e, **risperidona, tioridazina e haloperidol** (antipsicóticos). Pode ser necessário o ajuste da dose do oxalato de escitalopram.

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

- **Medicamentos que alteram a função plaquetária** – risco um pouco aumentado de sangramentos anormais.
- **Medicamentos que diminuem os níveis de potássio ou magnésio no sangue**, pois nestas condições aumenta o risco de alteração fatal do ritmo cardíaco.

Não use oxalato de escitalopram se você faz uso de outros medicamentos para arritmia cardíaca ou medicamentos que podem afetar o ritmo cardíaco, como antiarrítmicos das Classes IA e III, antipsicóticos (ex: derivados de fenotiazina, pimozida, haloperidol), antidepressivos tricíclicos, alguns antimicrobianos (ex: esparfloxacino, moxifloxacino, eritromicina IV, pentamidina ou medicamentos antimaláricos particularmente halofantrina), alguns anti-histamínicos (astemizol, mizolastol). Se você tiver qualquer dúvida procure seu médico. Veja “QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”.

INFORME AO SEU MÉDICO SE ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

NÃO USAR MEDICAMENTOS SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

O OXALATO DE ESCITALOPRAM INTERAGE COM ALIMENTOS OU BEBIDAS?

O oxalato de escitalopram não interage com alimentos ou bebidas.

O OXALATO DE ESCITALOPRAM INTERAGE COM O ÁLCOOL?

O oxalato de escitalopram não potencializa os efeitos do álcool. Apesar de não haver interação, recomenda-se não ingerir álcool durante o tratamento com o oxalato de escitalopram.

GRAVIDEZ, AMAMENTAÇÃO E FERTILIDADE

Informe o seu médico se você está grávida ou planeja ficar grávida. Não tome o oxalato de escitalopram se você estiver grávida ou amamentando, exceto se você e seu médico já conversaram sobre os riscos e benefícios relacionados.

Se você fizer uso do oxalato de escitalopram nos 3 últimos meses da sua gravidez, você deve estar ciente que as seguintes reações poderão ser notadas no seu recém-nascido: problemas respiratórios, pele azulada, convulsões, mudanças na temperatura corporal, dificuldades de alimentação, vômitos, açúcar baixo no sangue, contrações espontâneas dos músculos, reflexos vívidos, tremores, icterícia, irritabilidade, letargia, choro constante, sonolência e dificuldades para dormir. Se o seu recém-nascido apresenta algum destes sintomas, por favor, contate o seu médico imediatamente.

Informe ao seu obstetra e/ou médico que você está utilizando o oxalato de escitalopram. Quando utilizado durante a gravidez, especialmente nos últimos três meses, medicamentos como oxalato de escitalopram podem aumentar o risco de uma doença grave em bebês, chamada de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPN) fazendo o bebê respirar mais rápido e apresentar um tom azulado. Estes sintomas geralmente começam nas primeiras 24 horas após o nascimento do bebê. Se isso acontecer com seu bebê, o obstetra e/ou médico deverá ser consultado imediatamente.

Se usado durante a gravidez, o oxalato de escitalopram não deve nunca ser interrompido abruptamente.

O oxalato de escitalopram pode ser excretado no leite materno.

O citalopram, um medicamento parecido com o oxalato de escitalopram, mostrou reduzir a qualidade do esperma em estudos em animais. Teoricamente, isto pode afetar a fertilidade, mas até o momento nenhum impacto sobre a fertilidade em humanos foi observado.

Se você está grávida, amamentando, desconfia que esteja grávida ou planeja engravidar, consulte seu médico ou o farmacêutico antes de usar oxalato de escitalopram.

Veja “QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”.

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

Atenção diabéticos: contém açúcar (lactose).

CONDUÇÃO DE VEÍCULOS E UTILIZAÇÃO DE MÁQUINAS

DURANTE O TRATAMENTO, VOCÊ NÃO DEVE DIRIGIR VEÍCULOS OU OPERAR MÁQUINAS ATÉ SABER SE OXALATO DE ESCITALOPRAM AFETA OU NÃO SUA ATENÇÃO. SUA HABILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS.

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

O oxalato de escitalopram deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da umidade.

O prazo de validade do oxalato de escitalopram é de 24 meses e encontra-se gravado na embalagem externa. Em caso de vencimento, inutilizar o 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.

ASPECTO FÍSICO DO OXALATO DE ESCITALOPRAM

Os comprimidos de oxalato de escitalopram de 10 mg são revestidos, brancos a quase brancos, ovais, biconvexos, gravados com “E” e “8” em cada lado da linha de quebra em uma das faces e liso na outra face.

Os comprimidos de oxalato de escitalopram de 15 mg são revestidos, brancos a quase brancos, com formato de cápsula, gravados com “E” e “15” em cada lado da linha de quebra em uma das faces e liso na outra face.

Os comprimidos de oxalato de escitalopram de 20 mg são revestidos, brancos a quase brancos, ovais, biconvexos, gravados com “E” e “9” em cada lado da linha de quebra em uma das faces e liso na outra face.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

O oxalato de escitalopram não tem cheiro ou gosto.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

INSTRUÇÕES DE USO

Os comprimidos do oxalato de escitalopram são administrados por via oral, uma única vez ao dia. Os comprimidos do oxalato de escitalopram podem ser tomados em qualquer momento do dia, com ou sem alimentos. Preferencialmente tomar sempre no mesmo horário. Engolir os comprimidos com água, sem mastigá-los.

Se necessário iniciar o tratamento com 5 mg para melhor adesão ao tratamento, o comprimido de 10 mg poderá ser partido ao meio. Para isso, coloque-o sobre uma superfície lisa e seca, mantenha a parte sulcada para cima, coloque os dedos indicadores nas extremidades de cada lado do comprimido e pressione para baixo.

POSOLOGIA

PARA O TRATAMENTO E PREVENÇÃO DA RECAÍDA OU RECORRÊNCIA DA DEPRESSÃO

A dose recomendada normalmente é 10 mg ao dia. Dependendo da resposta individual, a dose pode ser aumentada pelo seu médico até um máximo de 20 mg ao dia. Usualmente 2-4 semanas são necessárias para obter uma resposta antidepressiva. Após remissão dos sintomas, o tratamento por pelo menos 6 meses é requerido para consolidação da resposta.

[Handwritten initials and marks]

PARA O TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO PÂNICO COM OU SEM AGORAFOBIA

A dose inicial para a 1ª semana é de 5 mg ao dia (apenas para iniciar o tratamento), aumentada a seguir para 10 mg ao dia, a dose terapêutica. Esta dose também pode ser aumentada até um máximo de 20 mg ao dia pelo seu médico, se ele achar necessário.

Pacientes suscetíveis a ataques de pânico podem apresentar um aumento da ansiedade logo após o início do tratamento, que geralmente se normaliza nas 2 primeiras semanas de uso do medicamento. Uma dose inicial menor é recomendada para evitar ou amenizar esse efeito. A melhora total é atingida após aproximadamente 3 meses. O tratamento é de longa duração.

PARA O TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE SOCIAL (FOBIA SOCIAL)

A dose usual terapêutica é de 10 mg ao dia. Conforme a resposta individual, a dose pode ser diminuída para 5 mg ao dia (para proporcionar melhor tolerabilidade ao tratamento) ou aumentada até um máximo de 20 mg ao dia pelo seu médico (dose terapêutica que também pode ser utilizada se necessário).

Geralmente, para o alívio dos sintomas, é necessário um período mínimo de 2 a 4 semanas. Tratamento por no mínimo 3 meses é recomendado para consolidação da resposta. Tratamento por até 6 meses mostrou prevenir novos episódios e deve ser considerado pelo médico, pois a resposta é individual. Por isso, seu médico deve lhe avaliar regularmente.

PARA O TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA (TAG)

A dose inicial usual é de 10 mg ao dia. Pode ser aumentada até um máximo de 20 mg ao dia pelo seu médico.

O tratamento por 3 meses é recomendado para consolidação da resposta. Tratamento por no mínimo 6 meses mostrou prevenir novos episódios e deve ser considerado pelo médico, pois a resposta é individual. Por isso, seu médico deve lhe avaliar regularmente.

PARA O TRATAMENTO DO TRANSTORNO OBSESSIVO COMPULSIVO (TOC)

A dose inicial usual é de 10 mg ao dia. A dose poderá ser aumentada pelo seu médico até um máximo de 20 mg ao dia.

Como o TOC é uma doença crônica, você deve ser tratado por um período suficiente até estar livre dos sintomas. Este período pode ser durante vários meses, de acordo com o critério de seu médico. Os benefícios do tratamento e a dose devem ser reavaliados regularmente.

PACIENTES IDOSOS (> 65 ANOS DE IDADE)

Pacientes idosos devem iniciar o tratamento com o oxalato de escitalopram com metade da dose mínima usualmente recomendada, ou seja, 5 mg/dia. A dose poderá ser aumentada pelo seu médico até 10 mg por dia.

CRIANÇAS E ADOLESCENTES (<18 ANOS)

O oxalato de escitalopram não é recomendado para crianças e adolescentes.

USO EM CRIANÇAS E EM ADOLESCENTES

O oxalato de escitalopram normalmente não deve ser usado no tratamento de crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Você também deve saber que os pacientes com menos de 18 anos de idade apresentam um risco maior para alguns efeitos adversos, tais como tentativas de suicídio, pensamentos suicidas e hostilidade (predominantemente agressividade, comportamento opositor e raiva), se fizerem uso desta classe de medicamentos. Apesar disto, seu médico pode prescrever oxalato de escitalopram para pacientes com menos de 18 anos se achar necessário. Se o seu médico prescreveu o oxalato de escitalopram para um paciente com menos de 18 anos de idade, por favor, volte ao seu médico e converse com ele. Você deve informar ao seu médico se algum dos sintomas mencionados acima surgir ou piorar em pacientes com menos de 18 anos. Os efeitos em longo prazo em relação ao desenvolvimento do crescimento, maturação, aprendizado e comportamento em pacientes desta faixa etária e oxalato de escitalopram ainda não foram demonstrados.

ESTE MEDICAMENTO NÃO É RECOMENDADO EM CRIANÇAS

FUNÇÃO RENAL REDUZIDA

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal leve ou moderado. Deve-se ter cuidado com pacientes com função renal gravemente reduzida (depuração de creatinina < 30 mL/min).

JB (AO) JS

FUNÇÃO HEPÁTICA REDUZIDA

Recomenda-se que os pacientes com problemas no fígado leves ou moderados utilizem uma dose inicial de 5 mg ao dia durante as duas primeiras semanas do tratamento. Dependendo da resposta individual, seu médico pode aumentar para 10 mg ao dia, a dose terapêutica usual.

DURAÇÃO DO TRATAMENTO COM OXALATO DE ESCITALOPRAM

Como ocorre com outros medicamentos para depressão e transtorno do pânico, a ação do medicamento demora algumas semanas para ser percebida.

Nunca trocar a dose do medicamento sem antes falar com seu médico.

A duração do tratamento é individual. Usualmente, o período mínimo do tratamento é de 6 meses.

Pacientes que tem depressão recorrente se beneficiam de tratamento continuado, às vezes por vários anos, para a prevenção de novos episódios.

Não interrompa o uso do oxalato de escitalopram até que o seu médico lhe diga para fazê-lo.

Quando você tiver terminado o seu período de tratamento, é recomendado, geralmente, que a dose do oxalato de escitalopram seja gradualmente reduzida por algumas semanas.

Quando você interrompe o tratamento com o oxalato de escitalopram, especialmente se de forma abrupta, você pode sentir sintomas de descontinuação. Eles são comuns quando o tratamento com o oxalato de escitalopram é interrompido. O risco é maior quando se usa o oxalato de escitalopram por períodos longos, em doses altas ou quando a dose é reduzida muito rápido. A maioria das pessoas acha que estes sintomas são amenos e toleráveis, e permanecem assim por até 2 semanas. Porém, em alguns pacientes eles podem ser de grande intensidade ou prolongados (2-3 meses ou mais). Se você apresentar sintomas de descontinuação graves quando parar de usar o oxalato de escitalopram, por favor, contate o seu médico. Ele poderá pedir para você retomar o uso do oxalato de escitalopram e retirá-lo mais lentamente. Esses sintomas não são indicativos de vício.

Os sintomas de descontinuação incluem: sensação de tontura (instabilidade), sensações de agulhas na pele, sensações de queimação e de choques elétricos (menos comuns) – inclusive na cabeça, alterações do sono (sonhos vívidos, pesadelos, dificuldade para dormir), ansiedade, dores de cabeça, náusea, suor aumentado (inclui suores noturnos), inquietude ou agitação, tremores, confusão ou desorientação, inconstância emocional, irritabilidade, diarreia, alterações visuais, palpitações.

SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO. NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

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

Se você esqueceu-se de tomar uma dose e lembrou-se até antes de deitar-se para dormir, pode fazer uso da dose excepcionalmente neste momento. No dia seguinte, retome o horário usual de uso do medicamento. Se você lembrar-se somente no meio da noite, ou no dia seguinte, ignore a dose esquecida e retome o tratamento como de costume. Não tomar a dose em dobro.

EM CASO DE DÚVIDAS, PROCURE ORIENTAÇÃO DO FARMACÊUTICO OU DE SEU MÉDICO, OU CIRURGIÃO-DENTISTA.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Como todos os medicamentos, o oxalato de escitalopram pode causar efeitos adversos, apesar do que, nem todos os pacientes os apresentam.

Os efeitos adversos são geralmente amenos e desaparecem espontaneamente após alguns dias de tratamento. Por favor, esteja atento, pois muitos desses sintomas podem ser da sua doença e desaparecerão quando você melhorar.

Jo
R
R
R

Procure o seu médico se você apresentar algum dos efeitos adversos listados abaixo durante o seu tratamento:

Reação muito comum - ocorre em mais de 10% ($> 1/10$) dos pacientes que utilizam este medicamento:

- Náusea;
- Dor de cabeça.

Reação comum - ocorre entre 1% e 10% ($> 1/100$ e $\leq 1/10$) dos pacientes que utilizam este medicamento:

- Nariz entupido ou com coriza (sinusite);
- Aumento ou diminuição do apetite;
- Ansiedade, inquietude, sonhos anormais, dificuldades para dormir, sonolência diurna, tonturas, bocejos, tremores, sensação de agulhadas na pele;
- Diarreia, constipação, vômitos, boca seca;
- Aumento do suor;
- Dores musculares e nas articulações (mialgias e artralgias);
- Distúrbios sexuais (retardo ejaculatório, dificuldades de ereção, diminuição do desejo sexual e, em mulheres, dificuldades para chegar ao orgasmo);
- Cansaço, febre;
- Aumento do peso.

Reação incomum - ocorre entre 0,1% e 1% ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$) dos pacientes que utilizam este medicamento:

- Sangramentos inesperados, o que inclui sangramentos gastrointestinais;
- Urticária, eczemas (rash), coceira (prurido);
- Ranger de dentes, agitação, nervosismo, ataque de pânico, estado confusional;
- Alterações no sono, alterações no paladar e desmaio;
- Pupilas aumentadas (midríase), distúrbios visuais, barulhos nos ouvidos (tinnitus);
- Perda de cabelo;
- Sangramento vaginal;
- Diminuição de peso;
- Aceleração dos batimentos cardíacos;
- Inchaços nos braços ou pernas;
- Sangramento nasal.

Reação rara - ocorre entre 0,01% e 0,1% ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1000$) dos pacientes que utilizam este medicamento:

- Se você sentir inchaço na pele, língua, lábios ou face, ou apresentar dificuldades para respirar ou engolir (reação alérgica), contate o seu médico ou vá diretamente para um hospital com serviço de emergência;
- Se você apresentar febre alta, agitação, confusão, espasmos e contrações abruptas dos músculos, esses podem ser sinais de uma condição rara denominada síndrome serotoninérgica. Se você se sentir assim, contate o seu médico imediatamente;
- Agressividade, despersonalização, alucinação;
- Diminuição dos batimentos do coração.

Desconhecida (frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis):

- Pensamentos suicidas e de autoflagelação, veja também "O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?";
- Níveis diminuídos de sódio no sangue (os sintomas são náuseas, mal-estar, fraqueza muscular e confusão);
- Tontura ao levantar-se por queda da pressão (hipotensão ortostática);
- Alterações nos exames de função hepática (aumento das enzimas hepáticas no sangue);
- Transtornos do movimento (movimentos involuntários dos músculos);
- Ereção dolorosa (priapismo);

JB (M) [assinaturas]

- Alterações de coagulação, que incluem sangramentos da pele e mucosas (equimoses) e diminuição do número de plaquetas no sangue (trombocitopenia);
- Edema agudo da pele ou mucosas (angioedemas);
- Aumento da quantidade de urina excretada (secreção inadequada do hormônio antidiurético);
- Presença de leite em mulheres que não estão amamentando;
- Mania;
- Um aumento do risco de fraturas ósseas foi observado em pacientes que utilizam este tipo de medicamento;
- Alteração do ritmo cardíaco (chamada “Prolongamento do intervalo QT”, observada em exame de eletrocardiograma, exame que avalia a atividade elétrica do coração).

Outros efeitos adversos ocorrem com todos os medicamentos que agem de forma semelhante ao escitalopram (o ingrediente ativo do oxalato de escitalopram). São eles:

- Inquietude (acatisia);
- Anorexia.

Se você apresentar algum dos efeitos adversos abaixo listados, você deve contatar imediatamente o seu médico ou ir diretamente para um hospital com serviço de emergência:

- Dificuldade para urinar;
- Convulsões (Veja: “O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?”);
- Cor amarelada da pele ou no branco dos olhos. Podem ser sinais de problemas no fígado/hepatite;
- Batimentos cardíacos acelerados ou irregulares, desmaios que podem ser sintomas de uma condição que causa risco à vida conhecida como Torsade de Pointes.

INFORME AO SEU MÉDICO, CIRURGIÃO-DENTISTA OU FARMACÊUTICO O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS PELO USO DO MEDICAMENTO. INFORME TAMBÉM À EMPRESA ATRAVÉS DO SEU SERVIÇO DE ATENDIMENTO.

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

Contatar o médico imediatamente ou ir ao hospital mais próximo, mesmo na ausência de desconforto ou sinais de intoxicação, para que sejam realizados os procedimentos médicos adequados. Não existe antídoto específico.

O tratamento é sintomático e de suporte. Levar a caixa do oxalato de escitalopram ao médico ou hospital.

Sintomas de superdose incluem tonturas, tremores, agitação, vômitos, convulsões, coma, náuseas, mudança no ritmo cardíaco, diminuição da pressão arterial e alteração do equilíbrio líquido/sal do corpo.

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

III) DIZERES LEGAIS

Reg. MS.:	1.2352.0212
Farm. Resp.:	Adriana M. C. Cardoso CRF - RJ N° 6750
Fabricado por:	Sun Pharmaceutical Ind. Ltd. Village Ganguwala, Paonta Sahib, District Sirmour – Himachal Pradesh – 173 025, Índia
Importado e Registrado por:	Ranbaxy Farmacêutica Ltda. Av. Eugênio Borges, 1.060 Arsenal – São Gonçalo – RJ CEP: 24751-000 CNPJ: 73.663.650/0001-90

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



Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 704 7222


Número de lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.



ESCIT_VPAC_07
08/2018



Anexo B – Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica		Dados da petição/notificação que altera a bula			Dados das alterações de bula				
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/10/2018	Versão atual	10452 – GÊNÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Advertências e Precauções	VP/VPS	10 mg: embalagens com 14 ou 28 comprimidos revestidos. 15 mg e 20 mg: embalagens com 28 ou 30 comprimidos revestidos.
20/02/2018	0131723/18-7	10452 – GÊNÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	As bulas não sofreram alterações. Peticionamento realizado para disponibilizar as bulas no Bulário Eletrônico.	VP/VPS	10 mg: embalagens com 14 ou 28 28 comprimidos revestidos. 15 mg e 20 mg: embalagens com 28 ou 30 comprimidos revestidos
29/01/2018	0071480/18-1	10452 – GÊNÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres Legais	VP/VPS	10 mg: embalagens com 14 ou 28 28 comprimidos revestidos. 15 mg e 20 mg: embalagens com 28 ou 30 comprimidos revestidos
19/10/2016	2409043/16-3	10452 – GÊNÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	10 mg: embalagens com 14 ou 28 28 comprimidos revestidos. 15 mg e 20 mg: embalagens com 28 ou 30 comprimidos revestidos
09/06/2016	1896482/16-6	1418 - GÊNÉRICO - Notificação de alteração de texto de bula	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	10 mg: embalagens com 14 e 28 comprimidos revestidos. 15 mg e 20 mg: embalagens com 28 comprimidos revestidos
08/10/2014	0899055/14-7	10452 – GÊNÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR	VP/VPS	10 mg: embalagem com 14 ou 28 comprimidos revestidos.

012375



							<p>QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>III) DIZERES LEGAIS</p> <p>2. RESULTADOS DE EFICÁCIA</p> <p>4. CONTRAINDICAÇÕES</p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS</p>		<p>10 mg: embalagem com 14 ou 28 comprimidos revestidos.</p>
<p>18/08/2013</p>	<p>0664026/13-5</p>	<p>10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>	<p>Envio inicial do texto de bula de acordo com a bula do medicamento referêcia publicado no bulário eletrônico da ANVISA.</p>	<p>VP/VPS</p>	

[Handwritten signatures and initials]

012376

[Handwritten signature]

618 e 620

Detalhe do Produto: oxcarbazepina					
Nome da Empresa Detentora do Registro	RANBAXY FARMACÊUTICA LTDA	CNPJ	73.663.650/0001-90	Autorização	1.02.352-8
Processo	25351.061069/2008-16	Categoria Regulatória		Data do registro	11/05/2009
Nome Comercial	oxcarbazepina	Registro	123520211	Vencimento do Registro	05/2019
Princípio Ativo	OXCARBAZEPINA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTICÔNVLUSIVANTES			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10 <small>ATIVA</small>	1235202110010	COMPRIMIDO REVESTIDO	11/05/2009	24meses
Princípio Ativo	OXCARBAZEPINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMÍNIO/PLÁSTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD. - INDUSTRIAL AREA 3 A.B. ROAD, DEWAS, 455 001, MADHYA PRADESH - ÍNDIA 				
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 Sujeita a Notificação de Receita "A"				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 <small>ATIVA</small>	1235202110029	COMPRIMIDO REVESTIDO	11/05/2009	24meses
Princípio Ativo	OXCARBAZEPINA				

012378

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"> SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD. - INDUSTRIAL AREA 3 A.B. ROAD, DEWAS, 455 001, MADHYA PRADESH - ÍNDIA 				
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 Sujeita a Notificação de Receita "A"				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1235202110037	COMPRIMIDO REVESTIDO	11/05/2009	24meses
Princípio Ativo	OXCARBAZEPINA				
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"> SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD. - INDUSTRIAL AREA 3 A.B. ROAD, DEWAS, 455 001, MADHYA PRADESH - ÍNDIA 				
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 Sujeita a Notificação de Receita "A"				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	300 MG COM REV CT BL AL PLAS	1235202110045	COMPRIMIDO REVESTIDO	11/05/2009	24meses

	TRANS X 60 <small>ATIVA</small>
Princípio Ativo	OXCARBAZEPINA
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"> SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD. - INDUSTRIAL AREA 3 A.B. ROAD, DEWAS, 455 001, MADHYA PRADESH - ÍNDIA
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 Sujeita a Notificação de Receita "A"
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não

012379

618

L

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10 <small>ATIVA</small>	1235202110053	COMPRIMIDO REVESTIDO	11/05/2009	24meses

Princípio Ativo	OXCARBAZEPINA
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"> SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD. - INDUSTRIAL AREA 3 A.B. ROAD, DEWAS, 455 001, MADHYA PRADESH - ÍNDIA
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 Sujeita a Notificação de Receita "A"
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não

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

6	600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 <small>ATVA</small>	1235202110061	COMPRIMIDO REVESTIDO	11/05/2009	24meses
Princípio Ativo	OXCARBAZEPINA				
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"> SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD. - INDUSTRIAL AREA 3 A.B. ROAD, DEWAS, 455 001, MADHYA PRADESH - ÍNDIA 				
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 Sujeita a Notificação de Receita "A"				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 <small>ATVA</small>	1235202110071	COMPRIMIDO REVESTIDO	11/05/2009	24meses
Princípio Ativo	OXCARBAZEPINA				
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"> SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD. - INDUSTRIAL AREA 3 A.B. ROAD, DEWAS, 455 001, MADHYA PRADESH - ÍNDIA 				
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 Sujeita a Notificação de Receita "A"				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

012380

JP

JP

JP

JP

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 <small>ATIVA</small>	1235202110088	COMPRIMIDO REVESTIDO	11/05/2009	24 meses
Princípio Ativo	OXCARBAZEPINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> • Primária - BLISTER DE ALUMÍNIO/PLÁSTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> • SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD. - INDUSTRIAL AREA 3 A.B. ROAD, DEWAS, 455 001, MADHYA PRADESH - ÍNDIA 				
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 Sujeita a Notificação de Receita "A"				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
<input type="button" value="Voltar"/>					

012381

600

oxcarbazepina
comprimidos revestidos
300 mg e 600 mg

[Handwritten signatures and initials]

D) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

oxcarbazepina

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

oxcarbazepina 300 mg e 600 mg – embalagens com 30 e 60 comprimidos revestidos

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 MÊS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 300 mg contém:

oxcarbazepina 300 mg
Excipientesq.s.p. 1 comprimido

Cada comprimido revestido de 600 mg contém:

oxcarbazepina 600 mg
Excipientesq.s.p. 1 comprimido

Excipientes: amido (pré-gelatinizado), laurilsulfato de sódio, povidona, copovidona, crospovidona, celulose microcristalina, estearato de magnésio, água purificada e componentes do Opadry amarelo - hipromelose, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, talco e macrogol (PEG) 400 e 4000.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

A oxcarbazepina é usada para tratar crises parciais (convulsões simples, complexas e secundariamente generalizadas) e generalizadas tônico-clônicas.

A oxcarbazepina pode ser utilizada isoladamente (isto é, monoterapia) ou em combinação com outros medicamentos antiepiléticos. Normalmente, o médico vai tentar encontrar o medicamento que funciona melhor, mas nos casos de epilepsia mais grave, uma combinação de dois ou mais medicamentos pode ser necessária para controlar as crises.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A oxcarbazepina pertence ao grupo de medicamentos denominados anticonvulsivantes ou antiepiléticos (medicamentos para tratar a epilepsia).

Os medicamentos antiepiléticos, como a oxcarbazepina, são tratamento padrão para a epilepsia.

A epilepsia é um distúrbio cerebral que leva as pessoas a ter recorrentes crises (ou convulsões). As crises acontecem devido a uma falha temporária na atividade elétrica do cérebro. Normalmente, as células do cérebro coordenam os movimentos do corpo através do envio de sinais através dos nervos para os músculos de forma organizada e ordenada. Na epilepsia, as células do cérebro enviam muitos sinais de forma desordenada. O resultado pode ser uma atividade muscular desordenada, que é chamada de crise epilética. A oxcarbazepina atua mantendo as células nervosas "superexcitadas" sob controle, suprimindo ou reduzindo a frequência das crises.

Existem duas classes principais de crises epiléticas: generalizada e parcial.

As crises generalizadas envolvem uma ampla área do cérebro, causam perda da consciência e podem afetar todo o corpo. Existem dois principais tipos de crises generalizadas: tônico-clônicas (grande mal) e crises de ausência (pequeno mal).

As crises parciais envolvem uma área limitada do cérebro (isto é, origem focal), mas podem se espalhar para todo o cérebro e podem causar uma crise tônico-clônica secundariamente generalizada. Existem dois tipos de crises parciais: simples e complexa. Nas crises parciais simples, o paciente permanece consciente, enquanto que, nas crises parciais complexas, a consciência do paciente é alterada.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não tome este medicamento se você:

- é alérgico (hipersensível) à oxcarbazepina (substância ativa do medicamento) ou esclicarbazepina (outra substância ativa relacionada a oxcarbazepina) ou a qualquer outro componente da formulação do medicamento.

Se isto se aplica a você, informe ao seu médico antes de tomar oxcarbazepina. Se você acha que pode ser alérgico, peça orientação ao seu médico.

J
MO
K
S

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

Siga cuidadosamente todas as orientações do seu médico. Estas podem ser diferentes das informações gerais contidas nesta bula.

O risco de reações cutâneas graves em pacientes de origem chinesa Han ou tailandesa associado ao uso de oxcarbazepina, carbamazepina ou compostos quimicamente relacionados, pode ser previsto através do teste de amostra de sangue desses pacientes. O seu médico informará se é necessário realizar este exame de sangue antes de tomar oxcarbazepina.

Advertências e precauções:

- se já apresentou sensibilidade incomum (*rash* ou qualquer sinal de alergia) à carbamazepina ou a outros medicamentos. Se você for alérgico à carbamazepina, as chances de apresentar reações alérgicas à oxcarbazepina são de 1 em 4 (25%);
- apresenta doença dos rins;
- apresenta doença grave do fígado;
- toma diuréticos (medicamentos usados para ajudar os rins a se livrarem do sal e água através do aumento da quantidade de urina produzida);
- apresenta doença do coração, falta de ar e/ou inchaço de pés ou pernas devido ao aumento de fluido corpóreo;
- sabe que tem um baixo nível sanguíneo de sódio;
- está tomando outros medicamentos (vide “Ingestão concomitante com outras substâncias”);
- é uma mulher que toma anticoncepcional hormonal, oxcarbazepina pode tornar o contraceptivo ineficiente. Portanto, você deve usar um método não-hormonal diferente ou adicional de contracepção (ex.: implante intrauterino) enquanto estiver tomando oxcarbazepina. Isto deverá prevenir a gravidez indesejada. Informe ao seu médico se apresentar sangramento vaginal irregular ou irregularidade menstrual. Se você tiver alguma dúvida sobre isso, pergunte ao seu médico ou a um profissional de saúde.

Se qualquer uma das situações acima se aplica a você, informe ao seu médico antes de tomar oxcarbazepina.

Se você desenvolver qualquer um dos seguintes sintomas após iniciar o tratamento com oxcarbazepina, informe ao seu médico imediatamente ou vá ao pronto-socorro mais próximo:

- se você apresentar reações alérgicas, tais como inchaço dos lábios, pálpebras, face, garganta, boca ou problemas respiratórios repentinos, febre com inchaço dos gânglios (inchaço dos linfonodos), *rash* ou bolhas na pele (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar”);
- se você desenvolver reações cutâneas graves, tais como *rash*, vermelhidão na pele, formação de bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele acompanhada de febre (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar”). Essas reações podem ser mais frequentes em pacientes de alguns países asiáticos (por ex.: Taiwan, Malásia e Filipinas) e em pacientes de descendência chinesa;
- se você tiver um aumento na frequência das crises. Isto é particularmente importante nas crianças, mas podem também ocorrer em adultos;
- se você notar sintomas sugestivos de hepatite, como icterícia (amarelamento da pele e olhos);
- se você sentir sintomas sugestivos de distúrbios circulatórios como cansaço, falta de ar ao se exercitar, palidez, dor de cabeça, calafrios, tontura, infecções frequentes levando à febre, dor de garganta, ulcerações na boca, sangramento ou formação de feridas mais facilmente que o normal, sangramento nasal, manchas vermelhas, roxas ou estranhas na pele;
- se, a qualquer momento, você tem pensamentos de se machucar ou de se matar. Um pequeno número de pessoas em tratamento com antiepiléticos têm tido esses pensamentos ou comportamentos;
- se você apresenta batimentos cardíacos rápidos ou irregularmente lentos.

Não interrompa seu tratamento com oxcarbazepina sem primeiro confirmar com seu médico. Para evitar a piora repentina das suas crises, não interrompa seu tratamento abruptamente.

Monitoramento durante seu tratamento com oxcarbazepina

Antes e durante o seu tratamento com oxcarbazepina, seu médico pode solicitar exames de sangue para determinar a dose para você. Seu médico irá lhe informar quando realizar estes exames.

Crianças e adolescentes (abaixo de 18 anos)

A oxcarbazepina pode ser usada em crianças com idade acima de 1 mês, de acordo com instruções do médico.

Em crianças, o médico pode recomendar a monitoração da função da tireoide antes do tratamento e durante o tratamento (especialmente em crianças com 2 anos ou menos).

Pessoas idosas (65 anos ou mais)

A oxcarbazepina pode ser usada em pessoas com mais de 65 anos, de acordo com instruções do médico.

Gravidez

Informe ao seu médico se estiver grávida ou planejando engravidar.

É importante para controlar as crises epiléticas durante a gravidez. No entanto, pode haver um risco para o bebê se você tomar medicamentos antiepiléticos durante a gravidez. O seu médico irá informá-la sobre os benefícios e os riscos potenciais envolvidos e ajudá-la a decidir se você deve tomar oxcarbazepina.

Não pare o seu tratamento com oxcarbazepina durante a gravidez, sem primeiro consultar o seu médico.

Informe ao seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento durante a gravidez.

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

Amamentação

A oxcarbazepina, substância ativa do medicamento, passa para o leite materno. Isso pode causar reações adversas para os bebês que estão sendo amamentados. Portanto, você não deve usar oxcarbazepina durante a amamentação. Informe ao seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento enquanto estiver amamentando.

Mulheres em idade fértil

Se você é uma mulher que toma um anticoncepcional hormonal (como "pílula anticoncepcional"), oxcarbazepina pode tornar este contraceptivo ineficaz. Portanto, você deve usar um método não-hormonal diferente ou adicional para a contracepção (por ex.: implantes intrauterinos) enquanto estiver tomando oxcarbazepina.

Dirigir e operar máquinas

É importante discutir com o seu médico se você pode dirigir veículo ou operar máquinas uma vez que oxcarbazepina pode fazer você se sentir sonolento ou com tontura, ou pode causar visão borrada, visão dupla, falta de coordenação muscular ou uma depressão do nível de consciência, especialmente no início do tratamento ou aumento da dose.

Ingestão concomitante com outras substâncias (interações com outros medicamentos, incluindo vacinas ou biológicos)

Antes de tomar oxcarbazepina, informe ao seu médico ou farmacêutico se você está tomando ou tomou recentemente qualquer outro medicamento, incluindo aqueles que foram obtidos sem prescrição médica, pois estes podem interagir com oxcarbazepina. Isso se aplica especialmente para:

- contraceptivos hormonais (como "pílula anticoncepcional") (vide "O que devo saber antes de usar este medicamento");
- outros medicamentos antiepiléticos e indutores de enzima (por ex.: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e rifampicina);
- felodipina (tipo de medicamento usado para tratar a pressão arterial elevada);
- medicamentos que reduzem o nível de sódio no sangue, por exemplo, diuréticos (utilizados para ajudar os rins a livrar-se de sal e água, aumentando a quantidade de urina produzida);
- medicamentos que controlam o sistema imunológico do seu corpo (como a ciclosporina).

Tomar oxcarbazepina com alimentos e bebidas

A oxcarbazepina pode ser tomada com ou sem alimentos. O álcool pode aumentar os efeitos sedativos da oxcarbazepina. Evite álcool tanto quanto possível e questione seu médico sobre orientações.

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

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

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

Os comprimidos devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegidos da umidade.

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

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

Os comprimidos de oxcarbazepina 300 mg são revestidos, amarelos, ovais, biconvexos, gravados com 'R' & 'A' em cada lado da linha de quebra em uma das faces e '6' & '4' em cada lado da linha de quebra na outra face.

Os comprimidos de oxcarbazepina 600 mg são revestidos, amarelos, ovais, biconvexos, gravados com 'R' & 'A' em cada lado da linha de quebra em uma das faces e '6' & '5' em cada lado da linha de quebra na outra face.

J
M
L
S

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Sempre tome este medicamento de acordo com as indicações de seu médico ou farmacêutico, mesmo que sejam diferentes das apresentadas nesta bula.

Não exceda a dose recomendada prescrita pelo seu médico.

Se você estiver tomando oxcarbazepina, não pare repentinamente de tomá-lo sem antes verificar com seu médico. Seu médico irá informá-lo se você pode e se deve parar de tomar este medicamento (vide “O que devo saber antes de usar este medicamento”).

Como tomar oxcarbazepina

Engula os comprimidos com um pouco de água. Se necessário, os comprimidos podem ser partidos ao meio para ajudar a engolir. Para as crianças muito pequenas que não conseguem engolir comprimidos, a suspensão oral está disponível. Peça orientação ao seu médico ou farmacêutico.

Quanto tomar de oxcarbazepina

Tome o seu medicamento exatamente como o seu médico ou farmacêutico orientou.

- Dose para adultos

A oxcarbazepina deve ser tomada duas vezes ao dia, todos os dias, aproximadamente no mesmo horário do dia, a menos que o médico lhe oriente de outra maneira. Tomando oxcarbazepina no mesmo horário todo dia, você irá ter o melhor efeito no controle da epilepsia. Isto também irá ajudá-lo a lembrar-se de quando tomar oxcarbazepina.

A dose inicial habitual de oxcarbazepina para adultos (incluindo pacientes idosos) é de 600 mg por dia.

Tome um comprimido de 300 mg duas vezes ao dia. Esta dose pode ser aumentada gradualmente, se necessário, até que os melhores resultados sejam obtidos. As doses de manutenção são geralmente entre 600 e 2.400 mg ao dia. A dose máxima pode atingir, em casos excepcionais, 4.200 mg por dia.

A dose é a mesma se oxcarbazepina estiver sendo tomado junto com outro antiepiléptico.

A dose inicial em pacientes com doença renal (com comprometimento da função renal) é a metade da dose inicial habitual.

- Dose para crianças

A dose para crianças será calculada pelo médico e depende do peso da criança. A dose inicial é de 8 a 10 mg por kg de peso corporal por dia, administrada em duas doses divididas. Por exemplo, uma criança de 30 kg vai iniciar o tratamento com uma dose de 150 mg duas vezes ao dia. Se necessário, esta dose pode ser aumentada gradualmente até que os melhores resultados sejam obtidos. A dose de manutenção usual para uma criança é de 30 a 46 mg por kg de peso corporal por dia. A dose máxima para uma criança é de 60 mg por kg de peso corporal por dia.

Quando e por quanto tempo tomar oxcarbazepina

O seu médico irá informar-lhe durante quanto tempo vai durar o tratamento com oxcarbazepina. A duração do tratamento é baseada no tipo de crise; pode ser necessário o tratamento contínuo por muitos anos para controlar as crises. Não altere a dose ou interrompa o tratamento sem conversar com o seu médico.

Tomar oxcarbazepina no mesmo horário todos os dias irá ajudá-lo a se lembrar de tomar seu medicamento.

Se você parar de tomar oxcarbazepina

Parar o tratamento com oxcarbazepina pode piorar suas crises. Não pare de tomar seu medicamento a menos que o seu médico tenha lhe orientado (vide “O que devo saber antes de usar este medicamento”).

Se você tiver alguma dúvida em como utilizar este medicamento, pergunte ao seu médico.

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

Este medicamento não deve ser mastigado.

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

Se você esquecer apenas uma dose, tome-a assim que se lembrar. No entanto, se coincidir com o horário da próxima dose, não tome a dose esquecida. Basta voltar a tomar o medicamento em seu horário normal. Não dobrar a dose em momento algum.

Se você estiver inseguro ou tiver esquecido de tomar várias doses, informe ao seu médico.

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

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

Assim como todos os medicamentos, pacientes tratados com oxcarbazepina podem apresentar reações adversas, embora nem todos apresentem.

Algumas reações adversas podem ser sérias

- inchaço dos lábios, pálpebras, face, garganta ou boca, acompanhado de dificuldade de respirar, falar ou engolir (sinais de reação anafilática e angioedema) ou outros sinais de reações de hipersensibilidade como *rash* da pele, febre e dores nos músculos e nas juntas;
- bolhas graves na pele e/ou membranas mucosas dos lábios, olhos, boca, cavidades nasais ou genitais (sinais de reação alérgica séria);
- cansaço, falta de ar ao se exercitar, palidez, dor de cabeça, calafrios, tontura, infecções frequentes levando à febre, dor de garganta, ulcerações na boca, sangramento ou formação de feridas mais facilmente que o normal, sangramento nasal, manchas vermelhas, roxas ou estranhas na pele (sinais de redução do número de plaquetas ou redução do número de células sanguíneas);
- *rash* com manchas vermelhas principalmente na face que pode ser acompanhada por fadiga, febre, náusea, perda de apetite (sinais de lúpus eritematoso sistêmico);
- letargia, confusão, contração muscular ou agravo significativo das convulsões (sintomas que podem estar relacionados ao baixo nível de sódio no sangue), (vide “O que devo saber antes de usar este medicamento”);
- sintomas de gripe com icterícia (sinais de hepatite);
- dores abdominais graves na parte superior do estômago, vômito, perda de apetite (sinais de pancreatite);
- ganho de peso, cansaço, perda de cabelo, fraqueza muscular, sensação de frio (sinais de baixa atividade da glândula tireoide);
- em crianças muito novas (entre 1 mês de idade a menos de 4 anos): letargia, redução do apetite e irritabilidade, dor nas articulações e inchaço.

Se sentir algum destes sintomas, informe imediatamente ao seu médico.

Algumas reações adversas são muito comuns (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- cansaço;
- dor de cabeça;
- tontura;
- sonolência;
- náusea;
- vômito;
- visão dupla.

Se qualquer uma destas reações afetar você gravemente, informe ao seu médico.

Algumas reações adversas são comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- tremor;
- problemas de coordenação;
- movimentos involuntários dos olhos;
- sentimento de ansiedade e nervosismo;
- sentimento de depressão;
- mudanças de humor;
- fraqueza;
- distúrbios da memória;
- falta de concentração;
- apatia;
- agitação;
- confusão;
- visão borrada;
- constipação;

[assinaturas]

- diarreia;
- dor de estômago (abdominal);
- acne;
- perda de cabelo;
- distúrbios do equilíbrio.
- aumento de peso.

Se qualquer uma destas reações afetar você gravemente, informe ao seu médico.

Algumas reações adversas são muito raras (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- batimentos cardíacos irregulares, muito rápido ou lento;
- pressão sanguínea alta;
- deficiência de vitamina B9 (ácido fólico). Alguns dos sinais de deficiência de vitamina B9 são: diarreia, sentimento de depressão e sinais de diminuição do número das células sanguíneas (vide “Algumas reações adversas podem ser sérias”).

Outras reações adversas

A exata frequência destas reações adversas é desconhecida.

- distúrbios da fala;
- distúrbios ósseos incluindo osteopenia e osteoporose (fragilidade dos ossos) e fraturas em pacientes em tratamento a longo prazo com oxcarbazepina.

Se qualquer uma destas reações afetar você gravemente, informe ao seu médico.

Se você notar quaisquer outras reações adversas não citadas nesta bula, informe ao seu médico ou farmacêutico.

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

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

Se você tiver tomado mais oxcarbazepina do que o seu médico prescreveu, vá ao hospital mais próximo ou entre em contato com o seu médico imediatamente.

Têm sido relatados casos isolados de superdose. A dose máxima ingerida foi aproximadamente 24.000 mg. Todos os pacientes foram restabelecidos com tratamento sintomático. Os sintomas de superdose incluíam sonolência, tontura, náusea, vômito, agitação, queda dos níveis de sódio do organismo, desequilíbrio e movimento involuntário dos olhos. Não há antídoto específico. Deve ser administrado tratamento para controle dos sintomas e de suporte, caso seja apropriado. Deve ser considerada a remoção da droga por lavagem gástrica e/ou inativação pela administração de carvão ativado.

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

III) DIZERES LEGAIS

Reg M.S.: 1.2352.0211
Farm. Resp.: Adriana M. C. Cardoso
CRF - RJ N° 6750
Fabricado por: Sun Pharmaceutical Ind. Ltd.,
Industrial Area 3 A.B. Road, Dewas - 455001,
Madhya Pradesh, Índia
Importado e Registrado por: Ranbaxy Farmacêutica Ltda.
Av. Eugênio Borges, 1.060,
Arsenal – São Gonçalo – RJ
CEP: 24751-000
CNPJ: 73.663.650/0001-90
Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800-704 7222

Número de lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

[Handwritten Signatures]

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



OXC_VPAC_04
09/2017

[Handwritten signatures and initials]

Anexo B – Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/05/2014	0335221/14-8	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Envio inicial do texto de bula de acordo com a bula do medicamento referêcia publicado no bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60
01/02/2016	1221352/16-7	1418 – GENÉRICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres legais	VP/VPS	300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60

04/05/2017	0792064/17-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	<p>VPS</p> <ul style="list-style-type: none"> -Identificação do medicamento -Dizeres legais -Características farmacológicas -Contraindicações -Advertências e precauções -Interações medicamentosas -Posologia e modo de usar <p>VP</p> <ul style="list-style-type: none"> -Identificação do medicamento -Dizeres legais -Quando não devo usar este medicamento? -O que devo saber antes de usar este medicamento? -Como devo usar este medicamento? 	VP/VPS	<p>300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30</p> <p>300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60</p> <p>600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30</p> <p>600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60</p>
17/11/2017	2214559/17-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	<p>VP</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS</p> <p>VPS</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS</p>	VP/VPS	<p>300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30</p> <p>300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60</p> <p>600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30</p> <p>600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60</p>

Modelo de bula – Paciente/Profissional
oxcarbazepina 300mg e 600mg

25/04/2018	Versão atual	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Resubmissão da alteração de texto de bula notificada sob expediente nº 2214559/17-1	VP/VPS	300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60
------------	--------------	---	-----	-----	-----	-----	-----	--	--------	--

012392

[Handwritten signature]

[Handwritten initials]

[Handwritten initials]

637

012393

Detalhe do Produto: BEPEBEN					
Nome da Empresa Detentora do Registro	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A	CNPJ	17.159.229/0001-76	Autorização	1.00.370-7
Processo	25000.021787/9518	Categoria Regulatória		Data do registro	17/05/1996
Nome Comercial	BEPEBEN	Registro	103700100	Vencimento do Registro	05/2021
Princípio Ativo	BENZILPENICILINA BENZATINA, PENICILINA G BENZATINA	Medicamento de referência			-
Classe Terapêutica	PENICILINA G E DERIVADOS (BENZILPENICILINAS)	ATC			
Parecer Público	-	Bula Paciente	-	Bula Profissional	-

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	600.000 UI PO SUS INJ CT 50 FA + DIL X 4 ML (EMB HOSP) <small>ATIVA</small>	1037001000017	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	17/05/1996	24meses
2	1.200.000 UI PO SUS INJ CT 50 FA + DIL X 4 ML (EMB HOSP) <small>ATIVA</small>	1037001000025	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	17/05/1996	24meses
3	600.000 UI PO SUS INJ CT FA <small>ATIVA</small>	1037001000033	PO INJETAVEL	17/05/1996	24meses
4	600.000 UI PO SUS INJ CX 25 FA (EMB HOSP) <small>CANCELADA QU C/ADICA</small>	1037001000041	PO INJETAVEL	17/05/1996	24meses
5	600.000 UI PO SUS INJ CX 50 FA (EMB HOSP) <small>ATIVA</small>	1037001000051	PO INJETAVEL	17/05/1996	24meses

Princípio Ativo		PENICILINA G BENZATINA																																																																					
Complemento		-																																																																					
Diferencial da Apresentação																																																																							
Embalagem		<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO AMPOLA DE VIDRO INCOLOR Secundária - CAIXA DE PAPELÃO COM COLMEIA 																																																																					
Local de Fabricação		<ul style="list-style-type: none"> ISOFARMA INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA - 02.281.006/0001-00 - EUSÉBIO - CE - BRASIL LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A - 17.159.229/0001-76 - ANÁPOLIS - GO - BRASIL 																																																																					
Via de Administração		INTRAMUSCULAR																																																																					
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 border="1"> <thead> <tr> <th>Nº</th> <th>Apresentação</th> <th>Registro</th> <th>Forma Farmacêutica</th> <th>Data de Publicação</th> <th>Validade</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6</td> <td>600.000 UI PO SUS INJ CX 100 FA (EMB HOSP) CANCELADA OU CADEUCA</td> <td>1037001000068</td> <td>PO INJETAVEL</td> <td>17/05/1996</td> <td>24meses</td> </tr> <tr> <td colspan="6"> </td> </tr> <tr> <th>Nº</th> <th>Apresentação</th> <th>Registro</th> <th>Forma Farmacêutica</th> <th>Data de Publicação</th> <th>Validade</th> </tr> <tr> <td>7</td> <td>1.200.000 UI PO SUS INJ CT FA ABVA</td> <td>1037001000076</td> <td>PO INJETAVEL</td> <td>17/05/1996</td> <td>24meses</td> </tr> <tr> <td colspan="6"> </td> </tr> <tr> <th>Nº</th> <th>Apresentação</th> <th>Registro</th> <th>Forma Farmacêutica</th> <th>Data de Publicação</th> <th>Validade</th> </tr> <tr> <td>8</td> <td>1.200.000 UI PO SUS INJ CX 25 FA (EMB HOSP) CANCELADA OU CADEUCA</td> <td>1037001000084</td> <td>PO INJETAVEL</td> <td>17/05/1996</td> <td>24meses</td> </tr> <tr> <td colspan="6"> </td> </tr> <tr> <th>Nº</th> <th>Apresentação</th> <th>Registro</th> <th>Forma Farmacêutica</th> <th>Data de Publicação</th> <th>Validade</th> </tr> <tr> <td>9</td> <td>1.200.000 UI PO SUS INJ CX 50 FA (EMB HOSP) ABVA</td> <td>1037001000092</td> <td>PO INJETAVEL</td> <td>17/05/1996</td> <td>24meses</td> </tr> </tbody> </table>						Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade	6	600.000 UI PO SUS INJ CX 100 FA (EMB HOSP) CANCELADA OU CADEUCA	1037001000068	PO INJETAVEL	17/05/1996	24meses							Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade	7	1.200.000 UI PO SUS INJ CT FA ABVA	1037001000076	PO INJETAVEL	17/05/1996	24meses							Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade	8	1.200.000 UI PO SUS INJ CX 25 FA (EMB HOSP) CANCELADA OU CADEUCA	1037001000084	PO INJETAVEL	17/05/1996	24meses							Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade	9	1.200.000 UI PO SUS INJ CX 50 FA (EMB HOSP) ABVA	1037001000092	PO INJETAVEL	17/05/1996	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade																																																																		
6	600.000 UI PO SUS INJ CX 100 FA (EMB HOSP) CANCELADA OU CADEUCA	1037001000068	PO INJETAVEL	17/05/1996	24meses																																																																		
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade																																																																		
7	1.200.000 UI PO SUS INJ CT FA ABVA	1037001000076	PO INJETAVEL	17/05/1996	24meses																																																																		
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade																																																																		
8	1.200.000 UI PO SUS INJ CX 25 FA (EMB HOSP) CANCELADA OU CADEUCA	1037001000084	PO INJETAVEL	17/05/1996	24meses																																																																		
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade																																																																		
9	1.200.000 UI PO SUS INJ CX 50 FA (EMB HOSP) ABVA	1037001000092	PO INJETAVEL	17/05/1996	24meses																																																																		
Nº		Apresentação		Registro		Forma Farmacêutica		Data de Publicação		Validade																																																													

012394

Publicação

012395

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	1.200.000 UI PO SUS INJ CX 100 FA (EMB HOSP) CANCELADA OU CABUCA	1037001000106	PO INJETAVEL	17/05/1996	24meses
11	600.000 UI PO SUS INJ CT 25 FA X 8,5 ML + DIL X 4 ML (EMB HOSP) CANCELADA OU CABUCA	1037001000114	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	17/05/1996	24meses
12	600.000 UI PO SUS INJ CT FA + DIL X 4 ML ADVA	1037001000122	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	17/05/1996	24meses
13	1.200.000 UI PO SUS INJ CT 25 FA X 8,5 ML + DIL X 4 ML (EMB HOSP) CANCELADA OU CABUCA	1037001000130	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	17/05/1996	24meses
14	1.200.000 UI PO SUS INJ CT FA + DIL X 4 ML ADVA	1037001000149	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	17/05/1996	24meses

012396



Bepiben®
Benzilpenicilina Benzatina

de actúlos.

-Profilaxia de febre reumática e de glomerulonefrite:
Recomenda-se a utilização periódica de cada 3 ou 4 semanas na dose de 1.200.000 UI. Embora a taxa de recorrência da febre reumática seja baixa utilizando-se o regime a cada 4 semanas, pode-se considerar a administração a cada 3 semanas, caso o paciente tenha história de múltiplas recorrências, possa terão valvular grave ou tenha apresentado recidiva com a administração a cada 4 semanas. O médico deve avaliar os benefícios de injeções mais frequentes contra a possibilidade de reduzir a aceitação do paciente a este procedimento.
-Dor de dente (síntese entêmica) e pneumonia:
Injeção única de 1.200.000 UI.

PREPARO DA SUSPENSÃO E CUIDADOS DE ADMINISTRAÇÃO

Injetar o conteúdo da ampola do diluente no frasco-ampola e agitar durante 1 minuto.

Antes de injetar a dose, deve-se puxar o êmbolo da seringa, a fim de certificar-se de que a agulha não esteja em um vaso sanguíneo. Se aparecer sangue, ou qualquer alteração no cor do produto, deve-se retirar a agulha e injetar em outro local. A Penicilina G Benzatina deve ser administrada exclusivamente pela via intramuscular profunda, no quadrante superior lateral da nádega. Em lactentes e crianças pequenas, pode ser preferível a face lateral da coxa. A injeção deve ser feita lentamente e de modo contínuo, sendo interrompida se o paciente queixar-se de dor intensa no local ou se, especialmente em crianças, ocorrerem, sintomas e sinais que sugiram dor intensa. Para doses repetidas, recomenda-se voltar o local da injeção. A agulha pode enfiar, caso a administração não seja feita de forma lenta e contínua.

SUPERDOSEAGEM

Não há relatos de superdoseagem com a Penicilina G Benzatina. Caso ocorra, como não há antídoto, o tratamento deve ser sintomático e de suporte.

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade:
VIDE CARTUCHO

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

TEUTO

TEUTO Brasileiro Ltda
L A B O R A T Ó R I O
VIA D. Manoel T. de S. - DVA
CEP: 04000-000
Sítio da Aviação - São
Paulo - SP
Consulador: (0800) 827800
E-mail: sas@teuto.com.br
CNPJ - 17.155.229/0001-76
Indústria Brasileira

M.S. nº 1.0370.0100

Farm. Resp.:
Dr. Henry C. Vantini
CRF-GO nº 2914

158

APRESENTAÇÕES	Pó para suspensão injetável 600.000 UI: Embalagem contendo 25 frascos-ampola + 25 ampolas de diluente com 4 mL. Pó para suspensão injetável 600.000 UI: Embalagem contendo 50 frascos-ampola + 50 ampolas de diluente com 4 mL. Pó para suspensão injetável 1.200.000 UI: Embalagem contendo 25 frascos-ampola + 25 ampolas de diluente com 4 mL. Pó para suspensão injetável 1.200.000 UI: Embalagem contendo 50 frascos-ampola + 50 ampolas de diluente com 4 mL.
USO PEDIÁTRICO E ADULTO	
COMPOSIÇÃO	Cada frasco-ampola de 600.000 UI contém: Benzilpenicilina benzatina 600.000 UI Excipiente q.s.p. 1 frasco-ampola Excipientes: leucina e polissorbitato. Cada frasco-ampola de 1.200.000 UI contém: Benzilpenicilina benzatina 1.200.000 UI Excipiente q.s.p. 1 frasco-ampola Excipientes: leucina e polissorbitato Cada ampola de diluente contém: Água para injeção 4 mL.
INFORMAÇÕES AO PACIENTE	O produto deve ser mantido em sua embalagem original, conservado ao abrigo do calor excessivo, da luz direta e da umidade. Armazene o produto em temperatura de 25° C. Variedades permitidas de 15 a 30° C. Prazo de validade: VIDE CARTUCHO . Nenhum medicamento deve ser administrado após o término do seu prazo de validade. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se está amamentando. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não deixe de tomar os medicamentos prescritos sem orientação médica. Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico. A Penicilina G Benzatina deve ser administrada exclusivamente em injeção intramuscular profunda. Para atingir o máximo de eficácia, a medicação deve ser administrada no horário, na quantidade e no esquema de administração prescritos. Como as infecções são doenças potencialmente graves, o tratamento não deve ser interrompido antes do prazo determinado, salvo decisão médica. A Penicilina G Benzatina deve ser utilizada com cautela em indivíduos com história de alergia a ou a serra. Ela é contra-indicada em pacientes com alergia às penicilinas. Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis como erupção cutânea, febre, tontura ou qualquer tipo de reação alérgica, caracterizada por vermelhidão da pele e urticária. TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

<p>FORMAÇÕES TÉCNICAS</p>	<p>NÃO TOMAR REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.</p> <p>A Benzilpenicilina (Penicilina G), como as demais penicilinas atua por inibição de biossíntese do mucopeptídeo da parede celular bacteriana. A Benzilpenicilina é potante bactericida, exercendo sua ação durante o estágio de multiplicação ativa dos microrganismos sensíveis. Não é ativa contra bactérias produtoras de penicilinasase.</p> <p>A Benzilpenicilina é ativa contra estafilococos, estreptococos (Grupo A, C, G, H, L e M) e pneumococos.</p> <p>Outros microrganismos sensíveis a Benzilpenicilina são: <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, <i>Corynebacterium diptheriae</i>, <i>Bacillus anthracis</i>, <i>Clostridia</i>, <i>Actinomyces bovis</i>, <i>Streptococcus moniliformis</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Lepidospira</i>, <i>Treponema pallidum</i>.</p> <p>A Benzilpenicilina Benzatina após administração intramuscular, é absorvida lentamente a partir do local da administração, e é hidrolisada a benzilpenicilina mantendo níveis séricos baixos de penicilina por tempo prolongado. Distribui-se amplamente para maioria dos tecidos do organismo, sendo que níveis mais elevados são encontrados nos rins e em menores concentrações no fígado, pele e linfático. Apresenta uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas em cerca de 60%. A Benzilpenicilina penetra em todos os outros tecidos e no líquido, em menor grau. Em pacientes com função renal normal, é rapidamente excretada pelos túbulos. Em recém-nascidos e crianças pequenas e em indivíduos com função renal comprometida, a excreção é consideravelmente retardada.</p>
<p>INDICAÇÕES</p>	<p>No tratamento de infecções por microrganismos sensíveis a benzilpenicilina, que sejam suscetíveis aos níveis séricos baixos, porém muito prolongados.</p> <p>As seguintes indicações usualmente respondem a doses adequadas de Penicilina G Benzatina:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infecções estreptocócicas (Grupo A, sem bacteremia); - Infecções leves a moderadas do trato respiratório superior e da pele; - Infecções venéreas: sífilis, hantá, bexiga (sífilis endêmica) e pinta; - Profilaxia da glomerulonefrite aguda e doença renal; - Profilaxia da recorrência de febre reumática e de outra. <p>A terapia deve ser orientada por estudos bacteriológicos (incluindo testes de sensibilidade) e pela resposta clínica.</p>
<p>CONTRA-INDICAÇÕES</p> <p>PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS</p>	<p>O uso de Penicilina G Benzatina é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade às penicilinas.</p> <p>Em infecções estreptocócicas, o tratamento deve ser suficiente para eliminar o microrganismo, caso contrário, as sequelas da doença estreptocócica poderão surgir.</p> <p>Deve-se realizar culturas ao término do tratamento para determinar se os estreptococos foram totalmente erradicados. Em tratamentos prolongados com penicilinas, particularmente, quando são utilizados regimes de altas doses, recomenda-se avaliações periódicas dos tempos renal e hematológico. O uso de antibióticos poderá resultar em proliferação de microrganismos resistentes. Constante observação do paciente é essencial. Se aparecerem novas infecções por bactérias ou fungos durante a terapia, deve-se tomar medidas apropriadas. Reações de hipersensibilidade sérias e ocasionalmente fatais têm sido relatadas em pacientes sob tratamento com as</p>

<p>REAÇÕES ADVERSAS COLATERAIS E INTERAÇÕES LABORATORIAS</p>	<p>penicilinas.</p> <p>Tem sido descrita hipersensibilidade às penicilinas em pacientes que apresentaram reações intensas, quando tratados com cefalosporinas. Antes de iniciar a terapêutica com as penicilinas deve-se pesquisar histórias anteriores de hipersensibilidade às penicilinas, cefalosporinas ou outros alérgicos. Se ocorrerem reações alérgicas, a medicação deverá ser interrompida, e o paciente deverá receber tratamento adequado. Reações anafiláticas intensas requerem tratamento de emergência com adrenalina, oxigênio, corticosteroides endovenosos e controle respiratório, incluindo intubação, se necessário. Em indivíduos com história de alergia intensa é ou asma o uso de Penicilina deve ser cauteloso. É necessário evitar a injeção intra-articular ou intravenosa, ou junto a grandes troncos nervosos, uma vez que tais injeções podem produzir lesões neurovasculares sérias incluindo mielite transversa com paralisia permanente, gangrena e necrose ao redor do local da injeção. Fibrose e atrofia do quadriceps femoral foram descritas em pacientes que receberam injeções repetidas de preparados penicilínicos na região antero-lateral da coxa.</p> <p>Gravidez e lactação: As penicilinas atravessam a barreira placentária, e são excretadas no leite materno, mas os efeitos para o feto e para o lactente, caso existam, são desconhecidos. A administração de Penicilina G Benzatina a mulheres grávidas ou que estejam amamentando somente deve ser realizada segundo critério médico.</p>
<p>INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</p>	<p>Reações de hipersensibilidade são frequentemente associadas com o uso das penicilinas, tais como: erupções cutâneas, desde as formas maculopapulosas até dermatite exfoliativa, urticária; edema de laringe; reações semelhantes à doença do soro, incluindo febre, calafrios, edema, artralgia e prostração. Febre e eosinofilia podem ser as únicas manifestações observadas. Reações anafiláticas fulminantes, tem sido relatadas. Reações como anemia, hemolíticas, leucopenia, trombocitopenia, neuropatia e nefropatia, são infrequentes e estão associadas com altas doses de penicilina.</p> <p>Interações em exames laboratoriais: as penicilinas podem interferir com a medida da glicose/urina realizada pelo método do sulfato de cobre, ocasionando falsos resultados de acrescimento ou diminuição. Esta interferência não ocorre com o método da glicose oxidase.</p> <p>A probenecida diminui a taxa de excreção das penicilinas, assim como prolonga e aumenta os níveis séricos. A tetraciclina, pode antagonizar o efeito bactericida da penicilina, e o uso concomitante destas drogas deve ser evitado.</p>
<p>POSOLOGIA</p>	<p>- Infecções estreptocócicas (Grupo A) do trato respiratório superior e da pele: Crianças até 27 kg: injeção única de 300.000 a 600.000 UI. Crianças maiores: injeção única de 900.000 UI. Adultos: injeção única de 1.200.000 UI. - Sífilis primária, secundária e latente: Injeção única de 2.400.000 UI. - Sífilis tardia: Três injeções de 2.400.000 UI, com intervalo de 1 semana entre as doses. - Sífilis congênita: Crianças menores de 2 anos: 50.000 UI/kg de peso. Crianças de 2 a 12 anos: doses ajustadas de acordo com a tabela</p>

665

012393

Detalhe do Produto: PREGABALINA					
Nome da Empresa Detentora do Registro	RANBAXY FARMACÊUTICA LTDA	CNPJ	73.663.650/0001-90	Autorização	1.02.352-8
Processo	25351.338889/2013-85	Categoria Regulatória		Data do registro	02/01/2018
Nome Comercial	PREGABALINA	Registro	123520251	Vencimento do Registro	01/2023
Princípio Ativo	PREGABALINA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTICONVULSIVANTES			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente	-	Bula Profissional	-

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	75 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 14 ATIVA	1235202510019	Cápsula dura	02/01/2018	36meses
2	75 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 28 ATIVA	1235202510027	Cápsula dura	02/01/2018	36meses
3	75 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 56 ATIVA	1235202510035	Cápsula dura	02/01/2018	36meses
4	150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 14 ATIVA	1235202510043	Cápsula dura	02/01/2018	36meses
5	150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 28 ATIVA	1235202510051	Cápsula dura	02/01/2018	36meses

Princípio Ativo	PREGABALINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> • Primária - Blister de alumínio e plástico transparente • Secundária - Cartucho (Cartolina)
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> • RANBAXY LABORATORIES LIMITED - VILLAGE BATAMANDI, PAONTA SAHIB, DISTT. SIMOUR, HIMACHAL PRADESH, 173025 - ÍNDIA
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 com retenção de receita
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não

012399

4

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 56 ATIVA	1235202510061	Cápsula dura	02/01/2018	36meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	75 MG CAP DURA CT BL AL AL X 14 ATIVA	1235202510078	Cápsula dura	02/01/2018	36meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	75 MG CAP DURA CT BL AL AL X 28 ATIVA	1235202510086	Cápsula dura	02/01/2018	36meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	75 MG CAP DURA CT BL AL AL X 56 ATIVA	1235202510094	Cápsula dura	02/01/2018	36meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	150 MG CAP DURA CT	1235202510108	Cápsula dura	02/01/2018	36meses

BL AL AL X 14 ATIVA					
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	150 MG CAP DURA CT BL AL AL X 28 ATIVA	1235202510116	Cápsula dura	02/01/2018	36meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	150 MG CAP DURA CT BL AL AL X 56 ATIVA	1235202510124	Cápsula dura	02/01/2018	36meses
<input type="button" value="Voltar"/>					

012400
*[Handwritten signature]**[Handwritten initials and signatures]*

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

pregabalina

Medicamento genérico - Lei nº 9.787 de 1999.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

pregabalina 75 mg: embalagem com 28 cápsulas duras.

pregabalina 150 mg: embalagem com 28 cápsulas duras.

USO ORAL USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de 75 mg contém:

pregabalina.....75 mg

Excipientes.....q.s.p. 1 cápsula

Excipientes: manitol e talco.

Cada cápsula de 150 mg contém:

pregabalina.....150 mg

Excipientes.....q.s.p. 1 cápsula

Excipientes: manitol e talco.

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Pregabalina cápsulas duras é indicado para adultos para: tratamento da dor neuropática (dor devido à lesão e/ou mau funcionamento dos nervos e/ou do sistema nervoso) em adultos; como terapia adjunta das crises epiléticas parciais (convulsões), com ou sem generalização secundária em adultos; tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada em adultos; controle de fibromialgia (doença caracterizada por dor crônica em várias partes do corpo, cansaço e alterações do sono) em adultos.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Pregabalina age regulando a transmissão de mensagens excitatórias entre as células nervosas. O início da ação do medicamento é, geralmente, percebido cerca de uma semana após o início do tratamento.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? Leia também as questões 4 e 8

Pregabalina não deve ser utilizado se você tem hipersensibilidade (alergia) conhecida à pregabalina ou a qualquer componente da fórmula.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? Leia também as questões 3 e 8

Informe ao seu médico se você tiver: (1) problemas hereditários (herdados da família) de intolerância a galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má-absorção de alimentos; pois ele precisa avaliar se Pregabalina deve ser usado nessas situações; (2) diabetes, pois pode haver necessidade de controlar mais de perto seu peso e a dose das medicações para tratar a doença; (3) doenças renais, pois a dose de Pregabalina pode precisar de ajustes; (4) insuficiência cardíaca congestiva (doença em que o coração não consegue bombear o sangue adequadamente), pois houve casos de piora dos sintomas associado ao uso de Pregabalina.

O uso de Pregabalina está associado com tontura e sonolência, que pode aumentar a ocorrência de acidentes (como por exemplo, quedas) em idosos. Você deve ter cuidado até que os efeitos potenciais de Pregabalina lhe sejam familiares. Pelo mesmo motivo a habilidade de dirigir e operar máquinas pode estar prejudicada. É aconselhável não dirigir, operar máquinas complexas, nem exercer outras atividades potencialmente perigosas até que se saiba se este medicamento afeta a sua capacidade de realizar tais atividades.

Houve relatos no período pós-comercialização de reações de hipersensibilidade, incluindo casos de angioedema. Pregabalina deve ser descontinuado imediatamente se ocorrerem sintomas de angioedema, tais como inchaço na face, ao redor da boca e nas vias aéreas superiores.

Na experiência pós-comercialização, visão borrada transitória e outras alterações na capacidade visual foram reportadas por pacientes tratados com pregabalina. A descontinuação de Pregabalina pode resultar na resolução ou melhora desses sintomas visuais.

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

[Handwritten signatures]

[Handwritten initials]

Não há dados suficientes sobre o uso de Pregabalina em mulheres grávidas.

O risco potencial aos fetos humanos é desconhecido. Portanto, Pregabalina não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o benefício à mãe justifique claramente o risco potencial ao feto, uma decisão que deve ser tomada em conjunto com seu médico; portanto se durante o tratamento com Pregabalina você engravidar comunique imediatamente a ele. Se você tem potencial de engravidar, deve utilizar métodos contraceptivos eficazes.

Não é recomendado que mulheres que estejam amamentando usem Pregabalina, pois a medicação é excretada (sai) no leite materno.

Sempre avise ao seu médico todas as medicações que você toma quando ele for prescrever uma medicação nova. No momento da interrupção do uso de Pregabalina foram observados em alguns pacientes a ocorrência de insônia, dor de cabeça, enjoos, ansiedade, aumento da sudorese (transpiração), diarreia, síndrome gripal, depressão, dor, convulsão e tontura (vide item 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?). As convulsões, incluindo estado epilético e convulsões do tipo grande mal, podem ocorrer durante o uso ou logo após a descontinuação de Pregabalina.

O médico precisa avaliar se as medicações reagem entre si alterando a sua ação, ou da outra; isso se chama interação medicamentosa. Pregabalina pode potencializar o efeito da oxicodona (analgésico), bebidas alcoólicas e de lorazepam (tranquilizante). Quando usado com analgésicos opioides, Pregabalina pode reduzir o funcionamento intestinal (por ex, obstrução intestinal, constipação – intestino preso ou prisão de ventre).

Em experiência pós-comercialização, houve relatos de insuficiência respiratória e coma em pacientes sob tratamento de Pregabalina e outros medicamentos depressores do Sistema Nervoso Central.

Se ocorrerem quaisquer sintomas relacionados ao uso deste medicamento, seu médico deve ser consultado.

Ao perceber sinais ou comportamentos suicidas (pensamento ou ideia de se matar) em pacientes usando Pregabalina, busque ajuda médica.

A segurança e eficácia da substância pregabalina não foram estabelecidas em pacientes adolescentes (12 a 17 anos) para as indicações aprovadas (incluindo epilepsia).

Foram relatados casos de encefalopatia, principalmente em pacientes pré-dispostos à encefalopatia.

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

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

A pregabalina deve ser conservada em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegida da luz e umidade.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

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.

Características do produto:

A cápsula de gelatina dura de pregabalina 75 mg possui tampa opaca vermelha e corpo opaco branco impresso com “rbx” na tampa e “PG75” no corpo.

A cápsula de gelatina dura de pregabalina 150 mg possui tampa opaca branca e corpo opaco branco impresso com “rbx” na tampa e “PG150” no corpo.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Pregabalina deve ser utilizado por via oral (engolir), com ou sem alimentos.

As doses recomendadas de Pregabalina são: (1) Dor neuropática, Transtorno da Ansiedade Generalizada e Epilepsia – 150 a 600 mg/dia divididos em 2 doses; (2) Fibromialgia: 150 a 450 mg/dia divididos em 2 doses.

Em todas as indicações a dose inicial recomendada é 75 mg, via oral, 2 vezes ao dia (150 mg/dia). Entretanto, com base na resposta individual e na tolerabilidade do paciente, a dose poderá ser aumentada para 150 mg 2 vezes ao dia após um intervalo de 3 a 7 dias e, se necessário, até uma dose máxima – descrita acima por indicação – 2 vezes ao dia após o mesmo intervalo. A eficácia de Pregabalina foi observada já na primeira semana de tratamento. A decisão de aumentar ou diminuir a dose é exclusiva do médico, não o faça sem a orientação dele.

Pacientes com insuficiência ou algum comprometimento da função dos rins podem necessitar de ajustes na dosagem de Pregabalina. Também em idosos recomenda-se avaliar a função dos rins para verificar se esses ajustes precisam ser feitos. A adequação da dosagem para estas situações deve ser instruída pelo seu médico (para pacientes com insuficiência renal, a dose inicial deve partir de 25 mg).

Recomenda-se que a descontinuação do tratamento com Pregabalina seja feita gradualmente, ao longo de 1 semana. A descontinuação do tratamento deve ser feita sob indicação e supervisão do seu médico.

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

Este medicamento não pode ser partido, aberto ou mastigado.

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

Caso você esqueça-se de tomar Pregabalina no horário estabelecido pelo seu médico, tome-o assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, pule a dose esquecida e tome a próxima, continuando normalmente o esquema de doses recomendado pelo seu médico. Neste caso, não tome o medicamento 2 vezes para compensar doses esquecidas. Se você esquecer uma dose você pode comprometer o resultado do tratamento.

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

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? Leia as questões 3 e 4

As reações adversas mais frequentemente notificadas foram tontura e sonolência; em geral, elas foram de intensidade leve a moderada e estão listadas abaixo.

Reação Muito Comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor de cabeça*.

Reação Comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): nasofaringite (inflamação da faringe ou garganta), aumento do apetite, euforia, confusão, irritabilidade, depressão, desorientação, insônia (dificuldade para dormir), diminuição da libido (diminuição do desejo sexual), ataxia (dificuldade em coordenar os movimentos), coordenação anormal, tremores, disartria (alteração da fala), amnésia (perda de memória), dificuldade de memória, distúrbios de atenção, parestesia (formigamentos), hipoestesia (diminuição da sensibilidade), sedação (diminuição do nível de vigília ou alerta), transtorno de equilíbrio, letargia (lentidão), visão turva, diplopia (visão dupla), vertigem, vômitos, constipação (intestino preso), flatulência (excesso de gases), distensão abdominal, boca seca, espasmo muscular (contração involuntária dos músculos), artralgia (dor nas articulações), dor lombar, dor nos membros, espasmo cervical, edema periférico (inchaço de extremidades), edema (inchaço), marcha (caminhada) anormal, quedas, sensação de embriaguez, sensação anormal, cansaço, aumento de peso, náusea* (enjoo), diarreia*.

Reação Incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): neutropenia (diminuição de um tipo de células de defesa no sangue: neutrófilos), anorexia (apetite diminuído), hipoglicemia (diminuição da glicose no sangue), alucinações, inquietação, agitação, humor deprimido, humor elevado, mudanças de humor, despersonalização (mudança na forma como a pessoa percebe a si mesma), sonhos anormais, dificuldade de encontrar palavras, aumento da libido (aumento do desejo sexual), anorgasmia (incapacidade de ter orgasmos), síncope (desmaio), mioclonia (contração muscular), hiperatividade (agitação) psicomotora, discinesia, hipotensão postural (diminuição da pressão arterial ao levantar), tremor de intenção (tremor que ocorre ao movimento), nistagmo (movimento anormal dos olhos), transtornos cognitivos (dificuldade de compreensão), transtornos de fala, hiporreflexia (reflexos enfraquecidos), hiperestesia (aumento da sensibilidade), sensação de queimação, perda da visão periférica, alteração visual, inchaço ocular, deficiência no campo visual, redução da acuidade visual, dor ocular, astenopia (cansaço visual), fotopsia (sensação de ver luzes e cores cintilantes), olhos secos, aumento do lacrimejamento, irritação ocular, hiperacusia (aumento da audição), taquicardia (aumento da frequência cardíaca), bloqueio atrioventricular de primeiro grau (tipo de arritmia cardíaca), bradicardia sinusal (diminuição dos batimentos cardíacos) hipotensão arterial (pressão baixa), hipertensão arterial (pressão alta), ondas de calor, rubores (vermelhidões), frio nas extremidades, dispneia (falta de ar), epistaxe (sangramento nasal), tosse, congestão nasal, rinite, ronco, refluxo gastroesofágico (retorno do conteúdo do estômago para o esôfago), hipersecreção salivar, hipoestesia oral (diminuição da sensibilidade na boca), erupções cutâneas papulares (pequenas elevações na pele), urticária (alergia na pele), sudorese (transpiração), inchaço articular, mialgia (dor muscular), espasmo muscular, dor cervical, rigidez muscular, incontinência urinária (dificuldade em controlar a urina), disúria (dificuldade e dor para urinar), disfunção erétil (dificuldade para enrijecer o pênis), disfunção sexual, retardo na ejaculação, dismenorreia, edema (inchaço) generalizado, aperto no peito, dor, pirexia (febre), sede, calafrio, astenia (fraqueza), aumento das enzimas: alanina aminotransferase, creatina fosfoquinase sanguínea e aspartato aminotransferase, elevação da glicose sanguínea, diminuição da contagem de plaquetas, diminuição do potássio sanguíneo, diminuição de peso, hipersensibilidade*, perda de consciência*, prejuízo psíquico*, inchaço da face*, coceira*, mal-estar*, agressividade*.

Reação Rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): crise de pânico, desinibição, apatia (ausência de emoção), estupor, parosmia (distúrbio do olfato), hipocinesia (movimento diminuído), ageusia (falta de paladar), disgrafia (dificuldade em escrever), oscilopsia (visão oscilante), percepção visual de profundidade alterada, midríase (pupila dilatada), estrabismo, brilho visual, taquicardia sinusal, arritmia (irregularidade do batimento cardíaco) sinusal, aperto na garganta, secreta nasal, ascite (acúmulo de líquido no abdome), pancreatite (inflamação no pâncreas), disfagia (dificuldade na deglutição), suor frio, rabdomiólise (destruição de células dos músculos), insuficiência renal (diminuição das funções dos rins), oligúria (diminuição do volume de urina), dor mamária (dor na mama), amenorreia (ausência de menstruação), secreção mamária, ginecomastia (aumento da mama, geralmente sexo masculino), diminuição de leucócitos (glóbulos brancos), elevação da creatinina sanguínea, angioedema* (reação alérgica que cursa com inchaço), reação alérgica*, ceratite* (inflamação na córnea), insuficiência cardíaca congestiva* (alteração na capacidade do coração em bombear o sangue), edema pulmonar* (retenção de líquidos no pulmão), edema (inchaço) de língua*, retenção urinária* (dificuldade em urinar), ginecomastia* (aumento da mama), ideação suicida*

(pensamento ou ideia de se matar).

*Reações relatadas no período pós-comercialização.

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

Os eventos adversos mais comuns quando houve uma superdose de Pregabalina incluem distúrbio afetivo, sonolência, confusão, depressão, agitação e inquietação. Convulsões também foram relatadas.

O tratamento da superdose com Pregabalina deve incluir medidas gerais de suporte, podendo ser necessária hemodiálise (filtração do sangue usando máquinas). No caso de superdose, procure um médico imediatamente.

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

III) DIZERES LEGAIS

Reg. MS.:

1.2352.0251

Farm. Resp.:

Adriana M. C. Cardoso

CRF - RJ N° 6750

Fabricado por:

Sun Pharmaceutical Ind. Ltd.

Paonta Sahib, District Sirmour,

Himachal Pradesh – 173 025, Índia

Importado e Registrado por:

Ranbaxy Farmacêutica Ltda.

Av. Eugênio Borges, 1.060

Arsenal - São Gonçalo – RJ

CEP: 24751-000

CNPJ: 73.663.650/0001-90

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 704 7222

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 23/11/2017



PREG_VPAC_01
02/2018

Bo
[Handwritten signatures]

666

012405

Detalhe do Produto: PREGABALINA					
Nome da Empresa Detentora do Registro	RANBAXY FARMACÊUTICA LTDA	CNPJ	73.663.650/0001-90	Autorização	1.02.352-8
Processo	25351.338889/2013-85	Categoria Regulatória		Data do registro	02/01/2018
Nome Comercial	PREGABALINA	Registro	123520251	Vencimento do Registro	01/2023
Princípio Ativo	PREGABALINA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTICONVULSIVANTES			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente	-	Bula Profissional	-

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	75 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 14 <small>ATIVA</small>	1235202510019	Cápsula dura	02/01/2018	36meses
2	75 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 28 <small>ATIVA</small>	1235202510027	Cápsula dura	02/01/2018	36meses
Princípio Ativo	PREGABALINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - Blister de alumínio e plástico transparente Secundária - Cartucho (Cartolina) 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> RANBAXY LABORATORIES LIMITED - VILLAGE BATAMANDI, PAONTA SAHIB, DISTT. SIMOUR, HIMACHAL PRADESH, 173025 - ÍNDIA 				
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 com retenção de receita				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	75 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 56 ATIVA	1235202510035	Cápsula dura	02/01/2018	36meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 14 ATIVA	1235202510043	Cápsula dura	02/01/2018	36meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 28 ATIVA	1235202510051	Cápsula dura	02/01/2018	36meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 56 ATIVA	1235202510061	Cápsula dura	02/01/2018	36meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	75 MG CAP DURA CT BL AL AL X 14 ATIVA	1235202510078	Cápsula dura	02/01/2018	36meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	75 MG CAP DURA CT BL AL AL X 28 ATIVA	1235202510086	Cápsula dura	02/01/2018	36meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	75 MG CAP DURA CT BL AL AL X 56 ATIVA	1235202510094	Cápsula dura	02/01/2018	36meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	150 MG CAP DURA CT	1235202510108	Cápsula dura	02/01/2018	36meses

012406

BL AL AL X 14 ATIVA					
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	150 MG CAP DURA CT BL AL AL X 28 ATIVA	1235202510116	Cápsula dura	02/01/2018	36meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	150 MG CAP DURA CT BL AL AL X 56 ATIVA	1235202510124	Cápsula dura	02/01/2018	36meses
<input type="button" value="Voltar"/>					

012407



I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

pregabalina

Medicamento genérico - Lei nº 9.787 de 1999.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

pregabalina 75 mg: embalagem com 28 cápsulas duras.
pregabalina 150 mg: embalagem com 28 cápsulas duras.

USO ORAL USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de 75 mg contém:

pregabalina.....75 mg
Excipientes.....q.s.p. 1 cápsula
Excipientes: manitol e talco.

Cada cápsula de 150 mg contém:

pregabalina.....150 mg
Excipientes.....q.s.p. 1 cápsula
Excipientes: manitol e talco.

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Pregabalina cápsulas duras é indicado para adultos para: tratamento da dor neuropática (dor devido à lesão e/ou mau funcionamento dos nervos e/ou do sistema nervoso) em adultos; como terapia adjunta das crises epiléticas parciais (convulsões), com ou sem generalização secundária em adultos; tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada em adultos; controle de fibromialgia (doença caracterizada por dor crônica em várias partes do corpo, cansaço e alterações do sono) em adultos.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Pregabalina age regulando a transmissão de mensagens excitatórias entre as células nervosas. O início da ação do medicamento é, geralmente, percebido cerca de uma semana após o início do tratamento.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? Leia também as questões 4 e 8

Pregabalina não deve ser utilizado se você tem hipersensibilidade (alergia) conhecida à pregabalina ou a qualquer componente da fórmula.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? Leia também as questões 3 e 8

Informe ao seu médico se você tiver: (1) problemas hereditários (herdados da família) de intolerância a galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má-absorção de alimentos; pois ele precisa avaliar se Pregabalina deve ser usado nessas situações; (2) diabetes, pois pode haver necessidade de controlar mais de perto seu peso e a dose das medicações para tratar a doença; (3) doenças renais, pois a dose de Pregabalina pode precisar de ajustes; (4) insuficiência cardíaca congestiva (doença em que o coração não consegue bombear o sangue adequadamente), pois houve casos de piora dos sintomas associado ao uso de Pregabalina.

O uso de Pregabalina está associado com tontura e sonolência, que pode aumentar a ocorrência de acidentes (como por exemplo, quedas) em idosos. Você deve ter cuidado até que os efeitos potenciais de Pregabalina lhe sejam familiares. Pelo mesmo motivo a habilidade de dirigir e operar máquinas pode estar prejudicada. É aconselhável não dirigir, operar máquinas complexas, nem exercer outras atividades potencialmente perigosas até que se saiba se este medicamento afeta a sua capacidade de realizar tais atividades.

Houve relatos no período pós-comercialização de reações de hipersensibilidade, incluindo casos de angioedema. Pregabalina deve ser descontinuado imediatamente se ocorrerem sintomas de angioedema, tais como inchaço na face, ao redor da boca e nas vias aéreas superiores.

Na experiência pós-comercialização, visão borrada transitória e outras alterações na capacidade visual foram reportadas por pacientes tratados com pregabalina. A descontinuação de Pregabalina pode resultar na resolução ou melhora desses sintomas visuais.

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

Jó

MO

Handwritten signatures and initials.

Não há dados suficientes sobre o uso de Pregabalina em mulheres grávidas.

O risco potencial aos fetos humanos é desconhecido. Portanto, Pregabalina não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o benefício à mãe justifique claramente o risco potencial ao feto, uma decisão que deve ser tomada em conjunto com seu médico; portanto se durante o tratamento com Pregabalina você engravidar comunique imediatamente a ele. Se você tem potencial de engravidar, deve utilizar métodos contraceptivos eficazes.

Não é recomendado que mulheres que estejam amamentando usem Pregabalina, pois a medicação é excretada (sai) no leite materno.

Sempre avise ao seu médico todas as medicações que você toma quando ele for prescrever uma medicação nova. No momento da interrupção do uso de Pregabalina foram observados em alguns pacientes a ocorrência de insônia, dor de cabeça, enjoos, ansiedade, aumento da sudorese (transpiração), diarreia, síndrome gripal, depressão, dor, convulsão e tontura (vide item 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?). As convulsões, incluindo estado epilético e convulsões do tipo grande mal, podem ocorrer durante o uso ou logo após a descontinuação de Pregabalina.

O médico precisa avaliar se as medicações reagem entre si alterando a sua ação, ou da outra; isso se chama interação medicamentosa. Pregabalina pode potencializar o efeito da oxicodona (analgésico), bebidas alcoólicas e de lorazepam (tranquilizante). Quando usado com analgésicos opioides, Pregabalina pode reduzir o funcionamento intestinal (por ex, obstrução intestinal, constipação – intestino preso ou prisão de ventre). Em experiência pós-comercialização, houve relatos de insuficiência respiratória e coma em pacientes sob tratamento de Pregabalina e outros medicamentos depressores do Sistema Nervoso Central.

Se ocorrerem quaisquer sintomas relacionados ao uso deste medicamento, seu médico deve ser consultado. Ao perceber sinais ou comportamentos suicidas (pensamento ou ideia de se matar) em pacientes usando Pregabalina, busque ajuda médica.

A segurança e eficácia da substância pregabalina não foram estabelecidas em pacientes adolescentes (12 a 17 anos) para as indicações aprovadas (incluindo epilepsia).

Foram relatados casos de encefalopatia, principalmente em pacientes pré-dispostos à encefalopatia.

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

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

A pregabalina deve ser conservada em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegida da luz e umidade.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

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.

Características do produto:

A cápsula de gelatina dura de pregabalina 75 mg possui tampa opaca vermelha e corpo opaco branco impresso com “rbx” na tampa e “PG75” no corpo.

A cápsula de gelatina dura de pregabalina 150 mg possui tampa opaca branca e corpo opaco branco impresso com “rbx” na tampa e “PG150” no corpo.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Pregabalina deve ser utilizado por via oral (engolir), com ou sem alimentos.

As doses recomendadas de Pregabalina são: (1) Dor neuropática, Transtorno da Ansiedade Generalizada e Epilepsia – 150 a 600 mg/dia divididos em 2 doses; (2) Fibromialgia: 150 a 450 mg/dia divididos em 2 doses.

Em todas as indicações a dose inicial recomendada é 75 mg, via oral, 2 vezes ao dia (150 mg/dia). Entretanto, com base na resposta individual e na tolerabilidade do paciente, a dose poderá ser aumentada para 150 mg 2 vezes ao dia após um intervalo de 3 a 7 dias e, se necessário, até uma dose máxima – descrita acima por indicação – 2 vezes ao dia após o mesmo intervalo. A eficácia de Pregabalina foi observada já na primeira semana de tratamento. A decisão de aumentar ou diminuir a dose é exclusiva do médico, não o faça sem a orientação dele.

Pacientes com insuficiência ou algum comprometimento da função dos rins podem necessitar de ajustes na dosagem de Pregabalina. Também em idosos recomenda-se avaliar a função dos rins para verificar se esses ajustes precisam ser feitos. A adequação da dosagem para estas situações deve ser instruída pelo seu médico (para pacientes com insuficiência renal, a dose inicial deve partir de 25 mg).

Recomenda-se que a descontinuação do tratamento com Pregabalina seja feita gradualmente, ao longo de 1 semana. A descontinuação do tratamento deve ser feita sob indicação e supervisão do seu médico.

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

Este medicamento não pode ser partido, aberto ou mastigado.

Jb
R
R

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

Caso você esqueça-se de tomar Pregabalina no horário estabelecido pelo seu médico, tome-o assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, pule a dose esquecida e tome a próxima, continuando normalmente o esquema de doses recomendado pelo seu médico. Neste caso, não tome o medicamento 2 vezes para compensar doses esquecidas. Se você esquecer uma dose você pode comprometer o resultado do tratamento.

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

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? Leia as questões 3 e 4

As reações adversas mais frequentemente notificadas foram tontura e sonolência; em geral, elas foram de intensidade leve a moderada e estão listadas abaixo.

Reação Muito Comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor de cabeça*.

Reação Comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): nasofaringite (inflamação da faringe ou garganta), aumento do apetite, euforia, confusão, irritabilidade, depressão, desorientação, insônia (dificuldade para dormir), diminuição da libido (diminuição do desejo sexual), ataxia (dificuldade em coordenar os movimentos), coordenação anormal, tremores, disartria (alteração da fala), amnésia (perda de memória), dificuldade de memória, distúrbios de atenção, parestesia (formigamentos), hipostesia (diminuição da sensibilidade), sedação (diminuição do nível de vigília ou alerta), transtorno de equilíbrio, letargia (lentidão), visão turva, diplopia (visão dupla), vertigem, vômitos, constipação (intestino preso), flatulência (excesso de gases), distensão abdominal, boca seca, espasmo muscular (contração involuntária dos músculos), artralgia (dor nas articulações), dor lombar, dor nos membros, espasmo cervical, edema periférico (inchaço de extremidades), edema (inchaço), marcha (caminhada) anormal, quedas, sensação de embriaguez, sensação anormal, cansaço, aumento de peso, náusea* (enjoo), diarreia*.

Reação Incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): neutropenia (diminuição de um tipo de células de defesa no sangue: neutrófilos), anorexia (apetite diminuído), hipoglicemia (diminuição da glicose no sangue), alucinações, inquietação, agitação, humor deprimido, humor elevado, mudanças de humor, despersonalização (mudança na forma como a pessoa percebe a si mesma), sonhos anormais, dificuldade de encontrar palavras, aumento da libido (aumento do desejo sexual), anorgasmia (incapacidade de ter orgasmos), síncope (desmaio), mioclonia (contração muscular), hiperatividade (agitação) psicomotora, discinesia, hipotensão postural (diminuição da pressão arterial ao levantar), tremor de intenção (tremor que ocorre ao movimento), nistagmo (movimento anormal dos olhos), transtornos cognitivos (dificuldade de compreensão), transtornos de fala, hiporreflexia (reflexos enfraquecidos), hiperestesia (aumento da sensibilidade), sensação de queimação, perda da visão periférica, alteração visual, inchaço ocular, deficiência no campo visual, redução da acuidade visual, dor ocular, astenopia (cansaço visual), fotopsia (sensação de ver luzes e cores cintilantes), olhos secos, aumento do lacrimejamento, irritação ocular, hiperacusia (aumento da audição), taquicardia (aumento da frequência cardíaca), bloqueio atrioventricular de primeiro grau (tipo de arritmia cardíaca), bradicardia sinusal (diminuição dos batimentos cardíacos) hipotensão arterial (pressão baixa), hipertensão arterial (pressão alta), ondas de calor, rubores (vermelhidões), frio nas extremidades, dispneia (falta de ar), epistaxe (sangramento nasal), tosse, congestão nasal, rinite, ronco, refluxo gastroesofágico (retorno do conteúdo do estômago para o esôfago), hipersecreção salivar, hipostesia oral (diminuição da sensibilidade na boca), erupções cutâneas papulares (pequenas elevações na pele), urticária (alergia na pele), sudorese (transpiração), inchaço articular, mialgia (dor muscular), espasmo muscular, dor cervical, rigidez muscular, incontinência urinária (dificuldade em controlar a urina), disúria (dificuldade e dor para urinar), disfunção erétil (dificuldade para enrijecer o pênis), disfunção sexual, retardo na ejaculação, dismenorreia, edema (inchaço) generalizado, aperto no peito, dor, pirexia (febre), sede, calafrio, astenia (fraqueza), aumento das enzimas: alanina aminotransferase, creatina fosfoquinase sanguínea e aspartato aminotransferase, elevação da glicose sanguínea, diminuição da contagem de plaquetas, diminuição do potássio sanguíneo, diminuição de peso, hipersensibilidade*, perda de consciência*, prejuízo psíquico*, inchaço da face*, coceira*, mal-estar*, agressividade*.

Reação Rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): crise de pânico, desinibição, apatia (ausência de emoção), estupor, parosmia (distúrbio do olfato), hipocinesia (movimento diminuído), ageusia (falta de paladar), disgrafia (dificuldade em escrever), oscilopsia (visão oscilante), percepção visual de profundidade alterada, midríase (pupila dilatada), estrabismo, brilho visual, taquicardia sinusal, arritmia (irregularidade do batimento cardíaco) sinusal, aperto na garganta, secreta nasal, ascite (acúmulo de líquido no abdome), pancreatite (inflamação no pâncreas), disfagia (dificuldade na deglutição), suor frio, rabdomiólise (destruição de células dos músculos), insuficiência renal (diminuição das funções dos rins), oligúria (diminuição do volume de urina), dor mamária (dor na mama), amenorreia (ausência de menstruação), secreção mamária, ginecomastia (aumento da mama, geralmente sexo masculino), diminuição de leucócitos (glóbulos brancos), elevação da creatinina sanguínea, angioedema* (reação alérgica que cursa com inchaço), reação alérgica*, ceratite* (inflamação na córnea), insuficiência cardíaca congestiva* (alteração na capacidade do coração em bombear o sangue), edema pulmonar* (retenção de líquidos no pulmão), edema (inchaço) de língua*, retenção urinária* (dificuldade em urinar), ginecomastia* (aumento da mama), ideação suicida*

(pensamento ou ideia de se matar).

*Reações relatadas no período pós-comercialização.

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

Os eventos adversos mais comuns quando houve uma superdose de Pregabalina incluem distúrbio afetivo, sonolência, confusão, depressão, agitação e inquietação. Convulsões também foram relatadas.

O tratamento da superdose com Pregabalina deve incluir medidas gerais de suporte, podendo ser necessária hemodiálise (filtração do sangue usando máquinas). No caso de superdose, procure um médico imediatamente.

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

III) DIZERES LEGAIS

Reg. MS.:

1.2352.0251

Farm. Resp.:

Adriana M. C. Cardoso

CRF - RJ N° 6750

Fabricado por:

Sun Pharmaceutical Ind. Ltd.

Paonta Sahib, District Sirmour,

Himachal Pradesh – 173 025, Índia

Importado e Registrado por:

Ranbaxy Farmacêutica Ltda.

Av. Eugênio Borges, 1.060

Arsenal - São Gonçalo – RJ

CEP: 24751-000

CNPJ: 73.663.650/0001-90

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 704 7222

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 23/11/2017



PREG_VPAC_01
02/2018

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

710

012412
S

Detalhe do Produto: AERODINI					
Nome da Empresa Detentora do Registro	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A	CNPJ	17.159.229/0001-76	Autorização	1.00.370-7
Processo	25000.000327/9609	Categoria Regulatória		Data do registro	18/03/1996
Nome Comercial	AERODINI	Registro	103700096	Vencimento do Registro	03/2021
Princípio Ativo	SALBUTAMOL, SULFATO DE SALBUTAMOL			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	BRONCODILATADORES			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	2 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 CANCELADA OU CADUCA	1037000960017	COMPRIMIDO SIMPLES	18/03/1996	24meses
2	0,4 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 120 ML CANCELADA OU CADUCA	1037000960025	SOLUÇÃO ORAL	18/03/1996	24meses
3	100 MCG/DOSE AER CT TB AL X 200 DOSES ATIVA	1037000960033	AERROSSOL ORAL	18/03/1996	24meses
Princípio Ativo	SULFATO DE SALBUTAMOL				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - TUBO DE ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> MEDISPRAY LABORATORIES PVT. LTD - Plot - ÍNDIA 				
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				
012413 <i>[Handwritten Signature]</i>					
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	2 MG COM CT 50 BL AL PLAS INC X 20 C ANCLADA OU CADUCA	1037000960041	COMPRIMIDO SIMPLES	18/03/1996	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	100 MCG/DOSE AER CT TB AL + ESPAÇ X 200 DOSES ATIVA	1037000960051	AEROSOL ORAL	18/03/1996	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	100 MCG/DOSE AER CX 50 TB AL + 50 ESPAÇ X 200 DOSES (EMB HOSP) ATIVA	1037000960068	AEROSOL ORAL	18/03/1996	24meses
<input type="button" value="Voltar"/>					

*[Handwritten Signature]**[Handwritten Signature]**[Handwritten Signature]**[Handwritten Signature]*

012414

J&



Aerodini[®]

Aerossol 100mcg/jato-dose

J&

J&

(M)

J&

J&

012415



MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Aerodini[®]

sulfato de salbutamol

APRESENTAÇÕES

Aerossol 100mcg/jato-dose

Embalagem contendo 01 tubo de alumínio com 200 doses + adaptador.

Embalagens contendo 01 e 50 tubos de alumínio com 200 doses + 01 e 50 adaptadores + 01 e 50 espaçadores.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada jato-dose liberado pela válvula dosadora contém:

sulfato de salbutamol (equivalente a 100mcg de salbutamol).....120mcg

Excipiente q.s.p.....1 jato-dose

Excipientes: norflurano.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Aerodini[®] spray é indicado para o controle e prevenção da asma brônquica, bem como para o tratamento de outras condições nas quais possa ocorrer obstrução reversível das vias aéreas, tais como bronquite crônica e enfisema.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Observam-se melhoras significativas da função pulmonar logo após a inalação de salbutamol¹⁻³, e a broncodilatação máxima ocorre no período de 5 a 15 minutos, perdurando por até 6 horas^{1,4-7}.

O salbutamol é eficaz no tratamento de crianças asmáticas⁸.

1. Mahajan VK *et al.* Comparative study of acute effects of albuterol and isoproterenol sulphate aerosols in bronchial asthma. *Ann Allergy.* 39(5): 319-324, 1977.
2. Tattersfield AE *et al.* Salbutamol and isoproterenol. A double-blind trial to compare bronchodilator and cardiovascular activity. *N Engl J Med.* 281(24): 1323-1326, 1969.
3. Riding WD *et al.* The bronchodilator and cardiac effects of five pressure-packed aerosols in asthma. *Br J Dis Chest.* 64(1): 37-45, 1970.
4. Choo-Kang YFJ *et al.* Controlled comparison of the bronchodilator effects of three beta-adrenergic stimulant drugs administered by inhalation to patients with asthma. *Br Med J.* 2(652): 287-289, 1969.
5. Kamburoff PL *et al.* Oral and inhaled salbutamol as a bronchodilator. *Br J Dis Chest.* 64(1):46-54, 1970.

Ja

MO

fe
S

6. Snider GL *et al.* Albuterol and isoproterenol aerosols. A controlled study of duration of effect in asthmatic patients. *JAMA*. 221(7): 682-685, 1972.
7. Wolfe JD *et al.* Comparison of the acute cardiopulmonary effects of oral albuterol, metaproterenol, and terbutaline in asthmatics. *JAMA*. 253(14): 2068-2072, 1985.
8. Kemp JP *et al.* Albuterol treatment for children with asthma: a comparison of inhaled powder and aerosol. *J Allergy Clin Immunol*. 83(3): 697-702, 1989.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O salbutamol é um agonista seletivo dos beta₂-adrenérgicos. Em doses terapêuticas, atua nos receptores beta₂-adrenérgicos da musculatura brônquica e tem pouca ou quase nenhuma ação nos receptores beta₁-adrenérgicos do músculo cardíaco.

O tempo estimado de início de ação do Aerodini[®] spray é até 5 minutos (geralmente ocorre em 3 minutos ou menos).

Propriedades farmacocinéticas

O salbutamol administrado por via intravenosa tem meia-vida de 4 a 6 horas e é parcialmente depurado pelos rins e parcialmente metabolizado, transformando-se no composto inativo 4'-O-sulfato (sulfato fenólico), excretado principalmente através da urina. As fezes representam uma via menor de excreção. A maior parte da dose de salbutamol, administrada por via intravenosa, oral ou inalatória, é excretada em 72 horas. O salbutamol está ligado às proteínas plasmáticas na proporção de 10%. Após administração por via inalatória, cerca de 10% a 20% da dose atinge as vias aéreas inferiores. O restante fica retido no dispositivo de liberação ou se deposita na orofaringe, por onde é deglutido. A fração depositada nas vias aéreas é absorvida pelos tecidos pulmonares e pela circulação, não sendo metabolizada pelos pulmões. Ao alcançar a circulação sistêmica, o fármaco se torna vulnerável ao metabolismo hepático e é excretado, principalmente na urina, como droga inalterada e como sulfato fenólico. A porção da dose inalada que é deglutida em seguida é absorvida pelo trato gastrointestinal e sofre metabolização considerável de primeira passagem a sulfato fenólico. Tanto a droga inalterada quanto o conjugado são excretados principalmente na urina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de Aerodini[®] spray é contraindicado para pacientes com histórico de hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.

Embora a administração de salbutamol por via intravenosa e ocasionalmente por via oral (na forma de comprimidos) seja usada no controle do parto prematuro não complicado, em casos como placenta prévia, hemorragia pré-parto ou toxemia da gravidez, as formas de inalação deste medicamento não são adequadas no trabalho de parto prematuro. Assim, as preparações para inalação com salbutamol não devem ser usadas no aborto iminente.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O salbutamol tem duração de ação de 4 a 6 horas na maioria dos pacientes.

Deve-se acompanhar o tratamento da asma com um programa adequado, e a resposta do paciente deve ser monitorada clinicamente por testes de função pulmonar.

Devido à presença de vários efeitos adversos causados por doses excessivas, deve-se alertar os pacientes para não aumentar a dose nem a frequência da administração de Aerodini[®]

Jb

spray, mesmo que o alívio usual não ocorra ou a duração de ação diminua. Nesse caso, o paciente deve procurar orientação médica.

O aumento do uso de agonistas de receptores beta₂-adrenérgicos de curta ação para alívio dos sintomas indica a deterioração do controle da asma. Nessas condições, deve-se reavaliar o esquema terapêutico dos pacientes e considerar a terapia concomitante com corticosteroides. O agravamento repentino e progressivo da asma é potencialmente uma ameaça à vida, devendo-se por isso considerar o início ou o aumento da corticoterapia. No caso de pacientes de risco, deve-se instituir o monitoramento diário do pico de fluxo expiratório (PFE).

Os pacientes devem ser alertados para a importância de procurar orientação médica caso uma dose antes eficaz de salbutamol não produza o alívio esperado por pelo menos 3 horas a fim de que qualquer medida adicional necessária seja adotada.

A terapia com beta₂-agonistas pode resultar em hipocalcemia potencialmente grave, sobretudo após administração parenteral ou por nebulização.

Aerodini[®] spray deve ser administrado com cautela em pacientes com tireotoxicose.

Recomenda-se cuidado especial na asma aguda grave, uma vez que esse efeito pode potencializar-se pelo tratamento concomitante com derivados da xantina, esteroides e diuréticos, assim como pela hipóxia. Em tais situações recomenda-se monitorar os níveis séricos de potássio.

Assim como em outras terapias inalatórias, pode ocorrer broncoespasmo paradoxal, manifestado como aumento súbito da sibilância. Nesse caso, deve-se utilizar, de forma imediata, outra apresentação do produto ou outro broncodilatador inalatório de ação rápida. A terapia com Aerodini[®] spray deve ser descontinuada imediatamente, o paciente deve ser reavaliado e, se necessário, deve-se instituir novo tratamento.

Os broncodilatadores não devem ser o único nem o principal tratamento da asma aguda ou instável. A asma aguda requer avaliação médica regular que inclua testes de função pulmonar, pois os pacientes correm risco de sofrer crises graves que podem causar a morte. Os pacientes com asma grave apresentam sintomas contínuos e exacerbações constantes, com limitação da capacidade física e valores de pico de fluxo expiratório abaixo de 60% do previsto, com variabilidade maior que 30%, e geralmente não retornam ao normal após o uso de broncodilatadores. Esses pacientes necessitam de corticosteroides inalatórios em doses altas (como >1mg/dia de beclometasona) ou de corticosteroides orais.

A técnica de inalação do paciente deve ser verificada para que a saída do aerossol esteja sincronizada com a inspiração e, dessa forma, se possa obter a liberação perfeita da droga nos pulmões.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Idosos: no tratamento de pacientes idosos deve-se seguir as mesmas orientações dadas para o tratamento de adultos.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Nenhum efeito sobre essas atividades foi reportado.

Fertilidade

Não há informações sobre os efeitos do salbutamol na fertilidade humana. Não foram observados efeitos adversos na fertilidade em animais.

Gravidez

A administração de drogas durante a gravidez somente deve ser efetuada se o benefício esperado para a mãe for maior do que a possibilidade de risco para o feto. Foram raros os relatos de anomalias congênitas, que incluíram fenda palatina e defeitos dos membros, em



filhos de pacientes tratadas com salbutamol. Nos casos reportados, algumas das mães tomavam múltiplas medicações durante a gravidez. Devido à inconsistência do padrão de defeitos e ao fato de a taxa observada de anormalidade congênita observada ser de 2% a 3%, não se pôde estabelecer relação causal com o uso de salbutamol.

Categoria C de risco na gravidez

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

Lactação

Como o salbutamol é provavelmente secretado no leite materno, não se recomenda seu uso em lactantes, a menos que os benefícios esperados prevaleçam sobre qualquer risco potencial. Não se tem como estabelecido o fato de que a presença do salbutamol no leite materno tenha efeito prejudicial ao neonato.

Este produto contém salbutamol, que está incluído na lista de substâncias proibidas da Agência Mundial Antidoping.

Este medicamento pode causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O salbutamol e as drogas betabloqueadoras não seletivas, como o propranolol, não devem ser prescritos conjuntamente.

O salbutamol não é contraindicado para pacientes que recebem tratamento com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

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

Como ocorre com a maioria dos produtos apresentados na forma de aerossol, o efeito terapêutico deste medicamento poderá ser prejudicado se o frasco ficar sob BAIXAS TEMPERATURAS. O frasco não deve ser quebrado, perfurado ou queimado nem mesmo quando aparentemente vazio.

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: Suspensão branca homogênea 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

Modo de uso

Aerodini[®] spray deve ser administrado apenas por via oral de inalação. A administração pode ser realizada com ou sem o uso do espaçador auxiliar.

Antes de usar Aerodini[®] spray, leia atentamente as instruções abaixo.

Teste o inalador

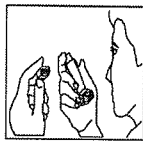
Antes de utilizá-lo pela primeira vez ou se o inalador não for usado por 5 dias ou mais, remova o protetor do bocal apertando delicadamente suas laterais. Agite bem o inalador e libere dois jatos para o ar (ou para o ambiente) para certificar-se de que funciona.

Como usar o inalador:





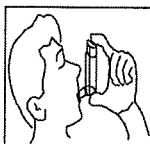
1) Remova a tampa do bocal apertando as laterais e verifique se o interior e o exterior do bocal estão limpos. Agite bem o inalador.



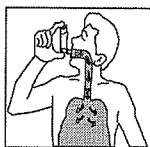
2) Segure o inalador na posição vertical entre o dedo indicador e o polegar (que deve ficar na base, abaixo do bocal). Expire lentamente até expelir todo o ar dos pulmões.



3) Coloque o bocal do inalador entre os lábios (ou no espaçador), apertando-os bem, mas sem morder. Em seguida comece a inspirar pela boca e pressione firmemente o inalador entre o indicador e o polegar para liberar o aerossol, inspirando regular e profundamente.



4) Enquanto prende a respiração, tire o inalador da boca. Continue a prender a respiração por tanto tempo quanto for confortável (aproximadamente 10 segundos são suficientes).



Para liberar o segundo jato, mantenha o inalador na posição vertical e espere cerca de meio minuto antes de repetir os passos 2 a 4.

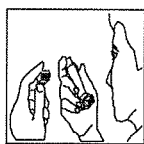
Recoloque a tampa do bocal empurrando-a firmemente e prendendo-a na posição correta.

IMPORTANTE

Não apresse os passos 3 e 4. É importante começar a inspirar o mais lentamente possível antes de acionar o inalador. Se perceber uma “névoa” que sai do topo do inalador ou dos cantos de sua boca, recomece a operação a partir do passo 2.

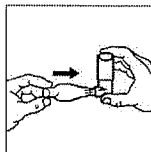
Técnica de administração com espaçador:

1) Remova a tampa do bocal do adaptador.

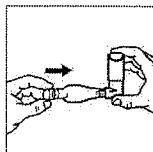


2) Encaixe o espaçador no bocal adaptador, utilizando a abertura maior.

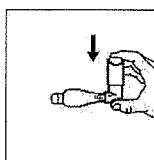




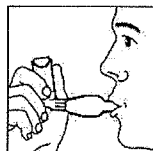
3) Recoloque a tampa do bocal do adaptador na abertura menor do espaçador, a fim de evitar a saída precoce do produto. Agite bem o inalador.



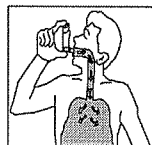
4) Segure o inalador na posição vertical entre o dedo indicador e o polegar (que deve ficar na base, abaixo do bocal). Expire lentamente até expirar todo o ar dos pulmões.



5) Coloque o espaçador entre os lábios, apertando-os bem, mas sem morder. Em seguida comece a inspirar pela boca e pressione firmemente o inalador entre o indicador e o polegar para liberar o aerossol, inspirando regular e profundamente.



6) Enquanto prende a respiração, tire o inalador da boca. Continue a prender a respiração por tanto tempo quanto for confortável (aproximadamente 10 segundos são suficientes).



Para liberar o segundo jato, mantenha o inalador na posição vertical e espere cerca de meio minuto antes de repetir os passos 4 a 6.

Recoloque a tampa do bocal empurrando-a firmemente e prendendo-a na posição correta.

IMPORTANTE

Não apresse os passos 5 e 6. É importante começar a inspirar o mais lentamente possível antes de acionar o inalador. Se perceber uma “névoa” que sai do topo do inalador ou dos cantos de sua boca, recomece a operação a partir do passo 4.

Handwritten signatures and initials are present in the bottom right corner of the page.

A inalação deve ser efetuada imediatamente após a liberação do medicamento do aerossol para dentro do espaçador, evitando que as partículas flutuantes da substância ativa se fixem na parede interna do espaçador, sem exercer a sua ação.

Crianças

Crianças pequenas podem precisar da ajuda de um adulto para operar o inalador. Incentive a criança a expirar e acione o inalador logo que ela comece a inspirar. Pratiquem a técnica juntos. Crianças maiores ou pessoas mais fracas devem segurar o inalador com ambas as mãos. Coloque os dois indicadores no topo do inalador e ambos os polegares na base, abaixo do bocal.

Bebês e crianças podem beneficiar-se do uso de um espaçador com Aerodini[®] spray.

Instruções de limpeza

Lave o inalador pelo menos uma vez por semana. Caso seu funcionamento esteja prejudicado, siga as instruções de limpeza apresentadas abaixo.

1. Retire o frasco de alumínio do recipiente plástico e remova a tampa do bocal.
2. Enxágue com bastante água corrente morna. Se notar acúmulo de medicamento em redor do bocal, não tente desobstruí-lo com objetos pontiagudos (como um alfinete). Um detergente neutro pode ser adicionado à água. Em seguida, enxágue bem com água limpa antes de secar. Não ponha o frasco de alumínio na água.
3. Seque o interior e o exterior do recipiente plástico.
4. Recoloque o frasco de alumínio e a tampa do bocal.

Posologia

O salbutamol tem tempo de duração de ação de 4 a 6 horas para a maioria dos pacientes.

O aumento do uso de agonistas dos β_2 -receptores pode significar o agravamento da asma. Nessas condições, deve-se fazer a reavaliação do plano de terapia do paciente, e a terapia concomitante com glicocorticoides deve ser considerada. Como podem existir reações adversas associadas à administração de doses excessivas, a dosagem ou a frequência de administração só devem ser aumentadas com orientação médica.

Alívio do broncoespasmo agudo ou de crises de asma:

Adultos: 100 ou 200mcg (1 ou 2 doses).

Crianças: 100mcg (1 dose), que podem ser aumentados para 200mcg (2 doses) se necessário.

Prevenção do broncoespasmo provocado por exercícios físicos ou alergia:

Adultos: 200mcg (2 doses) antes do exercício ou da exposição inevitável ao alérgeno.

Crianças: 100mcg (1 dose) antes do exercício ou da exposição inevitável ao alérgeno, que podem ser aumentados para 200mcg (2 doses) se necessário.

Terapia crônica: (ver o item Advertências e Precauções)

Adultos: até 200mcg (2 doses) quatro vezes ao dia.

Crianças: até 200mcg (2 doses) quatro vezes ao dia.

O uso de Aerodini[®] spray não deve exceder quatro vezes ao dia.

A necessidade do uso de qualquer terapia suplementar ou do aumento súbito de dose indica o agravamento da asma.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações comuns (>1/100 e < 1/10): tremor; dor de cabeça; taquicardia.



012422

Reações incomuns (>1/1.000 e < 1/100): palpitações; irritação na boca e na garganta; câimbra muscular.

Reações raras (>1/10.000 e < 1/1.000): hipocalcemia (a terapia com agonistas beta₂-adrenérgicos pode resultar em hipocalcemia potencialmente grave); vasodilatação periférica.

Reações muito raras (< 1/10.000): arritmia cardíaca, que inclui fibrilação atrial, taquicardia supraventricular e extrassístole; reações de hipersensibilidade, incluindo angioedema, urticária, broncoespasmo, hipotensão e desmaio; hiperatividade; broncoespasmo paradoxal.

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

10. SUPERDOSE

Os sinais e sintomas mais comuns de superdosagem de salbutamol são resultados de eventos transitórios farmacologicamente associados aos beta-agonistas (ver Advertências e Precauções e Reações Adversas).

Há risco de hipocalcemia na superdosagem de Aerodini[®] spray. Portanto, deve-se monitorar os níveis séricos de potássio.

Acidose láctica tem sido relatada associada à doses terapêuticas elevadas, bem como overdose por terapia com beta-agonista de curta duração, portanto, o monitoramento do lactato sérico elevado e conseqüentemente da acidose metabólica pode ser indicado (especialmente se houver persistência ou agravamento de taquipnea, apesar de resolução de outros sinais de broncoespasmo, tais como sibilos).

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

DIZERES LEGAIS

M.S. n° 1.0370.0096

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO n° 2.659

Fabricado por:

Medispray Laboratories pvt Ltda.

Kundaim Industrial Estate.

Kundaim, Goa - Índia



Importado por:

LABORATÓRIO

TEUTO BRASILEIRO S/A.

CNPJ – 17.159.229/0001 -76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA

CEP 75132-140 – Anápolis – GO

Indústria Brasileira



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/12/2013	1068896/13-0	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC - 60/12	19/12/2013	1068896/13-0	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC - 60/12	19/12/2013	Versão inicial	VPS	-100mcg/dose aer ct tb al x 200 doses. -100mcg/dose aer ct tb al + espaç x 200 doses. -100mcg/dose aer cx 50 tb al + 50 espaç x 200 doses (emb hosp).
07/07/2016	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	07/07/2016	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	07/07/2016	7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar	VPS	-100mcg/dose aer ct tb al x 200 doses. -100mcg/dose aer ct tb al + espaç x 200 doses. -100mcg/dose aer cx 50 tb al + 50 espaç x 200 doses (emb hosp).

012423

798

012424

Detalhe do Produto: CLORIDRATO DE VANCOMICINA

Nome da Empresa Detentora do Registro	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A	CNPJ	17.159.229/0001-76	Autorização	1.00.370-7
Processo	25351.229962/2004-21	Categoria Regulatória		Data do registro	28/04/2005
Nome Comercial	CLORIDRATO DE VANCOMICINA	Registro	103700461	Vencimento do Registro	04/2020
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE VANCOMICINA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTIBIOTICOS SISTEMICOS SIMPLES			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	500 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC <small>ATIVA</small>	1037004610010	PO LIOFILO INJETAVEL	28/04/2005	24meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	500 MG PO LIOF INJ CX 25 FA VD INC (EMB HOSP) <small>ATIVA</small>	1037004610029	PO LIOFILO INJETAVEL	28/04/2005	24meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	500 MG PO LIOF INJ CX 50 FA VD INC (EMB HOSP) <small>ATIVA</small>	1037004610037	PO LIOFILO INJETAVEL	28/04/2005	24meses

Princípio Ativo CLORIDRATO DE VANCOMICINA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO AMPOLA DE VIDRO INCOLOR
- Secundária - CAIXA DE CARTOLINA SEM COLMEIA

Local de Fabricação

- LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A - 17.159.229/0001-76 - ANÁPOLIS - GO - BRASIL

Via de Administração INTRAVENOSO

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
Apresentação fracionada	Não
<input type="button" value="Voltar"/>	

012425
[Handwritten signature]

[Handwritten initials/signatures]

012426

Handwritten mark
TEUTO

cloridrato de vancomicina

Pó liofilizado para solução injetável 500mg

Handwritten marks:
A vertical line
A checkmark
A signature
A circled mark
A signature

012427

JP

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE



cloridrato de vancomicina

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado para solução injetável 500mg

Embalagem contendo 50 frascos-ampola.

**USO INTRAVENOSO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

cloridrato de vancomicina (equivalente a 500mg de vancomicina).....512,6mg

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A vancomicina é indicada para o tratamento de infecções graves causadas por cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (resistentes a betalactâmicos), mas suscetíveis à vancomicina.

A vancomicina é indicada também para o tratamento de infecções causadas por outros microrganismos Gram-positivos suscetíveis à vancomicina em pacientes alérgicos à penicilina; pacientes que não podem receber ou não responderam a outras drogas, incluindo penicilinas ou cefalosporinas, e para o tratamento de infecções graves causadas por microrganismos suscetíveis à vancomicina e resistentes a outros antimicrobianos.

Sua efetividade tem sido demonstrada no tratamento de septicemia, infecções ósseas, infecções do trato respiratório inferior e infecções na pele e estruturas da pele. Quando as infecções e stafilocócicas são localizadas e purulentas, os antibióticos são usados como auxiliares às medidas cirúrgicas apropriadas.

A vancomicina é eficaz no tratamento de endocardite estafilocócica. Sua efetividade também tem sido demonstrada isolada ou combinada com um aminoglicosídeo no tratamento de endocardite causada por estreptococos do grupo viridans ou *Streptococcus bovis*. Para endocardite causada por enterococos (*Enterococcus faecalis*), a vancomicina é eficaz somente em combinação com um aminoglicosídeo. A vancomicina é eficaz para o tratamento da endocardite por difterioide.

Como profilaxia contra endocardite bacteriana, em pacientes alérgicos à penicilina, que têm doença cardíaca congênita, doença reumática ou outra doença valvular adquirida, quando são submetidos a procedimentos cirúrgicos do trato gastrointestinal ou geniturinário, a vancomicina é o agente antibacteriano de primeira escolha, associada ou não à gentamicina.

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

A vancomicina é indicada como tratamento inicial quando se suspeita de estafilococo resistente à meticilina; porém, tão logo os dados de suscetibilidade estejam disponíveis, o tratamento deve ser ajustado de acordo.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A vancomicina tem sido usada com sucesso em combinação com rifampicina, aminoglicosídeo ou ambos na endocardite precoce em prótese de válvula, causada por *Staphylococcus epidermidis* ou por difteroides. Espécies para culturas bacteriológicas devem ser obtidas para se isolar e identificar microrganismos responsáveis pela infecção e determinar sua suscetibilidade à vancomicina. Apesar da ausência de estudos clínicos controlados, a vancomicina intravenosa tem sido sugerida pela Associação de Cardiologia Americana e Associação de Odontologia Americana como profilaxia contra endocardite bacteriana em pacientes alérgicos à penicilina, que têm doença cardíaca congênita, doença reumática ou outra doença valvular adquirida, quando esses pacientes são submetidos a procedimentos dentários ou procedimentos cirúrgicos do trato respiratório superior.

Referências Bibliográficas

1. National Committee for Clinical Laboratory Standards, *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard- Seventh Edition*. NCCLS document M2-A7 (ISBN 1-56238-393-0). NCCLS, Wayne, PA 19087-1898, 2000.
2. Handbook on Injectable Drugs, 17th Edition, 2013, Lawrence A. Trissel, American Society of Health-System Pharmacists.
3. Physicians Desk Reference, 55th Edition, 2001, Thompson PDR at Montvale, NJ 07645-1742.
4. Drug Information for the Health Care Professional – USP DI, 27 th Edition, 2007, Thomson –Micromedex.
5. WINTER, M.E., Basic Clinical Pharmacokinetics, 4 th edition, Lippincott Williams & Wilkins, p 451-455, 2003.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: a vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo tricíclico, derivado de cepas de *Amycolatopsis orientalis* (anteriormente conhecido como *Nocardia orientalis*). A vancomicina é cromatograficamente purificada. A fórmula molecular do cloridrato de vancomicina é $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}.HCl$ e o peso molecular é de aproximadamente 1486.

Farmacocinética:

Absorção: a vancomicina tem baixa absorção pelo trato gastrointestinal. Deve ser administrada por infusão intravenosa para o tratamento de infecções sistêmicas.

A dose usual em um paciente adulto com função renal normal é de 1g (10 a 15mg/kg) a cada 12 horas, administrada por infusão intravenosa durante no mínimo 60 minutos.

O regime de doses de vancomicina ideal é aquele em que a concentração plasmática de pico (logo após infusão) seja menor que 40 a 50mcg/mL e a concentração de equilíbrio esteja entre 5 a 15mcg/mL, já que a concentração inibitória mínima para bactérias suscetíveis é < 5mcg/mL. Concentrações plasmáticas de pico maiores que 50mcg/mL foram relacionadas a ototoxicidade.

Distribuição: o volume de distribuição está entre 0,5 e 1L/kg, sendo 0,7L/kg o valor mais utilizado em cálculos. A distribuição da vancomicina é complexa, pois ocorre o fenômeno de redistribuição, que dificulta a medição da concentração plasmática de pico e sofre influência de variáveis como, por exemplo, idade do indivíduo.

Após administração intravenosa de vancomicina, são encontradas concentrações inibitórias nos líquidos pleural, pericárdico, ascítico e sinovial, assim como na urina, no líquido de diálise peritoneal e também nos tecidos que circundam o átrio. A vancomicina não penetra prontamente o líquido cérebro-espinhal, a menos que as meninges estejam inflamadas.

Eliminação: a meia-vida plasmática média é de aproximadamente 6 horas (faixa de 4 a 11 horas) para pacientes com função renal normal, porém em pacientes com função renal diminuída (oligúria ou anúria) a meia-vida plasmática é de aproximadamente 7 dias (faixa de 6 a 10 dias). Portanto pacientes com função renal podem receber uma dose de vancomicina a cada 8 a 12 horas, e pacientes com função renal diminuída devem receber uma dose por semana. A vancomicina é eliminada de 75-90% pela via renal por filtração glomerular, apenas cerca de 5% da dose é metabolizada. Uma pequena parte é eliminada na bile. O clearance da vancomicina é próximo ao clearance da creatinina. A vancomicina é muito pouco eliminada por hemodiálise ou diálise peritoneal, porém para pacientes que fazem diálise peritoneal ambulatorial contínua essa perda é significativa, sendo necessários acertos de doses, como administrar o medicamento em uma frequência maior (geralmente a cada 3 a 5 dias) do que a realizada em pacientes com doença renal em estágio terminal. O mesmo ocorre em pacientes que fazem hemodiálise de alto fluxo ou de alta eficiência, que remove 17% da vancomicina.

Farmacodinâmica: A vancomicina tem ação bactericida sobre microrganismos Gram-positivos. Sua ação resulta principalmente da inibição da biossíntese da parede celular, da alteração da permeabilidade da membrana citoplasmática e da síntese do RNA (ácido ribonucleico). Não há resistência cruzada entre a vancomicina e outras classes de antibióticos.

Microbiologia: A vancomicina tem demonstrado atividade *in vitro* e clínica contra a maioria das cepas dos microrganismos listados abaixo, entretanto o principal uso é contra cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina.

Gram-positivos aeróbicos:

Difteroides.

Enterococos (*Enterococcus faecalis*).

Estafilococos, incluindo *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* (incluindo cepas heterogêneas resistentes à meticilina).

Streptococcus bovis.

Estreptococos do grupo viridans.

A vancomicina tem demonstrado atividade *in vitro* contra os seguintes microrganismos, porém sua significância clínica não foi estabelecida: *Listeria monocytogenes*; *Streptococcus pyogenes*; *Streptococcus pneumoniae* (incluindo cepas resistentes à penicilina); *Streptococcus agalactiae*; *Actinomyces* spp.; *Lactobacillus* spp e *Bacillus* sp.

A vancomicina não é ativa *in vitro* contra bacilos Gram-negativos, micobactéria ou fungo.

Sinergismo: A combinação de vancomicina e um aminoglicosídeo apresenta ação sinérgica *in vitro* contra muitas cepas de *Staphylococcus aureus*, estreptococos não enterococos do grupo D, enterococos, *Streptococcus* sp. (grupo viridans).

Testes de Suscetibilidade

Técnicas de difusão: O método Técnicas de Difusão, padronizado pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), é recomendado para testar a suscetibilidade à vancomicina. Os resultados dos testes de suscetibilidade, usando discos de 30mcg de vancomicina, devem ser interpretados de acordo com os seguintes critérios:

Diâmetro do Halo (mm)	Interpretação
-----------------------	---------------

Handwritten mark resembling a stylized 'S' or 'Z'.

Handwritten mark resembling a stylized 'S' or 'Z'.

Handwritten mark resembling a stylized 'S' or 'Z'.

Handwritten mark resembling a stylized 'S' or 'Z'.

Handwritten mark resembling a stylized 'S' or 'Z'.

012430

≥ 12	Suscetível
10 a 11	Intermediário
≤ 9	Resistente

Um resultado “susceptível” indica que o patógeno provavelmente será inibido pelos níveis sanguíneos normalmente alcançados. Um resultado “intermediário” sugere que o microrganismo deve ser susceptível se for usada alta dose ou se a infecção estiver confinada nos tecidos e líquidos onde altos níveis do antibiótico são atingidos. Um resultado “resistente” indica que as concentrações alcançadas não serão suficientes para inibir o microrganismo e outra terapia deve ser selecionada.

Cepas-Controle: Procedimentos padronizados pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) requerem o uso de microrganismos de controle laboratorial (cepas ATCC). Os discos de 30mcg de vancomicina devem produzir os seguintes halos de inibição:

Microrganismo	Diâmetro do Halo (mm)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	15 a 19

Técnicas de Diluição: Usar o método de diluição (em caldo, ágar ou equivalente) padronizado pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Os valores de concentração inibitória mínima (CIM) obtidos devem ser interpretados de acordo com os seguintes critérios:

CIM (mcg/mL)	Interpretação
≤ 4	Suscetível
5 a 15	Intermediário
≥ 16	Resistente

Um resultado “susceptível” indica que o patógeno provavelmente será inibido pelos níveis sanguíneos normalmente alcançados. Um resultado “intermediário” sugere que o microrganismo deve ser susceptível se for usada alta dose ou se a infecção estiver confinada nos tecidos e líquidos onde altos níveis do antibiótico são atingidos. Um resultado “resistente” indica que as concentrações alcançadas não serão suficientes para inibir o microrganismo e outra terapia deve ser selecionada.

Cepas-Controle: Os procedimentos de diluição requerem também o uso de cepas de controle laboratorial (cepas ATCC). A vancomicina padrão deve dar os seguintes valores de CIM.

Microrganismo	CIM (mcg/mL)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC29213	0,5 a 2
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	1 a 4

4. CONTRAINDICAÇÕES

A vancomicina é contraindicada em pacientes com conhecida hipersensibilidade a esse antibiótico ou a outro glicopeptídeo.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações Relacionadas com a Infusão: a administração intravenosa rápida (em poucos minutos) pode provocar uma hipotensão exagerada, incluindo choque e, raramente, parada cardíaca. Para diminuir a chance de reações relacionadas com a infusão rápida, a

A

M

S

vancomicina deve ser administrada em uma solução diluída a concentrações de no máximo 5mg/mL, a uma velocidade de no máximo 10mg/minuto. A infusão deve sempre ser feita em pelo menos 60 minutos, mesmo quando doses menores de 500mg são administradas (ver **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Geralmente, essas reações cessam prontamente ao interromper-se a infusão.

Ototoxicidade: tem ocorrido ototoxicidade, transitória ou permanente, em pacientes recebendo vancomicina, sendo relatada na maioria das vezes em pacientes que receberam doses excessivas, que tinham algum problema de perda de audição ou que estavam recebendo terapia concomitante com outro agente ototóxico, tal como um aminoglicosídeo. Pacientes com insuficiência renal podem apresentar uma elevação da concentração sérica da vancomicina, aumentando o risco de ototoxicidade. Administrar vancomicina com cautela para esses pacientes. Testes periódicos da função auditiva podem ser úteis para monitorar o risco de ototoxicidade.

Nefrotoxicidade: as doses de vancomicina devem ser ajustadas em pacientes com disfunção renal. Para monitorar o risco de nefrotoxicidade em pacientes com insuficiência renal ou que estejam recebendo terapia concomitantemente com aminoglicosídeo, deve ser feita uma monitorização contínua da função renal e cuidados especiais devem ser tomados seguindo esquemas de doses apropriadas. (ver **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Colite Pseudomembranosa: tem sido reportada colite pseudomembranosa com praticamente todos os antibióticos, incluindo vancomicina, podendo variar de leve a risco de morte; portanto, é importante considerar esse diagnóstico em pacientes que desenvolvem diarreia, associada com o uso de agentes antibacterianos. Tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon e pode permitir o aumento do crescimento de clostrídeos. Estudos indicam que a toxina produzida pelo *Clostridium difficile* é uma causa primária de "colite associada a antibióticos". Os casos leves de colite pseudomembranosa respondem normalmente à interrupção da droga. Em casos moderados a graves, as medidas devem incluir fluídos, eletrólitos, suplementação proteica e tratamento com uma droga antibacteriana clinicamente efetiva contra colite por *Clostridium difficile*.

Superinfecção: durante o tratamento, se ocorrer uma superinfecção devem ser tomadas medidas apropriadas, não descartando a possibilidade de crescimento de microrganismos resistentes.

Neutropenia: foi relatada neutropenia reversível em pacientes que estavam recebendo vancomicina (ver **9. reações adversas**). Pacientes que vão receber tratamento prolongado com vancomicina ou que estejam recebendo concomitantemente drogas neutropênicas devem ter uma monitorização periódica na contagem de leucócitos.

Irritação tecidual: a vancomicina é irritante ao tecido e só deve ser administrada via infusão intravenosa. Se for administrada via intramuscular ou quando houver extravasamento acidental poderá ocorrer dor, hipersensibilidade no local e até necrose. Quando administrada via infusão intravenosa pode ocorrer dor, hipersensibilidade no local e tromboflebite, cuja frequência e gravidade podem ser minimizadas administrando-se a droga em concentrações de no máximo 5mg/mL e velocidade lenta, de no máximo 10mg/minuto, por sistema de rodízio dos locais de infusão, exceto nos casos em que a administração se faça por cateter venoso central. A infusão deve sempre ser feita em pelo menos 60 minutos, mesmo quando doses menores de 500mg são administradas (ver **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Via intratecal: a segurança e eficácia da administração de vancomicina por via intratecal não foram avaliadas.

J& H JS
MO

Via intraperitoneal: relatos têm revelado que a administração de vancomicina por via intraperitoneal, durante a diálise peritoneal contínua em ambulatório, resultou em uma síndrome de peritonite química. Até o momento, esta síndrome tem variado de um dialisado turvo a um dialisado turvo acompanhado por dor abdominal e febre em vários graus. Esta síndrome parece ser de curta duração após a interrupção da vancomicina administrada por via intraperitoneal.

Carcinogênese, Mutagênese e danos à Fertilidade: não foi demonstrado potencial mutagênico da vancomicina em testes padrão de laboratório. Estudos de teratologia em animais não revelaram evidência de dano ao feto devido à vancomicina.

Uso na Gravidez: categoria de risco C

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

Não foram realizados estudos de reprodução animal com a vancomicina.

Em um estudo clínico controlado, os potenciais dos efeitos ototóxicos e nefrotóxicos da vancomicina em crianças foram avaliados quando a droga foi administrada por via intravenosa a mulheres grávidas, portadoras de infecções estafilocócicas graves, complicadas por serem viciadas em drogas de abuso intravenosas. A vancomicina foi encontrada no sangue do cordão umbilical. Não foi observada perda auditiva neurossensorial ou nefrotoxicidade com a vancomicina. Uma criança cuja mãe recebeu vancomicina no terceiro trimestre de gravidez apresentou perda auditiva de condução, não atribuível à administração do produto. Devido ao número de pacientes tratados neste estudo ser limitado e a vancomicina ter sido administrada somente no segundo e terceiro trimestres de gravidez, não se sabe se a vancomicina causa dano fetal. Devido ao fato dos estudos de reprodução em animais nem sempre predizerem a resposta em humano e ao fato da segurança do uso de vancomicina em mulheres grávidas não ter sido estabelecida, a vancomicina só deve ser administrada a mulheres grávidas se absolutamente necessário.

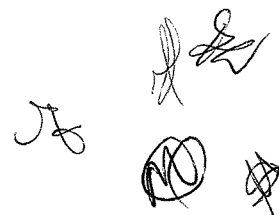
Uso na Lactação: A vancomicina é excretada no leite humano. Deve-se ter cuidado quando a vancomicina for administrada a mulheres que estejam amamentando. Deve-se descontinuar a droga ou a amamentação, considerando a importância da droga para a mãe.

Uso em Crianças: Em recém-nascidos prematuros e lactentes jovens é recomendável controlar a concentração sérica de vancomicina.

Uso em Idosos: A diminuição natural na filtração glomerular com o aumento da idade pode levar a uma elevação da concentração sérica da vancomicina. Os esquemas de doses de vancomicina devem ser ajustados de acordo com a função renal nos pacientes idosos (ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Drogas nefrotóxicas e ototóxicas: o uso concomitante da vancomicina com outros agentes nefrotóxicos e/ou ototóxicos, como colistina, estreptomina, neomicina, canamicina, tobramicina, gentamicina, amicacina, anfotericina B, bacitracina, cisplatina, paramomicina, polimixina B, ciclosporina, ácido etacrínico, furosemida, bumetanida, capreomicina, estreptozocina, carmustina, ácido acetilsalicílico ou outro salicilato, pode aumentar os riscos de reações tóxicas nos ouvidos e nos rins. Ao utilizar vancomicina concomitantemente com drogas ototóxicas pode ocorrer perda auditiva que pode progredir para surdez, mesmo com a descontinuação da droga, sendo que a perda auditiva pode ser reversível, mas geralmente é permanente. Nesses casos devem-se efetuar determinações audiométricas. Os efeitos da toxicidade auditiva da vancomicina, como tinitus, tontura ou

JF


vertigem, podem ser mascarados por anti-histamínicos, buclizina, ciclizina, meclizina, fenotiazinas, tioxantenos, trimetobenzamida. Quando a utilização de vancomicina e aminoglicosídeo for necessária, atentar para a possibilidade de reações adversas devido a interação entre eles, podendo ser necessário verificações da função renal, da concentração sérica, ajustes de dose ou utilização de outros antibióticos. (ver **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Incompatibilidades**).

Agentes anestésicos e vecurônio: a utilização de vancomicina com agentes anestésicos (ex.: tiopental, propofol, sulfentanila) e vecurônio pode causar hipotensão e aumentar a depressão neuromuscular. O uso concomitante de vancomicina e agentes anestésicos tem sido associado com a ocorrência de reações anafilactoides e a um aumento das reações ligadas à infusão (ex.: hipotensão, rubor, eritema, urticária, prurido) (ver **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Eritema e rubor semelhante ao que ocorre com a liberação de histamina têm ocorrido em pacientes pediátricos recebendo vancomicina e agentes anestésicos concomitantemente. O risco de reações adversas relacionadas à infusão pode ser minimizado se a vancomicina for administrada numa infusão lenta (velocidade de no máximo 10mg/minuto), antes da indução da anestesia. A infusão deve sempre ser feita em pelo menos 60 minutos, mesmo quando doses menores de 500mg são utilizadas (ver **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Dexametasona: em estudos com animais verificou-se que a administração de vancomicina e dexametasona causou uma diminuição da penetração da vancomicina no líquido cérebrospinal, portanto ao utilizar dexametasona como adjuvante no tratamento de meningites bacterianas recomenda-se que seja administrada antes ou junto à primeira dose de vancomicina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ANTES DA RECONSTITUIÇÃO, CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

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

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

Atenção: O número de lote e data de validade gravados no frasco-ampola podem se tornar ilegíveis ou até serem perdidos caso a embalagem entre em contato com algum tipo de solução alcoólica.

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

Após reconstituição com água para injetáveis, manter em temperatura ambiente (15°C a 30°C) por até 24 horas ou sob refrigeração (2°C a 8°C) por até 14 dias. (ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Após diluição com Cloreto de Sódio 0,9% ou Glicose 5%, manter em temperatura ambiente (15°C a 30°C) por até 24 horas ou sob refrigeração (2°C a 8°C) por até 14 dias. (ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Após diluição com Solução de Ringer Lactato, manter em temperatura ambiente (15°C a 30°C) por até 24 horas ou sob refrigeração (2°C a 8°C) por até 96 horas. (ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Características físicas e organolépticas: Pó de fluxo livre, branco a quase branco, ou pardo a marrom, inodoro e de sabor amargo. Após reconstituição, solução límpida amarelada e levemente marrom.

Jb. J Z
M J

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

ATENÇÃO: as doses são dadas em termos de vancomicina.

Adultos: A dose intravenosa usual é de 2g/dia divididos em: 500mg a cada 6 horas ou 1g a cada 12 horas.

Outros fatores tais como idade ou obesidade, podem requerer modificação na dose usual diária.

-Pacientes com restrição de líquidos: a vancomicina deve ser administrada a uma concentração de no máximo 10mg/mL e a uma velocidade de infusão de no máximo 10mg/minuto.

ATENÇÃO: concentrações acima de 5mg/mL aumentam o risco de reações relacionadas com a infusão. Eventos relacionados com a infusão podem, entretanto, ocorrer a qualquer velocidade ou concentração (ver **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Endocardite (profilaxia): Quando pacientes alérgicos à penicilina e que têm doença cardíaca congênita, doença reumática ou outra doença valvular adquirida, são submetidos a procedimentos cirúrgicos do trato gastrointestinal ou geniturinário, a dose usual é de 1g, administrado durante 2 horas. O término da infusão deve ocorrer 30 minutos antes do início da cirurgia (respeitando-se o tempo de infusão). Dependendo do risco de infecção, a gentamicina pode ser associada, sendo administrada por via intramuscular ou intravenosa, em local diferente, na dose de 1,5mg/kg de peso corporal, não ultrapassando 120mg.

Adultos com função renal diminuída

-Dose Inicial: 15mg/kg de peso corporal.

-Dose de Manutenção: ajustar as doses de acordo com o clearance de creatinina como indicado na Tabela 1.

Tabela 1: Adultos com função renal diminuída – Doses de Manutenção

Clearance de Creatinina (mL/min)	Dose
> 80	500mg a cada 6 horas ou 1g a cada 12 horas
50 – 80	1g a cada 1 a 3 dias
10 – 50	1g a cada 3 a 7 dias
< 10	1g a cada 7 a 14 dias

Pacientes funcionalmente anéfricos: a tabela não é válida para tais pacientes. Para pacientes funcionalmente anéfricos, uma dose inicial de 15mg/kg deve ser administrada para alcançar prontamente as concentrações séricas terapêuticas. A dose necessária para manter concentrações estáveis é de 1,9mg/kg/dia.

Em pacientes com diminuição acentuada da função renal, pode ser mais conveniente administrar doses de manutenção de 250mg a 1g, uma vez a cada diversos dias ao invés de doses diárias. Em caso de anúria, tem sido recomendada a dose de 1g a cada 7 a 10 dias.

Determinação do clearance de creatinina a partir da creatinina sérica: Quando se conhece somente a concentração de creatinina sérica*, a seguinte fórmula (baseada no sexo, peso e idade do paciente) pode ser usada para calcular o clearance de creatinina, sendo que

J. S. E. M. P.

o clearance de creatinina neste caso é somente estimado (mL/min) e deve ser medido imediatamente assim que possível.

$$\text{Homem} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{idade em anos})}{72 \times \text{Concentração sérica de creatinina (mg/100mL)}}$$

Mulher = 0,85 x o valor acima.

***ATENÇÃO:** A creatinina sérica deve representar um estado de equilíbrio da função renal. De outra forma o valor estimado para o clearance de creatinina não é válido. O clearance calculado a partir dessa fórmula acaba sendo superestimado em pacientes com as seguintes condições:

- (1) caracterizados por diminuição da função renal, tais como choque, insuficiência cardíaca grave ou oligúria;
- (2) nos quais está ausente uma relação normal entre massa muscular e peso corporal total, tais como em pacientes obesos ou naqueles com doença hepática, edema ou ascite;
- (3) acompanhados por debilitação, má nutrição ou inatividade.

Idosos: Administrar as mesmas doses de **Adultos**.

Idosos têm maior chance de apresentar diminuição da função renal, pode ser necessário reduzir as doses (ver **Adultos com função renal diminuída**).

Crianças

Crianças até 1 mês de idade: Estes pacientes têm um maior volume de distribuição e a função renal incompletamente desenvolvida, portanto as normas posológicas diferem das recomendadas para crianças maiores de 1 mês de idade e adultos, devendo-se diminuir as doses intravenosas diárias.

-Primeira semana de vida: dose inicial de 15mg/kg de peso corporal, seguida de 10mg/kg de peso corporal a cada 12 horas; cada dose deve ser administrada por um tempo de no mínimo 60 minutos.

-Segunda semana até 1 mês de vida: dose inicial de 15mg/kg de peso corporal, seguida de 10mg/kg de peso corporal a cada 8 horas.

Crianças acima de 1 mês a 12 anos de idade: A dose intravenosa usual é de 10mg/kg de peso corporal a cada 6 horas, ou 20mg/kg de peso corporal a cada 12 horas.

Crianças com endocardite bacteriana: A dose intravenosa usual é de 20mg/kg de peso corporal administrado durante 1 a 2 horas. O término da infusão deve ocorrer 30 minutos antes do início da cirurgia (respeitando-se o tempo de infusão de no mínimo 60 minutos).

ATENÇÃO: monitorar o paciente, principalmente aqueles com função renal diminuída e idosos, realizando audiograma, exames de urina, função renal, hemograma, concentração sérica de vancomicina. A concentração sérica de vancomicina pode ser determinada por ensaio microbiológico, radioimunoensaio, imunoensaio com polarização fluorescente, imunoensaio fluorescente ou cromatografia líquida de alta pressão.

Duração do tratamento: Como na terapia com antibióticos em geral, o tratamento com vancomicina deve ser prolongado por um mínimo de 48 a 72 horas após abaixar a temperatura do paciente, ou após a constatação da erradicação bacteriana.

Modo de Usar

INFUSÃO INTRAVENOSA

-A vancomicina deve ser administrada exclusivamente por Infusão Intravenosa (gota a gota na veia) a uma velocidade de no máximo 10mg/minuto. A infusão deve sempre ser feita em

[Handwritten signatures and initials]

pelo menos 60 minutos, mesmo quando soluções mais diluídas ou doses menores de 500mg são administradas. Diminui-se a possibilidade de tromboflebite usando soluções com concentração de no máximo 5mg/mL e fazendo rotação nos locais de administração (a menos que a administração se faça por cateter venoso central).

-Não administrar por via Intramuscular (pode haver necrose dos tecidos) e nem por via Intravenosa Direta (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

ATENÇÃO:

-Frequentemente os hospitais reconstituem produtos injetáveis utilizando agulhas 40x12, que aumentam a incidência de pequenos fragmentos de rolha serem levados para dentro do frasco durante o procedimento. Agulhas 30x8 ou 25x8, embora dificultem o processo de reconstituição, têm menor probabilidade de carregarem partículas de rolhas para dentro dos frascos.

Deve-se, no entanto, sempre inspecionar visualmente os produtos antes da administração, descartando-os se contiverem partículas.

-O produto preparado em capela de fluxo unidirecional (laminar) validado pode ser armazenado pelos tempos descritos a seguir. Para produtos preparados fora desta condição, recomenda-se o uso imediato.

Vancomicina 500mg - INFUSÃO INTRAVENOSA

Reconstituição

Diluyente: Água para injetáveis. **Volume:** 10mL.

Após reconstituição, o produto tem volume final de aproximadamente 10,2mL e concentração de aproximadamente 49mg/mL.

Aparência da solução reconstituída: solução límpida amarelada a levemente marrom.

Estabilidade após reconstituição:

Temperatura ambiente (15°C a 30°C): 24 horas.

Sob refrigeração (2°C a 8°C): 14 dias.

Diluição

Diluyente: Cloreto de Sódio 0,9%; Glicose 5% ou Solução de Ringer Lactato. **Volume:** 100mL.

Após diluição, o produto tem concentração de aproximadamente 4,5mg/mL.

Estabilidade após a diluição com Cloreto de Sódio 0,9% ou Glicose 5%:

Temperatura ambiente (15°C a 30°C): 24 horas.

Sob refrigeração (2°C a 8°C): 14 dias.

Estabilidade após a diluição com Solução de Ringer Lactato:

Temperatura ambiente (15°C a 30°C): 24 horas.

Sob refrigeração (2°C a 8°C): 96 horas.

Tempo de infusão: 1 hora. Não ultrapassar 10mg/minuto.

Incompatibilidades: A solução de vancomicina tem um pH baixo e pode provocar instabilidade química ou física quando misturada com outros compostos (especialmente com soluções alcalinas). A vancomicina tem demonstrado incompatibilidade com: albumina humana, aminofilina, anfotericina B (complexo com colesteril sulfato), aztreonam, bivalirudina, cefazolina, cefotaxima, cefotetano, cefoxitina, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima, cloranfenicol (succinato sódico), dimenidrinato, fusidato sódico, foscarnet, heparina sódica, idarrubicina, metotrexato sódico, nafcilina sódica, omeprazol, pantoprazol sódico, piperacilina + tazobactam, propofol, sargramostim, ticarcilina + clavulanato de potássio e varfarina. A vancomicina não deve ser misturada com outros medicamentos. Se clinicamente necessária a utilização concomitante de uma dessas drogas

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

e vancomicina, elas devem ser administradas separadamente (não misturá-las nos mesmo frasco ou na mesma bolsa). Se estiver utilizando a técnica em Y, suspender temporariamente a administração de um medicamento enquanto se administra o outro.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações relacionadas com a infusão: quando administrada via infusão intravenosa pode ocorrer dor, hipersensibilidade no local e tromboflebite. Durante ou logo após uma infusão rápida de vancomicina, os pacientes podem desenvolver reações anafilactoides, incluindo hipotensão, chiado, dispneia, urticária ou prurido, choque e parada cardíaca. Em uma infusão rápida há liberação de histamina, situação que pode causar a Síndrome do Homem Vermelho caracterizada por arrepios ou febre, desmaio, aceleração dos batimentos cardíacos, quedas de pressão, coceira na pele, náusea ou vômito, erupção e vermelhidão na parte superior do corpo. Essas reações são comuns quando a administração é rápida (velocidade de infusão superior a 10mg/minuto) e geralmente desaparecem dentro de 20 minutos após término da infusão, mas podem persistir por várias horas.

As reações relacionadas com a infusão são raras se a vancomicina for administrada corretamente: diluída a concentrações de no máximo 5mg/mL e infundidas na velocidade de até 10mg/minuto. A infusão deve sempre ser feita em pelo menos 60 minutos, mesmo quando doses menores de 500mg são administradas.

Nefrotoxicidade: raramente foram relatados danos renais, manifestados principalmente por aumento nas concentrações de creatinina sérica ou do nitrogênio ureico sanguíneo em pacientes que receberam altas doses de vancomicina. Foram relatados raros casos de nefrite intersticial. A maioria desses relatos ocorreu em pacientes que receberam aminoglicosídeos concomitantemente ou que tinham disfunção renal preexistente. Quando a vancomicina foi interrompida, a uremia desapareceu na maioria dos pacientes.

Gastrintestinais: pode ocorrer colite pseudomembranosa durante ou após o tratamento com vancomicina (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). A colite pseudomembranosa é caracterizada por dor e cólicas abdominais graves, abdômen sensível ao toque, diarreia aquosa com ou sem sangue, febre.

A ocorrência de colite pseudomembranosa é rara.

Ototoxicidade: foram relatados diversos casos de perda de audição relacionada com o uso de vancomicina. A maioria desses pacientes tinha disfunção renal, perda de audição preexistente ou estava em tratamento concomitante com outras drogas ototóxicas. Vertigem, tontura e tinnitus foram relatados raramente.

Hematopoiese: têm sido reportados alguns casos de neutropenia reversível, geralmente começando uma semana ou mais após o início da terapia com vancomicina ou após uma dose total maior que 25 gramas. A neutropenia parece ser prontamente reversível quando a vancomicina é interrompida. Trombocitopenia foi relatada raramente. Apesar de não ter sido estabelecida uma relação causal, agranulocitose reversível (granulócitos menor que 500/mm³) tem sido relatada raramente.

Pele e anexos: raramente foram observados casos de erupções cutâneas (incluindo dermatite esfoliativa), reações de hipersensibilidade, prurido, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, urticária e vasculite.

Outras: raramente foram relatados febre medicamentosa, náusea e calafrios. Foi relatada peritonite química após administração intraperitoneal de vancomicina (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

AS
AS
AS
AS

012438

ATENÇÃO: suspeitar de ototoxicidade, nefrotoxicidade ou colite pseudomembranosa se, após a descontinuação da vancomicina, ocorrer dor e cólicas abdominais graves, dor ou sensibilidade abdominal, mudança na frequência e quantidade de urina, diarreia aquosa ou grave (podendo ser sanguinolenta), dificuldade para respirar, sonolência, febre, sede excessiva, perda do apetite, perda auditiva, náusea, vômito, zumbido ou barulho nos ouvidos e fraqueza.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação 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 dose excessiva de vancomicina pode resultar em oligúria ou falência da função renal. São necessários cuidados gerais de suporte com monitorização para eletrólitos, fluídos, função auditiva, hematológica (principalmente plaquetas e contagem de glóbulos brancos), função renal e vestibular. A vancomicina é muito pouco removida do sangue por diálise. A hemofiltração e hemoperfusão com resina polissulfônica têm resultado no aumento do clearance da vancomicina. Ao se defrontar com um caso de superdosagem, considerar a possibilidade de envolvimento de drogas múltiplas, interação de drogas e eventual cinética inusitada da droga no paciente.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. nº 1.0370. 0461

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659



LABORATÓRIO TEUTO

BRASILEIRO S/A.

CNPJ – 17.159.229/0001 -76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA

CEP 75132-140 – Anápolis – GO

Indústria Brasileira



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
USO RESTRITO A HOSPITAIS**

Handwritten signatures and initials 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	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/10/2014	0912241/14-9	10459 - GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	11/10/2014	0912241/14-9	10459 - GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	11/10/2014	Versão inicial	VPS	- 500mg pó liof inj cx 50 fa vd inc (emb hosp).
10/04/2018	-	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	10/04/2018	-	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	10/04/2018	Apresentação 7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	- 500mg pó liof inj cx 50 fa vd inc (emb hosp).

012439




829

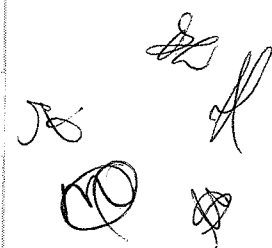
Detalhe do Produto: TARTARATO DE BRIMONIDINA

Nome da Empresa Detentora do Registro	GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A	CNPJ	03.485.572/0001-04	Autorização	1.05.423-2
Processo	25351.500821/2008-58	Categoria Regulatória		Data do registro	13/04/2009
Nome Comercial	TARTARATO DE BRIMONIDINA	Registro	154230144	Vencimento do Registro	04/2019
Princípio Ativo	TARTARATO DE BRIMONIDINA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTIGLAUCOMATOSOS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

012440
H

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	1,5 MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 5 ML <small>ATIVA</small>	1542301440010	SOLUÇÃO OFTÁLMICA	13/04/2009	24meses
2	1,5 MG/ML SOL OFT CX 25 FR GOT PLAS OPC X 5 ML <small>ATIVA</small>	1542301440029	SOLUÇÃO OFTÁLMICA	13/04/2009	24meses
3	1,5 MG/ML SOL OFT CX 50 FR GOT PLAS OPC X 5 ML <small>ATIVA</small>	1542301440037	SOLUÇÃO OFTÁLMICA	13/04/2009	24meses
4	1,5 MG/ML SOL OFT CX 100 FR GOT PLAS OPC X 5 ML <small>ATIVA</small>	1542301440045	SOLUÇÃO OFTÁLMICA	13/04/2009	24meses
5	1,5 MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 10 ML <small>C ANCLADA OU CADUCA</small>	1542301440053	SOLUÇÃO OFTÁLMICA	13/04/2009	24meses



012441

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	1,5 MG/ML SOL OFT CX 25 FR GOT PLAS OPC X 10 ML CANCELADA OU CABUCA	1542301440061	SOLUÇÃO OFTÁLMICA	13/04/2009	24meses
7	1,5 MG/ML SOL OFT CX 50 FR GOT PLAS OPC X 10 ML CANCELADA OU CABUCA	1542301440071	SOLUÇÃO OFTÁLMICA	13/04/2009	24meses
8	1,5 MG/ML SOL OFT CX 100 FR GOT PLAS OPC X 10 ML CANCELADA OU CABUCA	1542301440088	SOLUÇÃO OFTÁLMICA	13/04/2009	24meses
9	2,0 MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 5ML ABVA	1542301440096	SOLUÇÃO OFTÁLMICA	13/04/2009	24meses
Princípio Ativo	TARTARATO DE BRIMONIDINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> • Primária - FRASCO DE PLÁSTICO OPACO GOTEJADOR • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> • GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - 03.485.572/0001-04 - ANÁPOLIS - GO - BRASIL 				
Via de Administração	TOPICA				
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
10	2,0 MG/ML SOL OFT CX 25 FR GOT PLAS OPC X 5 ML ATIVA	1542301440101	SOLUÇÃO OFTALMICA	13/04/2009	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	2,0 MG/ML SOL OFT CX 50 FR GOT PLAS OPC X 5ML ATIVA	1542301440118	SOLUÇÃO OFTALMICA	13/04/2009	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	2,0 MG/ML SOL OFT CX 100 FR GOT PLAS OPC X 5ML ATIVA	1542301440126	SOLUÇÃO OFTALMICA	13/04/2009	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
13	2,0 MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 10 ML CANCELADA OU CADUCA	1542301440134	SOLUÇÃO OFTALMICA	13/04/2009	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
14	2,0 MG/ML SOL OFT CX 25 FR GOT PLAS OPC X 10ML CANCELADA OU CADUCA	1542301440142	SOLUÇÃO OFTALMICA	13/04/2009	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
15	2,0 MG/ML SOL OFT CX 50 FR GOT PLAS OPC X 10ML CANCELADA OU CADUCA	1542301440150	SOLUÇÃO OFTALMICA	13/04/2009	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
16	2,0 MG/ML SOL OFT CX 100 FR GOT PLAS OPC X 10 ML CANCELADA OU CADUCA	1542301440169	SOLUÇÃO OFTALMICA	13/04/2009	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

012442

					Publicação	
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade	
17	1,0 MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 5 ML ANVA	1542301440177	SOLUÇÃO OFTALMICA	13/04/2009	24meses	
18	1,0 MG/ML SOL OFT CX 50 FR GOT PLAS OPC X 5 ML ANVA	1542301440185	SOLUÇÃO OFTALMICA	13/04/2009	24meses	
<input type="button" value="Voltar"/>						

012443



012444



TARTARATO DE BRIMONIDINA

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Solução Oftálmica Estéril
2mg/mL (0,2%)

V.02_06/2018





012445

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

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

tartarato de brimonidina**Medicamento genérico, Lei n° 9.787 de 1999.****FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:**

Solução Oftálmica Estérel 2mg/mL (0,2%): Embalagem contendo 1 frasco gotejador com 5mL.

USO OFTÁLMICO**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada mL da solução oftálmica contém:

tartarato de brimonidina.....2mg

Excipientes: álcool polivinílico, citrato de sódio, hidróxido de sódio, cloreto de benzalcônio, cloreto de sódio e água purificada.

1. INDICAÇÕES

O **tartarato de brimonidina** é indicado no tratamento de pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A pressão intraocular (PIO) elevada é o principal fator de risco para a perda do campo visual no glaucoma. Quanto maior a pressão intraocular, maior a probabilidade de ocorrência de danos ao nervo óptico e de perda de campo visual. O tartarato de brimonidina diminui a pressão intraocular com efeitos mínimos sobre os parâmetros pulmonares e cardiovasculares. Em um estudo de dose-resposta de um mês em pacientes glaucomatosos ou com hipertensão ocular o tartarato de brimonidina foi avaliado nas concentrações 0.08%, 0.25% e 0.5% e veículo para a redução da PIO. A média de redução da PIO a partir do valor basal a 12 horas pós-instilação no grupo de 0.2% foi de 4.0 a 5.8 mmHG (15.5% a 22.4%)¹.

Os efeitos cardiovasculares e pulmonares de tartarato de brimonidina 0,2% foram comparados ao timolol 0,5%, betaxolol 0,25% e ao veículo de tartarato de brimonidina 0,2% em um estudo *cross-over* duplo-mascarado em 24 voluntários homens saudáveis².

Nesse estudo de uma dose, não foram observados efeitos sobre a função pulmonar com tartarato de brimonidina 0,2%, suspensão de betaxolol 0,25%, timolol 0,5% ou veículo. A brimonidina, o betaxolol e o veículo não apresentaram efeitos sobre taquicardia por exercício, enquanto o timolol foi associado a uma supressão estatisticamente significativa de

V.02_06/2018



frequência cardíaca de recuperação e exercício. Os efeitos cardiovasculares de brimonidina sobre exercício foram limitados a uma ligeira redução da pressão arterial sistólica durante o período de recuperação².

Quando aferida 12 horas após a dosagem em estudos controlados nucleares, a frequência cardíaca média permaneceu relativamente inalterada no valor basal com o tratamento de brimonidina. Foram observadas pequenas reduções clinicamente significativas na frequência cardíaca média em alguns dos exames diurnos^{3,4,5}. Da mesma forma, foram observadas reduções desprezíveis nas pressões arteriais sistólica e diastólica médias quando aferidas 12 horas após a dosagem. Essas alterações não foram associadas a sintomas clínicos^{3,4,5}.

¹Data on file, Allergan, Inc. Derick RJ, Robin AL, et al. Brimonidine tartrate, a one-month dose response study. 1997 Ophthalmology Jan; 104(1):131-136 (Final Clinical Report A342-110-7831).

²Nordlund JR, Pasquale LR, Robin AL, et al. The cardiovascular, pulmonary, and ocular hypotensive effects of 0.2% brimonidine. 1995 Arch Ophthalmol Jan; 113(1):77-83. (Final Clinical Report A342-115-8042).

³Schuman, JS, Horowitz B, et al. A 1-year study of brimonidine twice daily in glaucoma and ocular hypertension. Arch Ophthalmol 1997; 115:847-852 (Final Clinical Report A342-103-7831)

⁴Data on file, Allergan, Inc. Final report of study A342-104-7831: The long-term safety and ocular-hypotensive efficacy of brimonidine tartrate 0.2% in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Dated March 1996.

⁵Data on file, Allergan Inc. Final Report of Study A342-119-7831. A comparison of the safety and efficacy of twice-daily vs. three-times daily administration of brimonidine 0.2% in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O tartarato de brimonidina é um potente agonista adrenérgico seletivo alfa-2. O nome químico do tartarato de brimonidina é L-tartarato de 5-bromo-6-(2-imidazolidinildeneamino) quinoxalina. O peso molecular do sal tartarato é 442,24, sendo solúvel em água (34mg/mL). A fórmula molecular é $C_{11}H_{10}BrN_5 \cdot C_4H_6O_6$.

Farmacodinâmica

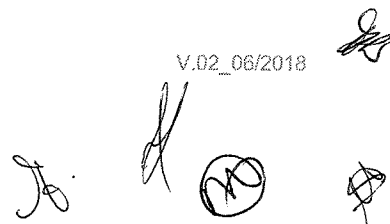
Mecanismo de ação: A brimonidina é um agonista alfa-adrenérgico. O pico do efeito hipotensivo ocular é observado duas horas após seu uso. Estudos fluorofotométricos em animais e humanos indicam que a brimonidina tem duplo mecanismo de ação, agindo através da redução da produção do humor aquoso e do aumento da drenagem pela via do fluxo uveoscleral.

Farmacocinética

A concentração plasmática máxima é atingida num período de 1 a 4 horas após a administração ocular e declina com uma meia-vida sistêmica de aproximadamente 3 horas. Em humanos, o metabolismo sistêmico da brimonidina é amplo, ocorrendo fundamentalmente no fígado. A excreção urinária é a principal via de eliminação deste fármaco e seus metabólitos. Aproximadamente 87% de uma dose oral radioativa foi eliminada no espaço de 120 horas após sua administração, sendo encontrada na urina 74% desta dose.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O **tartarato de brimonidina** é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da sua fórmula. É contraindicado também para pacientes em tratamento com medicamentos que contenham substâncias inibidoras da monoaminoxidase (IMAO), como por exemplo, certos antidepressivos (iproniazida, asocarboxazida, nialamida, fenelzina, tranilcipromina e seleginina).





Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Embora o tartarato de brimonidina tenha apresentado efeito mínimo sobre a pressão sanguínea e frequência cardíaca em estudos clínicos, deve ser usado com cautela em pessoas com doenças cardiovasculares graves. O **tartarato de brimonidina** também deve ser usado com cautela em pessoas com depressão, insuficiência cerebral ou coronária, fenômeno de Raynaud's, hipotensão ortostática ou tromboangeíte obliterante, entre outras. Reações de hipersensibilidade ocular tardia foram relatadas com o tartarato de brimonidina, com alguns relatos associados a um aumento na pressão intraocular.

Gravidez e Lactação

Categoria de risco na gravidez: B

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Considerando que não foram realizados estudos controlados em mulheres durante a gestação, o **tartarato de brimonidina** deve ser utilizado durante a gravidez apenas se os potenciais benefícios para a mãe justificarem os potenciais riscos para o feto.

Não está esclarecido se o tartarato de brimonidina é excretado no leite humano, porém estudos realizados em animais demonstram que o tartarato de brimonidina é excretado no leite. A decisão de descontinuar a amamentação ou de descontinuar a administração do medicamento deverá considerar a importância do medicamento para a mãe.

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

Pacientes pediátricos

Este medicamento é contraindicado para pacientes pediátricos com idade inferior a 2 anos. A segurança e eficácia do tartarato de brimonidina não foram estabelecidas em crianças menores de 2 anos.

Durante vigilância pós-comercialização, apneia, bradicardia coma, hipotensão, hipotermia, hipotonia, letargia, palidez, depressão respiratória, e sonolência foram reportados em neonatos e crianças que receberam brimonidina devido à glaucoma congênito ou por ingestão acidental.

Crianças com 2 anos de idade ou mais, especialmente aquelas com peso menor ou igual a 20 kg, devem ser tratadas com cautela e monitoradas de perto devido à alta incidência e severidade de sonolência.

Pacientes idosos

Não foram observadas diferenças de eficácia e segurança entre pacientes idosos e de outras faixas etárias. A $C_{máx}$ e meia-vida da brimonidina em adultos foi similar em pacientes idosos (65 anos ou mais) e de outras faixas etárias, indicando que a absorção sistêmica e eliminação não foram significativamente afetadas pela idade.

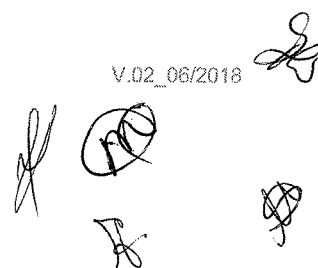
Pacientes com insuficiência renal ou hepática

O tartarato de brimonidina não foi estudado em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Deve-se ter cautela no tratamento destes pacientes.

Pacientes que utilizam lentes de contato

O **tartarato de brimonidina** 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 do **tartarato de brimonidina**.

Pacientes que fazem uso de mais de um medicamento oftálmico



Se mais de um medicamento oftálmico for utilizado, deve-se instilar os medicamentos com pelo menos um intervalo de 5 minutos entre uma instilação e outra.

Interferência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Assim como outros medicamentos, o **tartarato de brimonidina** pode causar fadiga e/ou sonolência, visão borrada ou distúrbios visuais e pode ter potencial para uma diminuição na capacidade de alerta. O paciente deve esperar o desaparecimento destes sintomas antes de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Embora estudos específicos sobre interações medicamentosas ainda não tenham sido conduzidos com tartarato de brimonidina, a possibilidade de um efeito aditivo ou potencializador com fármacos depressores do Sistema Nervoso Central (álcool, barbitúricos, opiáceos, sedativos ou anestésicos) deve ser considerada.

Os alfa-agonistas, como classe, podem reduzir a frequência cardíaca e a pressão arterial. Recomenda-se cautela no seu emprego concomitante com betabloqueadores (oftálmicos e sistêmicos), anti-hipertensivos e/ou glicosídeos cardíacos.

Os antidepressivos tricíclicos podem moderar o efeito hipotensivo da clonidina sistêmica. Não está esclarecido se o uso simultâneo deste tipo de fármaco com tartarato de brimonidina pode apresentar alguma interferência sobre o efeito redutor da pressão intraocular.

Não há dados disponíveis sobre a ação de tartarato de brimonidina, sobre o nível de catecolaminas circulantes.

Entretanto, recomenda-se cautela na sua utilização em pacientes que estejam recebendo antidepressivos tricíclicos que possam afetar o metabolismo e a absorção das aminas circulantes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O **tartarato de brimonidina** deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

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

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

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

Características físicas e organolépticas:

O **tartarato de brimonidina** apresenta-se na forma de solução límpida, de coloração amarela e isenta de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose usual é de 1 gota aplicada no(s) olho(s) afetado(s), três vezes ao dia, com intervalos de aproximadamente 8 horas entre as doses.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Assim como qualquer medicamento, podem ocorrer reações indesejáveis com a aplicação do **tartarato de brimonidina**.

012449

Reação muito comum ($> 1/10$): dor de cabeça, boca seca, fadiga, hiperemia ocular, ardor nos olhos, pontada nos olhos, visão borrada, sensação de corpo estranho nos olhos, foliculose na conjuntiva, reações alérgicas oculares, prurido nos olhos.

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): tontura, alterações do paladar, sintomas no trato respiratório superior, sintomas gastrointestinais, astenia, erosão da córnea, fotofobia, eritema da pálpebra, dor nos olhos, secura dos olhos, lacrimejamento, edema na pálpebra, edema conjuntival, blefarite, irritação nos olhos, clareamento da conjuntiva, visão anormal, papilas conjuntivais, secreção ocular.

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): palpitações, secura no nariz, depressão, reações alérgicas.

Outras reações adversas relatadas após a comercialização do tartarato de brimonidina foram: irite, iridociclite (uveíte anterior), miose, conjuntivite, prurido nas pálpebras, hipersensibilidade, reações na pele (incluindo eritema, edema facial, prurido, *rash* e vasodilatação), palpitações/arritmias (incluindo bradicardia ou taquicardia), depressão, hipotensão, síncope.

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

Em casos de overdose oftálmica, os eventos relatados foram geralmente aqueles já listados como reações adversas. Existem poucas informações relacionadas à ingestão acidental de brimonidina em adultos. O único evento adverso relatado até o momento foi hipotensão. O tratamento para overdose oral inclui tratamento de suporte e sintomático, mantendo-se ventilação.

Sintomas de overdose de brimonidina, como apneia, bradicardia, coma, hipotermia, hipotensão, hipotonia, letargia, palidez, depressão respiratória e sonolência têm sido relatados em recém-nascidos, lactentes e crianças que recebem o tartarato de brimonidina como parte do tratamento médico para glaucoma congênito ou por ingestão acidental.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Registro M.S. nº 1.5423.0144

Farm. Resp.: Ronan Juliano Pires Faleiro - CRF-GO nº 3772

Geolab Indústria Farmacêutica S/A

VP. 1B QD.08-B Módulos 01 a 08

DAIA - Anápolis - GO

Indústria Brasileira

CNPJ: 03.485.572/0001-04

www.geolab.com.br

SAC: 0800 701 6080

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 28/03/2013.



V.02_06/2018

Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número expediente	Assunto	Data do expediente	Número expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/06/13	0516911/13-9	10459 - GÊNÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	27/06/13	0516911/13-9	10459 - GÊNÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	27/06/13	Versão Inicial	VPS	2MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5ML
01/04/14	0244190/14-0	10452 - GÊNÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/04/14	0244190/14-0	10452 - GÊNÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/04/2014	Adequações ortográficas e padronizações da empresa	VPS	2MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5ML
29/06/2018	----	10452 - GÊNÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	----	----	10452 - GÊNÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	---	Dizeres Legais	VPS	2MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5ML

012450

V.02_06/2018

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

012451



TARTARATO DE BRIMONIDINA

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Solução Oftálmica Estétil
1,5mg/mL (0,15%)

V.02_06/2018



MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

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

tartarato de brimonidina

Medicamento genérico, Lei nº 9.787 de 1999.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Solução Oftálmica Estérel 1,5mg/mL (0,15%): Embalagem contendo 1 frasco gotejador com 5mL.

USO OFTÁLMICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução oftálmica contém:

tartarato de brimonidina.....1,5mg

Excipientes: álcool polivinílico, citrato de sódio, hidróxido de sódio, cloreto de benzalcônio, cloreto de sódio e água purificada.

1. INDICAÇÕES

O **tartarato de brimonidina** é indicado no tratamento de pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A pressão intraocular (PIO) elevada é o principal fator de risco para a perda do campo visual no glaucoma. Quanto maior a pressão intraocular, maior a probabilidade de ocorrência de danos ao nervo óptico e de perda de campo visual. O tartarato de brimonidina diminui a pressão intraocular com efeitos mínimos sobre os parâmetros pulmonares e cardiovasculares. Em um estudo de dose-resposta de um mês em pacientes glaucomatosos ou com hipertensão ocular tartarato de brimonidina foi avaliado nas concentrações 0,08%, 0,25% e 0,5% e veículo para a redução da PIO. A média de redução da PIO a partir do valor basal a 12 horas pós-instilação no grupo de 0,2% foi de 4,0 a 5,8 mmHG (15,5% a 22,4%)¹.

Os efeitos cardiovasculares e pulmonares de tartarato de brimonidina 0,2% foram comparados ao timolol 0,5%, betaxolol 0,25% e ao veículo de tartarato de brimonidina 0,2% em um estudo *cross-over* duplo-mascarado em 24 voluntários homens saudáveis².

Nesse estudo de uma dose, não foram observados efeitos sobre a função pulmonar com tartarato de brimonidina 0,2%, suspensão de betaxolol 0,25%, timolol 0,5% ou veículo. A brimonidina, o betaxolol e o veículo não apresentaram efeitos sobre taquicardia por exercício, enquanto o timolol foi associado a uma supressão estatisticamente significativa de frequência cardíaca de recuperação e exercício. Os efeitos cardiovasculares de brimonidina sobre exercício foram limitados a uma ligeira redução da pressão arterial sistólica durante o período de recuperação².

Quando aferida 12 horas após a dosagem em estudos controlados nucleares, a frequência cardíaca média permaneceu relativamente inalterada no valor basal com o tratamento de brimonidina. Foram observadas pequenas reduções clinicamente significativas na frequência cardíaca média em alguns dos exames diurnos^{3,4,5}. Da mesma forma, foram observadas reduções desprezíveis nas pressões arteriais sistólica e diastólica médias quando aferidas 12 horas após a dosagem. Essas alterações não foram associadas a sintomas clínicos^{3,4,5}.

Dois estudos clínicos, de 3 meses (com extensão de 1 ano), duplo-cegos (N=1,147), foram conduzidos para avaliar a segurança, eficácia e aceitabilidade de tartarato de brimonidina 0,15% comparado com o tartarato de brimonidina 0,2% administrados 3 vezes ao dia em pacientes com glaucoma ou hipertensão ocular. A análise de 3 meses indicou que o tartarato de brimonidina 0,15% efetivamente diminui a PIO em pacientes com glaucoma ou com hipertensão ocular (3.1mmHG a 4.7mmHG). Adicionalmente, dados dos estudos completos, 12 meses, indicaram que o tartarato de brimonidina 0,15% continuou a ser comparável ao tartarato de brimonidina 0,2% e efetivamente baixou a PIO. O tartarato de brimonidina 0,15% foi bem tolerado, foi escolhido como mais confortável pela maioria dos pacientes e demonstrou um perfil de segurança superior quando comparado com tartarato de brimonidina 0,2%⁶.

¹Data on file, Allergan, Inc. Derick RJ, Robin AL, et al. Brimonidine tartrate, a one-month dose response study. 1997 Ophthalmology Jan; 104(1):131-136 (Final Clinical Report A342-110-7831).

²Nordlund JR, Pasquale LR, Robin AL, et al. The cardiovascular, pulmonary, and ocular hypotensive effects of 0.2% brimonidine. 1995 Arch Ophthalmol Jan;113(1):77-83. (Final Clinical Report A342-115-8042).

³Schuman, JS, Horowitz B, et al. A 1-year study of brimonidine twice daily in glaucoma and ocular hypertension. Arch Ophthalmol 1997;115:847-852 (Final Clinical Report A342-103-7831)

⁴Data on file, Allergan, Inc. Final report of study A342-104-7831: The long-term safety and ocular-hypotensive efficacy of brimonidine tartrate 0.2% in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Dated March 1996.

⁵Data on file, Allergan Inc. Final Report of Study A342-119-7831. A comparison of the safety and efficacy of twice-daily vs. three-times daily administration of brimonidine 0.2% in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension.

⁶Data on file, Allergan, Inc. Final report of studies 190342-007 and 190342-008: A multicenter, double-masked, randomized, parallel, 3-month study (with an extension to 1 year) of the safety, efficacy, and acceptability of 0.15% and 0.2% Brimonidine-Purite® compared with 0.2% Brimonidine administered 3-times-daily in subjects with glaucoma or ocular hypertension.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Princípio ativo

O tartarato de brimonidina é um potente agonista adrenérgico seletivo alfa-2. O nome químico do tartarato de brimonidina é L-tartarato de 5-bromo-6-(2-imidazolidinilideneamino) quinoxalina. É um pó de coloração amarelo-pálido. Em solução, apresenta tonalidade amarelo esverdeada. O peso molecular é 442,24, sendo solúvel tanto em água (1,5mg/mL) quanto no veículo (3,0mg/mL). A fórmula molecular é C₁₁H₁₀BrN₅.C₄H₆O₆.

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação: A brimonidina é um agonista alfa-adrenérgico. O pico do efeito hipotensivo ocular é observado duas horas após seu uso. Estudos fluorofotométricos em animais e humanos indicam que a brimonidina tem duplo mecanismo de ação, agindo através da redução da produção do humor aquoso e do aumento da drenagem pela via do fluxo uveoscleral.

Farmacocinética

A concentração plasmática máxima é atingida num período de 0,5 a 2,5 horas após a administração ocular e declina com uma meia-vida sistêmica de aproximadamente 2 horas. Em humanos, o metabolismo sistêmico da brimonidina é amplo, ocorrendo fundamentalmente a nível hepático. A excreção urinária é a principal via de eliminação deste fármaco e seus metabólitos. Aproximadamente 87% de uma dose oral radioativa foi eliminada no espaço de 120 horas após sua administração, sendo que 74% desta dose foi encontrada na urina.

Estudos clínicos

A pressão intraocular elevada é o principal fator de risco para a perda do campo visual em quadros de glaucoma. Quanto maior a pressão intraocular, maior a probabilidade de ocorrência de danos ao nervo óptico e de perda de campo visual. O tartarato de brimonidina diminui a pressão intraocular com efeitos mínimos sobre os parâmetros pulmonares e cardiovasculares. Foram realizados dois estudos clínicos para avaliar a segurança, eficácia e aceitação do tartarato de brimonidina 0,15% solução oftálmica, em comparação com o tartarato de brimonidina 0,2% administrado três vezes ao dia em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular. Os resultados mostraram que o tartarato de brimonidina 0,15% é comparável ao tartarato de brimonidina 0,2% em relação ao efeito redutor sobre a pressão intraocular, e, realmente reduz a PIO em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular em aproximadamente 2 - 5 mmHg.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O **tartarato de brimonidina** é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade anteriormente demonstrada a qualquer um dos componentes da formulação. É contraindicado também para pacientes que estejam tomando medicamentos inibidores da monoaminoxidase (IMAO) como, por exemplo, certos antidepressivos (iproniazida, asocarboxazida, nialamida, fenelzina, tranilcipromina e seleginina).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Embora tartarato de brimonidina 0,2% tenha apresentado efeito mínimo sobre a pressão sanguínea e frequência cardíaca em estudos clínicos, o **tartarato de brimonidina** deve ser usado com cautela em pessoas com doenças cardiovasculares graves. O **tartarato de brimonidina** também deve ser usado com cautela em pessoas com depressão, insuficiência cerebral ou coronária, fenômeno de Raynaud's, hipotensão ortostática ou tromboangeíte obliterante, entre outras.

Gravidez e Lactação

Categoria de risco na gravidez: B

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Considerando que não foram realizados estudos controlados em mulheres durante a gestação, o **tartarato de brimonidina** deve ser utilizado durante a gravidez apenas se os potenciais benefícios para a mãe justificarem os potenciais riscos para o feto.

Não está esclarecido se o tartarato de brimonidina é excretado no leite humano, porém estudos realizados em animais demonstram que o tartarato de brimonidina é excretado no leite. A decisão de descontinuar a amamentação ou de descontinuar a administração do medicamento deverá considerar a importância do medicamento para a mãe.

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

Pacientes pediátricos

V.02_06/2018

A segurança e eficácia em crianças não foram estabelecidas. Durante vigilância pós-comercialização, apneia, bradicardia, coma, hipotensão, hipotermia, hipotonia, letargia, palidez, depressão respiratória e sonolência foram reportados em neonatos e crianças que receberam brimonidina 0,2% devido à glaucoma congênito ou por ingestão acidental.

Pacientes idosos

Não foram observadas diferenças de eficácia e segurança entre pacientes idosos e de outras faixas etárias. A $C_{m\acute{a}x}$ e meia-vida da brimonidina em adultos foi similar em pacientes idosos (65 anos ou mais) e de outras faixas etárias, indicando que a absorção sistêmica e eliminação não foi significativamente afetada pela idade.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática

O tartarato de brimonidina não foi estudado em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Deve-se ter cautela no tratamento destes pacientes.

Carcinogênese, mutagênese, alterações da fertilidade

Não foi demonstrado qualquer efeito carcinogênico em estudos realizados com camundongos e ratos, durante 21 meses e 24 meses respectivamente, empregando-se doses orais de 2,5mg/kg/dia (como base livre) em camundongos e 1,0 mg/kg/dia em ratos respectivamente, [168 e 230 vezes ou 106 e 145 vezes respectivamente, a concentração plasmática da droga estimada em humanos tratados com uma gota tartarato de brimonidina em ambos os olhos 3 vezes ao dia].

O tartarato de brimonidina não apresentou efeitos mutagênicos ou citogênicos em uma série de estudos *in vivo* e *in vitro*, incluindo-se Teste de Ames, ensaio mediador-hospedeiro, ensaio de aberração cromossômica em células ovarianas de hamster chineses, estudos citogenéticos em camundongos e ensaio letal-dominante.

Não foi demonstrado qualquer efeito adverso em estudos de reprodução e fertilidade realizados com ratos machos e fêmeas empregando-se doses orais de aproximadamente 477 vezes a dose máxima recomendada em humanos tratados com o tartarato de brimonidina.

Pacientes que fazem uso de mais de um medicamento oftálmico

Se mais de um medicamento oftálmico for utilizado, deve-se instilar os medicamentos com pelo menos um intervalo de 5 minutos entre uma instilação e outra.

Interferência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Recomenda-se cautela na operação de máquinas e ao dirigir veículos, pois o medicamento pode causar cansaço e/ou sonolência em algumas pessoas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Embora estudos específicos sobre interações medicamentosas ainda não tenham sido conduzidos com tartarato de brimonidina, a possibilidade de um efeito aditivo ou potencializador com fármacos depressores do Sistema Nervoso Central (álcool, barbitúricos, opiáceos, sedativos ou anestésicos) deve ser considerada.

Os alfa-agonistas, como classe, podem reduzir a frequência cardíaca e a pressão arterial. Recomenda-se cautela no seu emprego concomitante com betabloqueadores (oftálmicos e sistêmicos), anti-hipertensivos e/ou glicosídeos cardíacos.

Os antidepressivos tricíclicos podem moderar o efeito hipotensivo da clonidina sistêmica. Não está esclarecido se o uso simultâneo deste tipo de fármaco com o tartarato de brimonidina pode apresentar alguma interferência sobre o efeito redutor da pressão intraocular.

V.02_06/2018

012456



Não há dados disponíveis sobre a ação de tartarato de brimonidina, sobre o nível de catecolaminas circulantes. Entretanto, recomenda-se cautela na sua utilização em pacientes que estejam recebendo antidepressivos tricíclicos que possam afetar o metabolismo e a absorção das aminas circulantes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O tartarato de brimonidina deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

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

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

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

Características físicas e organolépticas:

O tartarato de brimonidina apresenta-se na forma de solução límpida, de coloração amarela e isenta de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose usual é de 1 gota aplicada no(s) olho(s) afetado(s), duas ou três vezes ao dia, com intervalos de aproximadamente 8 ou 12 horas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10): hiperemia conjuntival.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): dor de cabeça, rinite, secura da boca, astenia, sensação de ardor nos olhos, sensação de pontada nos olhos, sensação de corpo estranho nos olhos, folículos conjuntivais, prurido nos olhos, conjuntivite alérgica, fotofobia, eritema nas pálpebras, dor nos olhos, olhos secos, edema das pálpebras, edema conjuntival, blefarite, irritação nos olhos, secreção nos olhos, distúrbios visuais, epífora, piora na acuidade visual, conjuntivite folicular, ceratite puntacta superficial.

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

Em casos de overdose oftálmica, os eventos relatados foram geralmente aqueles já listados como reações adversas. Existem poucas informações relacionadas à ingestão acidental de brimonidina em adultos. O único evento adverso relatado até o momento foi hipotensão. O tratamento para overdose oral inclui terapia sintomática e de suporte, mantendo-se ventilação.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



V.02_06/2018



012457



Registro M.S. nº 1.5423.0144

Farm. Resp.: Ronan Juliano Pires Faleiro - CRF-GO nº 3772

Geolab Indústria Farmacêutica S/A

VP. 1B QD.08-B Módulos 01 a 08

DAIA - Anápolis - GO

Indústria Brasileira

CNPJ: 03.485.572/0001-04

www.geolab.com.br

SAC: 0800 701 6080

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 28/03/2013.



Jo

V.02_06/2018



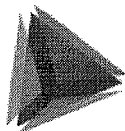
Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número expediente	Assunto	Data do expediente	Número expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/06/13	0516911/13-9	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula -- RDC 60/12	27/06/13	0516911/13-9	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula -- RDC 60/12	27/06/13	Versão Inicial	VPS	1,5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5ML
01/04/14	0244190/14-0	10452 -- GENÉRICO -- Notificação de Alteração de Texto de Bula -- RDC 60/12	01/04/14	0244190/14-0	10452 -- GENÉRICO -- Notificação de Alteração de Texto de Bula -- RDC 60/12	01/04/2014	Adequações ortográficas e padronizações da empresa	VPS	1,5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5ML
29/06/2018	---	10452 -- GENÉRICO -- Notificação de Alteração de Texto de Bula -- RDC 60/12	---	---	10452 -- GENÉRICO -- Notificação de Alteração de Texto de Bula -- RDC 60/12	---	Dizeres Legais	VPS	1,5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5ML

012458

[Handwritten signatures and initials]



TCEPR
TRIBUNAL DE CONTAS DO ESTADO DO PARANÁ

012459

Consulta de Impedidos de Licitar

Pesquisa Impedidos de Licitar

Fornecedor	
Tipo documento	CNPJ
Número documento	00656468000139
Nome	SOMA/PR COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA
Período publicação : de	até
Data de Início Impedimento: de	até
Data de Fim Impedimento: de	até

Pesquisar

NENHUM ITEM ENCONTRADO PARA O CNPJ: 00656468000139!

012460



Correios AR MP

SEDEX

FC092898 PESO (kg)

DY/90014426 0 BR

SEDEX - AR

Destinatário:

AO
 CONIMS – Consórcio Intermunicipal de Saúde
 Rua Afonso Pena, 1902 – Bairro Anchieta.
 CEP 85501-530



Pato Branco/PR

Setor de Licitação, Contratos
 Pregão Eletrônico 033/2018

27/11
 ± 14

Soma Pr Comércio de Produtos Hospitalares Ltda Rua Anita Ribas, 410 – Curitiba –Pr Cep:

(MO) [Handwritten marks]

Detalhe do Produto: CUTENOX					
Nome da Empresa Detentora do Registro	MYLAN LABORATORIOS LTDA	CNPJ	11.643.096/0001-22	Autorização	1.08.830-7
Processo	25351.001747/2017-06	Categoria Regulatória		Data do registro	05/06/2017
Nome Comercial	CUTENOX	Registro	188300021	Vencimento do Registro	07/2022
Princípio Ativo	ENOXAPARINA SÓDICA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTITROMBOTICO			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

012461
48

Expandir Todas

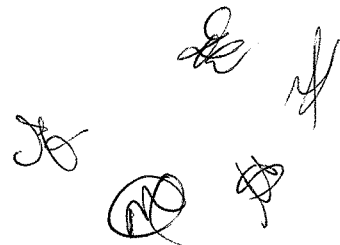
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	20 MG SOL INJ CT 10 SER VD INC PREENCHIDA X 0,2 ML 01 ATIVA	1883000210012	SOLUÇÃO INJETAVEL	05/06/2017	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	40 MG SOL INJ CT 10 SER VD INC PREENCHIDA X 0,4 ML 01 ATIVA	1883000210020	SOLUÇÃO INJETAVEL	05/06/2017	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	60 MG SOL INJ CT 2 SER VD INC PREENCHIDA X 0,6 ML 01 ATIVA	1883000210039	SOLUÇÃO INJETAVEL	05/06/2017	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	80 MG SOL INJ CT 2 SER VD INC PREENCHIDA X 0,8 ML 01 ATIVA	1883000210047	SOLUÇÃO INJETAVEL	05/06/2017	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	20 MG SOL INJ CT 10	1883000210055	SOLUÇÃO INJETAVEL	05/06/2017	24meses

SER VD INC PREENCHIDA X 0,2 ML + SIST SEGURANÇA ATIVA					
012462 <i>[Handwritten Signature]</i>					
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	40 MG SOL INJ CT 10 SER VD INC PREENCHIDA X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA ATIVA	1883000210063	SOLUÇÃO INJETAVEL	05/06/2017	24meses
Princípio Ativo	ENOXAPARINA SÓDICA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - SERINGA DE VIDRO TRANSPARENTE PREENCHIDA Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> GLAND PHARMA LIMITED - - ÍNDIA 				
Via de Administração	SUBCUTANEA				
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	60 MG SOL INJ CT 2 SER VD INC PREENCHIDA X 0,6 ML + SIST SEGURANÇA ATIVA	1883000210071	SOLUÇÃO INJETAVEL	05/06/2017	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	80 MG SOL INJ CT 2 SER VD INC PREENCHIDA X 0,8 ML + SIST SEGURANÇA ATIVA	1883000210081	SOLUÇÃO INJETAVEL	05/06/2017	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	20 MG SOL INJ CT 02	1883000210098	SOLUÇÃO INJETAVEL	05/06/2017	24meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	20 MG SOL INJ CT 02 SER VD INC X 0,2 ML + SIST SEGURANÇA ATIVA	1883000210101	SOLUÇÃO INJETAVEL	05/06/2017	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	40 MG SOL INJ CT 02 SER VD INC PREENC X 0,4 ML ATIVA	1883000210111	SOLUÇÃO INJETAVEL	05/06/2017	24meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	40 MG SOL INJ CT 02 SER VD INC X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA ATIVA	1883000210128	SOLUÇÃO INJETAVEL	05/06/2017	24meses

Vóltar

012463



012464

Handwritten signature

Cutenox[®]

(enoxaparina sódica)

Mylan Laboratórios Ltda.

Solução injetável

20 mg, 40 mg, 60 mg ou 80 mg

Handwritten signatures and initials

Cutenox[®]

enoxaparina sódica

012465

[Handwritten signature]

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÕES E FORMA FARMACÊUTICA

Cutenox é uma solução injetável apresentada em seringas preenchidas com ou sem sistema de segurança nas seguintes dosagens:

- 20 mg - caixas com 02 seringas contendo 0,2 mL cada uma.
- 20 mg - caixas com 10 seringas contendo 0,2 mL cada uma.
- 40 mg - caixas com 02 seringas contendo 0,4 mL cada uma.
- 40 mg - caixas com 10 seringas contendo 0,4 mL cada uma.
- 60 mg - caixas com 02 seringas contendo 0,6 mL cada uma.
- 80 mg - caixas com 02 seringas contendo 0,8 mL cada uma.

USO SUBCUTÂNEO OU INTRAVENOSO USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

- CUTENOX[®] 20 mg: Cada seringa contém 20 mg de enoxaparina sódica e veículo (água para injetáveis) qsp 0,2 mL.
- CUTENOX[®] 40 mg: Cada seringa contém 40 mg de enoxaparina sódica e veículo (água para injetáveis) qsp 0,4 mL.
- CUTENOX[®] 60 mg: Cada seringa contém 60 mg de enoxaparina sódica e veículo (água para injetáveis) qsp 0,6 mL.
- CUTENOX[®] 80 mg: Cada seringa contém 80 mg de enoxaparina sódica e veículo (água para injetáveis) qsp 0,8 mL.

II. INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

CUTENOX[®] é um medicamento que previne ou trata as doenças tromboembólicas, isto é, doenças em que o sangue coagula dentro das veias ou artérias, quando deveria manter-se fluido.

Situações como hospitalização prolongada ou diminuição da atividade física, associadas a fatores de risco, podem facilitar episódios de trombose venosa em membros inferiores ou de tromboembolia pulmonar.

Além disso, a trombose secundária aos eventos decorrentes de síndromes coronarianas agudas, isto é, angina instável ou alguns tipos de infarto agudo do miocárdio, podem ser minimizados pelo uso de enoxaparina.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A enoxaparina sódica atua na prevenção da formação de coágulos no sangue.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

CUTENOX[®] não deve ser usado em pacientes alérgicos à enoxaparina, heparina e seus derivados. Assim como em casos de hemorragia ativa de grande porte e condições com alto risco de hemorragia incontrolável, incluindo acidente vascular cerebral hemorrágico recente.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

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

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

Recomenda-se cuidado na utilização de CUTENOX[®] em pacientes com insuficiência hepática (no fígado), alterações da coagulação, história de úlcera péptica (estômago), acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico recente, hipertensão arterial grave sem tratamento (pressão alta), retinopatia diabética (visão dificultada causada por diabetes) e cirurgia recente no cérebro ou nos olhos.


Não é recomendada a utilização de CUTENOX[®] com medicamentos que afetam a hemostase (equilíbrio sanguíneo), tais como:

- Salicilatos sistêmicos, ácido acetilsalicílico e outros AINES (anti-inflamatórios não esteroidais), incluindo o ceterolaco;
- Dextran 40, ticlopidina e clopidogrel;

[Handwritten signatures and initials]

- Glicocorticoides sistêmicos;
- Agentes trombolíticos e anticoagulantes;
- Outros agentes antiplaquetários, incluindo os antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa.

Em casos de indicação do uso de qualquer uma destas associações, deve-se utilizar CUTENOX® sob monitoramento clínico e laboratorial apropriados.

012466 

Informe ao médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

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

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

CUTENOX® deve ser conservado dentro da embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C) e protegido da luz.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação. Não utilize CUTENOX® caso haja sinais de violação da embalagem externa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento, CUTENOX® apresenta-se como uma solução límpida que pode variar de incolor a levemente amarelada.

Não use medicamento com prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

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

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

CUTENOX® só deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa, nunca por via intramuscular.

Antes de administrar CUTENOX® confira a embalagem com a prescrição.

A seringa já está pronta para uso. Observe que existe uma pequena bolha de gás dentro da seringa. Este gás é inerte e não se deve retirar esta bolha de gás da seringa.

CUTENOX® deverá ser administrado, de preferência, com o paciente deitado. O local ideal para a injeção subcutânea é no tecido celular subcutâneo do abdômen, alternando-se, a cada aplicação, o lado direito com o esquerdo.

Preparo do local da injeção: deve-se proceder a limpeza do local de aplicação com algodão hidrófilo ou gaze embebidos em antisséptico (álcool 70%, por exemplo). A injeção subcutânea consiste na introdução da agulha verticalmente em todo o seu comprimento, na espessura de uma prega cutânea feita entre os dedos polegar e indicador.

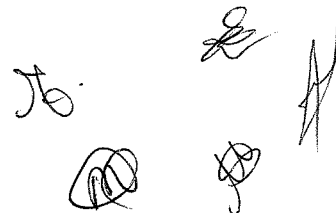
Técnica de injeção subcutânea

Seringas sem Sistema de Segurança

1. Injetar lentamente o conteúdo da seringa.
2. Mantenha a prega cutânea até o final da injeção.
3. Ao final, faça discreta compressão sem massagear.
4. Após o uso, qualquer produto remanescente na seringa deverá ser descartado.

Seringas com Sistema de Segurança

1. Injetar lentamente o conteúdo da seringa.
2. Mantenha a prega cutânea até o término da aplicação, ao final faça discreta compressão sem massagear.
3. Após a administração da solução e remoção da seringa do local de injeção, mantenha o dedo sobre o êmbolo, empurrando-o com firmeza para que seja ativado o sistema de segurança. Sempre que o conteúdo da seringa não for totalmente utilizado este procedimento deve ser realizado com cuidado, evitando que alguém seja atingido pela solução remanescente.
4. A capa protetora automaticamente cobrirá a agulha e um "clique" será ouvido para confirmar a ativação do sistema de segurança. Em seguida, descarte a seringa de forma adequada.



O sistema de segurança só pode ser ativado quando a seringa for esvaziada, sua ativação deve ser feita somente após retirar a agulha da pele. Não substitua a proteção da agulha após a injeção.

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

012467

POSOLOGIA

- Profilaxia da trombose venosa profunda e recidivas e na profilaxia do tromboembolismo pulmonar:

Administração por via subcutânea:

Pacientes cirúrgicos: em pacientes que apresentam risco moderado, a profilaxia do tromboembolismo é obtida com injeção única diária de CUTENOX® 20 mg (0,2 mL – correspondendo a 2.000 U.I. anti-Xa). A primeira injeção deverá ser efetuada, em média, duas horas antes da intervenção cirúrgica exceto em anestesia por bloqueio espinal, quando se recomenda o início da profilaxia 2 horas após a retirada do cateter.

Em pacientes com alto risco de tromboembolismo, em particular em pacientes cirúrgicos, a profilaxia do tromboembolismo é obtida com injeção única diária de CUTENOX® 40 mg (0,4 mL – correspondendo a 4.000 U.I. anti-Xa). A primeira injeção deve ser aplicada 12 horas antes da intervenção. Em caso de anestesia espinal/peridural, a punção só deve ser realizada 10 – 12 horas após a administração de CUTENOX®. Caso se opte por iniciar a profilaxia após intervenção, a primeira dose de CUTENOX® deve ser administrada 2 horas após a remoção do cateter.

A duração do tratamento depende da persistência do risco tromboembólico, em geral, até a recuperação completa da capacidade de locomoção do paciente (em média, 7 a 10 dias após a intervenção). A administração única diária de CUTENOX® 40 mg por mais 3 semanas além da profilaxia inicial (em geral, após a alta hospitalar), comprovou eficácia em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica.

Pacientes clínicos: a dose recomendada para pacientes clínicos é de 40 mg de enoxaparina sódica, uma vez ao dia, administrada por via subcutânea. A duração do tratamento deve ser de, no mínimo, 6 dias, devendo ser continuado até a recuperação da capacidade de locomoção total do paciente, por um período máximo de 14 dias.

- Prevenção da coagulação do circuito extracorpóreo durante a hemodiálise:

Administração por via intravenosa.

A dose recomendada é de 1 mg/Kg de CUTENOX® injetada na linha arterial do circuito, no início da sessão de hemodiálise. O efeito desta dose geralmente é suficiente para uma sessão com duração de 4 horas. No caso de aparecimento de anéis de fibrina ou de uma sessão mais longa que o normal, deve-se administrar dose complementar de 0,5 a 1,0 mg/Kg de CUTENOX®. Em pacientes sob risco hemorrágico, a dose deve ser reduzida para 0,5 mg/Kg quando o acesso vascular for duplo ou 0,75 mg/Kg quando o acesso vascular for simples.

- Tratamento da trombose venosa profunda

A posologia de CUTENOX® recomendada para o tratamento da trombose venosa profunda é de 1,5 mg/kg, uma vez ao dia ou 1 mg/kg, duas vezes ao dia, administrada por via subcutânea. Para pacientes com tromboembolismo complicado, recomenda-se a dose de 1mg/kg, duas vezes ao dia.

A enoxaparina sódica é geralmente prescrita por um período médio de 10 dias.

A terapia anticoagulante oral deve ser iniciada quando apropriado e o tratamento com CUTENOX® deve ser mantido até o início do efeito terapêutico do anticoagulante oral, medido através do tempo de protrombina ou do RNI (2 a 3).

- Tratamento da angina instável e infarto do miocárdio sem onda Q

A posologia de CUTENOX® recomendada é de 1 mg/kg a cada 12 horas, por via subcutânea, administrada concomitantemente com ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg, uma vez ao dia). Nestes pacientes, o tratamento com CUTENOX® deve ser prescrito por no mínimo 2 dias, e mantido até estabilização clínica. A duração normal do tratamento é de 2 a 8 dias.

Populações especiais

Idosos: não é necessário realizar ajuste posológico em idosos tratados com doses diárias de até 60 mg. Devido à ausência de dados farmacocinéticos com doses maiores, a enoxaparina sódica deve ser utilizada com cautela neste grupo de pacientes.

Crianças: a segurança e eficácia da enoxaparina sódica em crianças ainda não foram estabelecidas.

Insuficiência renal: não é necessário realizar ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal tratados com doses diárias de até 60 mg. Devido à ausência de dados farmacocinéticos com doses maiores, a enoxaparina sódica deve ser utilizada com cautela neste grupo de pacientes.

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

Insuficiência hepática: devido à ausência de estudos clínicos, recomenda-se cautela em pacientes com insuficiência hepática.

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

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

012468

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

REAÇÕES DESAGRADÁVEIS: informe ao médico o aparecimento de reações desagradáveis. Podem ocorrer reações locais incluindo dor, hematomas (acúmulo de sangue nos tecidos logo abaixo da pele, causando uma mancha arroxeadada) e irritação local leve após a administração subcutânea de enoxaparina sódica. Raramente observa-se no local de aplicação da enoxaparina sódica a presença de nódulos endurecidos, que desaparecem após alguns dias e não devem ser motivo de interrupção do tratamento. Foram relatados casos excepcionais de necrose (morte de tecidos) subcutânea no local de administração de heparina e heparinas de baixo peso molecular.

Reações alérgicas cutâneas consistindo em erupções bolhosas ou sistêmicas incluindo reações anafilactóides (reação alérgica grave e potencialmente fatal). Em alguns casos, pode ser necessária a interrupção do tratamento.

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

Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

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

A superdosagem acidental após a administração intravenosa, extracorporeal ou subcutânea de CUTENOX® pode causar complicações hemorrágicas.

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

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

III. DIZERES LEGAIS

Registro MS - 1.8830.0021

Farmacêutico Responsável: Marcia Yoshie Hacimoto

CRF- RJ nº 13.349

Fabricado por: **Gland Pharma Limited**

Hyderabad – 500 043, ÍNDIA.

Mfg. Lic. Nº.103/AP/RR/97/F/R

Importado por: **Mylan Laboratórios Ltda.**

Estrada Dr. Lourival Martins Beda, 1118.

Donana - Campos dos Goytacazes – RJ

CEP: 28110-000

CNPJ: 11.643.096/0001-22

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Histórico de Alteração de Bula

Cutenox® (enoxaparina sódica)

Dados da submissão eletrônica		Dados da petição/notificação que altera a bula			Dados das alterações de bulas				
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VP S)	Apresentações relacionadas
13/12/2017	NA	10456 – PROD. BIOLÓGICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	III – Dizeres Legais Alteração no endereço do fabricante: remoção de detalhamentos não mandatórios	VP/VPS	Solução injetável 20 mg/40 mg/ 60 mg e 80 mg
06/06/2017	NA	10456 – PROD. BIOLÓGICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	III – Dizeres Legais Alteração das informações referentes ao detentor de registro em decorrência do deferimento da Titularidade para a empresa Mylan.	VP/VPS	Solução injetável 20 mg/40 mg/ 60 mg e 80 mg
21/10/2015	0928079/15-1	10456 – PROD. BIOLÓGICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Apresentação e Forma Farmacêutica Submetido por: Instituto Biochimico	VP/VPS	Solução injetável 20 mg/40 mg/ 60 mg e 80 mg

012469

21/10/2013	0885504/13-8	10463 - PROD. BIOLÓGICO - Inclusã o Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA	Inclusão inicial de texto de bula Submetido por: Instituto Biochimico	VP/VPS	Solução injetável 20 mg/40 mg/ 60 mg e 80 mg
------------	--------------	---	----	----	----	----	----	--	--------	--

012473

[Handwritten signature]

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]



[Handwritten signature]



REGISTRO





Detalhe do Produto: BROMETO DE IPRATRÓPIO					
Nome da Empresa Detentora do Registro	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A	CNPJ	17.159.229/0001-76	Autorização	1.00.370-7
Processo	25351.126136/2005-11	Categoria Regulatória		Data do registro	25/07/2005
Nome Comercial	BROMETO DE IPRATRÓPIO	Registro	103700466	Vencimento do Registro	07/2020
Princípio Ativo	BROMETO DE IPRATRÓPIO			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	BRONCODILATADORES			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

012472
JF

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	0,25 MG/ML SOL INAL CT FR VD AMB GOT X 20 ML <small>ATIVA</small>	1037004660018	SOLUÇÃO PARA INALAÇÃO	25/07/2005	24meses
2	0,25 MG/ML SOL INAL CX 100 FR VD AMB GOT X 20 ML (EMB HOSP) <small>ATIVA</small>	1037004660026	SOLUÇÃO PARA INALAÇÃO	25/07/2005	24meses
Princípio Ativo	BROMETO DE IPRATRÓPIO				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO VIDRO AMBAR CONTA-GOTAS Secundária - CAIXA DE PAPELÃO 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A - 17.159.229/0001-76 - ANÁPOLIS - GO - BRASIL 				
Via de Administração	INALANTES				
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	Hospitalar Institucional				
Apresentação	Não				

JF
ES
JF

fracionada

- 012473
SP

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	0,25 MG/ML SOL INAL CX 200 FR VD AMB GOT X 20 ML(EMB HOSP) ATIVA	1037004660034	SOLUÇÃO PARA INALAÇÃO	25/07/2005	24meses
4	0,25 MG/ML SOL INAL CT FR GOT PLAS OPC BRANCO X 20 ML ATIVA	1037004660042	SOLUÇÃO PARA INALAÇÃO	25/07/2005	24meses
5	0,25 MG/ML SOL INAL CX 100 FR GOT PLAS OPC BRANCO X 20 ML (EMB HOSP) ATIVA	1037004660050	SOLUÇÃO PARA INALAÇÃO	25/07/2005	24meses
6	0,25 MG/ML SOL INAL CX 200 FR GOT PLAS OPC BRANCO X 20 ML(EMB HOSP) ATIVA	1037004660069	SOLUÇÃO PARA INALAÇÃO	25/07/2005	24meses

Voltar

SP
SP
SP
SP

BULA

Handwritten initials and signatures in the bottom right corner.

012475



brometo de ipratrópio

Solução para inalação 0,25mg/mL

Handwritten signatures and initials in the bottom right corner, including a large signature and several smaller initials.

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES AO PACIENTE

brometo de ipratrópio

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Solução para inalação 0,25mg/mL

Embalagens contendo 01 e 100 frascos com 20mL.

USO INALATÓRIO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL (20 gotas) da solução para inalação contém:

brometo de ipratrópio (equivalente a 0,20mg de ipratrópio).....0,25mg

Veículo q.s.p.....1mL

Excipientes: cloreto de benzalcônio, edetato dissódico, cloreto de sódio, ácido clorídrico e água de osmose reversa.

Cada gota equivale à 0,0125mg de brometo de ipratrópio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é indicado para o tratamento de manutenção do broncoespasmo (falta de ar repentina) associado à Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), que inclui bronquite crônica (inflamação dos canais das vias respiratórias) e enfisema (doença pulmonar crônica que destrói a estrutura dos pulmões e geralmente afeta pessoas que fumam há muito tempo).

Você pode usar o brometo de ipratrópio solução para nebulização junto com medicamentos como fenoterol no tratamento do broncoespasmo agudo (falta de ar repentina) relacionado com a asma e a DPOC, incluindo bronquite crônica.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O brometo de ipratrópio atua como broncodilatador (dilata os canais das vias respiratórias, facilitando e aumentando a passagem de ar). O efeito inicia-se em poucos minutos após a inalação, mais comumente entre 3 e 30 minutos, e dura, em média, de 5 a 6 horas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve usar este medicamento se tiver alergia a atropina ou seus derivados (tais como o brometo de ipratrópio), ou a qualquer dos componentes da fórmula.

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

Podem acontecer reações alérgicas (hipersensibilidade) após a inalação de ipratrópio, como urticária (elevação avermelhada na pele com coceira), inchaço da boca, lábios, língua e garganta,

erupção da pele (manchas vermelhas na pele com descamação e coceira) e falta de ar e reação alérgica grave (anafilaxia).

Tal como acontece com outros medicamentos inalatórios, brometo de ipratrópio pode causar uma reação chamada broncoespasmo paradoxal que causa contração das vias respiratórias, levando à falta de ar repentina, e pode ser fatal. Se isso ocorrer, seu médico avaliará a descontinuação de brometo de ipratrópio e substituição por uma terapia alternativa.

Se você tiver predisposição a glaucoma de ângulo fechado (aumento da pressão dentro dos olhos), deve ter cautela no uso de brometo de ipratrópio. Você deve seguir cuidadosamente as instruções de uso de brometo de ipratrópio solução para nebulização.

Podem ocorrer complicações oculares quando o conteúdo de medicamentos contendo brometo de ipratrópio atingir por engano os olhos.

Dor ou desconforto nos olhos, visão embaçada, visão de imagens coloridas ou halos em associação com olhos vermelhos e edema de córnea, podem ser sinais de glaucoma de ângulo fechado. Caso apareça qualquer um desses sintomas, procurar um médico oftalmologista imediatamente.

Deve-se tomar cuidado para não expor os olhos à solução para nebulização. Recomenda-se que a solução nebulizada seja administrada através de um bocal. Se este não estiver disponível e for utilizada uma máscara para nebulização, esta deve se ajustar apropriadamente. Caso você tenha predisposição a glaucoma, deve proteger os olhos ao inalar o medicamento.

O brometo de ipratrópio deve ser usado com cuidado se você tiver doenças do trato urinário como obstrução do colo da bexiga ou aumento da próstata.

Se você tiver fibrose cística (doença que impede o funcionamento normal do intestino, devido à obstrução do pâncreas), pode estar mais sujeito a problemas com o funcionamento do intestino com o uso de brometo de ipratrópio.

O brometo de ipratrópio solução para nebulização contém o conservante cloreto de benzalcônio e o estabilizante edetato dissódico di-hidratado que, quando inalados, podem causar broncoconstrição (diminuição dos canais de passagem do ar) em alguns pacientes sensíveis com hiper-reatividade das vias respiratórias.

Durante o tratamento com brometo de ipratrópio podem ocorrer efeitos indesejáveis como tonturas, dificuldade para adaptar a vista para ver de perto/longe, dilatação da pupila e visão embaçada. Portanto, recomenda-se cautela ao dirigir automóveis ou operar máquinas.

Fertilidade, Gravidez e Amamentação

Gravidez

A segurança do uso de ipratrópio durante a gravidez não está estabelecida. O médico deverá avaliar os benefícios esperados com o uso do produto com os possíveis riscos para o bebê.

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

Amamentação

Não se sabe se ipratrópio é excretado no leite materno. Portanto ipratrópio deve ser administrado com cuidado a mulheres que estejam amamentando.

Fertilidade

Não há dados clínicos disponíveis para o brometo de ipratrópio sobre a fertilidade. Estudos em animais realizados com brometo de ipratrópio não mostraram nenhum efeito adverso na fertilidade.

Interações Medicamentosas

Jo
E
M
D

Não é recomendada a administração de brometo de ipratrópio em combinação com outro medicamento anticolinérgico (como atropina) por muito tempo.

Medicamentos beta-adrenérgicos (como fenoterol, salbutamol, isoxsuprina, piperidolato e terbutalina) e derivados de xantina (como aminofilina e bamifilina) podem aumentar o efeito dilatador sobre os brônquios causado por ipratrópio.

O risco de glaucoma agudo em pacientes com antecedentes de glaucoma de ângulo fechado pode aumentar com administração de ipratrópio solução para nebulização junto com outros produtos para dilatação dos brônquios (como fenoterol, salbutamol, salmeterol).

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

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

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

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

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

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

Características do medicamento: Solução límpida, inodora, incolor que pode formar espuma e/ou bolhas após agitação.

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Antes de usar o medicamento, leia as instruções a seguir, confirme a dose a ser administrada e o nome do medicamento no frasco. O brometo de ipratrópio solução (gotas) deve ser administrado por inalação, após diluição.

Modo de usar

As instruções de uso devem ser cuidadosamente lidas para garantir o uso correto do medicamento.

O frasco de brometo de ipratrópio 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.

Dilua a dose recomendada em solução fisiológica até um volume final de 3-4mL. A solução deve ser nebulizada e inalada até ser totalmente consumida. Para isso, use aparelhos de nebulização disponíveis no mercado. Em casos em que há oxigênio instalado, pode ser usado um fluxo de 6 a 8 litros/minuto, ou a critério médico. A solução sempre deve ser diluída antes de cada utilização e a quantidade restante deve ser descartada. A dose pode depender do modo de inalação e da qualidade do nebulizador, e a duração da inalação pode ser controlada com o volume da diluição. Não misture o brometo de ipratrópio solução para nebulização com cromoglicato dissódico no mesmo nebulizador.

Posologia

Você deve seguir a dose receitada pelo seu médico, não ultrapassando a dose diária recomendada.

Tratamento de manutenção

-**Adultos** (inclusive idosos e adolescentes acima de 12 anos): 40 gotas, 3 a 4 vezes ao dia.

-**Crianças de 6-12 anos:** a dose recomendada é 20 gotas, 3 a 4 vezes ao dia.

-**Crianças abaixo de 6 anos:** a dose recomendada é de 8 a 20 gotas, 3 a 4 vezes ao dia.

Este medicamento só deve ser administrado a crianças menores de 12 anos sob supervisão de um médico.

Tratamento da crise aguda (falta de ar súbita)

-**Adultos** (inclusive idosos e adolescentes acima de 12 anos): 40 gotas.

-**Crianças de 6-12 anos:** a dose recomendada é de 20 gotas.

-**Crianças abaixo de 6 anos:** a dose recomendada é de 8 a 20 gotas.

As doses acima podem ser repetidas até estabilização da crise. O médico deve determinar o intervalo entre as doses.

O brometo de ipratrópio pode ser administrado em associação com outros medicamentos inalatórios conforme recomendação do seu médico.

Em casos de doses diárias superiores a 2mg para adultos e crianças acima de 12 anos, e doses diárias superiores a 1mg para crianças com menos de 12 anos, é necessário a supervisão médica durante a inalação. Este medicamento só deve ser administrado a crianças menores de 12 anos sob supervisão de um médico.

Se você piorar ou não tiver melhora com o tratamento, procure seu médico, pois poderá ser necessário alterar seu tratamento. Se ocorrer falta de ar ou piora rápida da falta de ar, procure o médico imediatamente.

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

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

Se você se esquecer de uma dose e não apresentar nenhum sintoma, use a próxima dose de ipratrópio no horário habitual. Mas, se esquecer de tomar uma dose e surgirem sintomas respiratórios, administre uma nova dose e procure um médico para determinar um novo plano de tratamento.

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

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

-Reações comuns: dor de cabeça; tontura; irritação na garganta; tosse; boca seca; enjoo; alterações nos movimentos e ritmo intestinais.

-Reações incomuns: alergia; reações alérgicas graves; visão embaçada; dilatação da pupila; aumento da pressão dentro dos olhos; glaucoma; dor nos olhos; aparecimento de pontos brilhantes na visão; olhos vermelhos; inchaço de córnea; palpitações; taquicardia; estreitamento das vias respiratórias induzido ou não pela inalação; estreitamento da laringe; inchaço da língua, lábios, garganta e boca; garganta seca; diarreia, prisão de ventre, vômito, inflamação e inchaço da boca e gengiva, vermelhidão e descamação na pele; coceira, e dificuldade para urinar.

-Reações raras: dificuldade para adaptar a vista para ver de perto/longe; alteração no ritmo do coração; aceleração do coração e placas elevadas na pele, geralmente com coceira. (urticária).

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

012480



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

Até o momento, não foram observados sintomas específicos de superdose com este medicamento. Por ipratrópio ser um medicamento de amplo uso e de ação local, não se espera que ocorram sintomas graves. Podem ocorrer manifestações menores, como boca seca, distúrbios de acomodação visual e aumento no batimento do coração. Recomenda-se consultar o médico caso você tome doses muito acima das aconselhadas.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. nº 1.0370. 0466

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659



LABORATÓRIO TEUTO

BRASILEIRO S/A.

CNPJ – 17.159.229/0001 -76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA

CEP 75132-140 – Anápolis – GO

Indústria Brasileira



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 05/02/2018.



HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica				Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas					
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas				
19/07/2013	0585673/13-6	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC - 60/12	19/07/2013	0585673/13-6	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC - 60/12	19/07/2013	Versão inicial	VP	-0,25mg/mL sol inal ct fr x 20mL. -0,25mg/mL sol inal cx 100 fr vd amb got x 20mL (emb hosp).				
26/12/2013	1081479/13-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12	26/12/2013	1081479/13-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12	26/12/2013	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	-0,25mg/mL sol inal ct fr x 20mL. -0,25mg/mL sol inal cx 100 fr vd amb got x 20mL (emb hosp).				
07/04/2016	1515614/16-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12	07/04/2016	1515614/16-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12	07/04/2016	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	-0,25mg/mL sol inal ct fr x 20mL. -0,25mg/mL sol inal cx 100 fr vd amb got x 20mL (emb hosp).				
26/01/2018	0064105/18-7	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12	26/01/2018	0064105/18-7	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12	26/01/2018	5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP	-0,25mg/mL sol inal ct fr x 20mL. -0,25mg/mL sol inal cx 100 fr vd amb got x 20mL (emb hosp).				
28/05/2018	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12	28/05/2018	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12	28/05/2018	Apresentações Composição 6. Como devo usar este medicamento?	VP	-0,25mg/mL sol inal ct fr x 20mL. -0,25mg/mL sol inal cx 100 fr vd amb got x 20mL (emb hosp).				

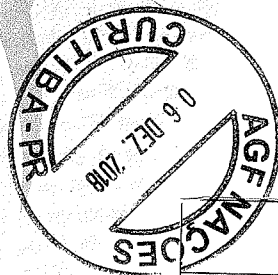
Sf.

012482

13852

DY512219653BR
 GRUPO DE PRÉ-TRIAGEM
 A 304 A
 DISTRITO
 8550297007120924
 ORDEM: 28
 OPE: 85626848 ESTAÇÃO: 110
 Recebido por: *Janaina R. de O. Silva*
 Documento:

Correios AR MP
 PESO (kg) *0,99*
 FC0928/38
 DY 51221965 3 BR
SEDEX



SEDEX - AR

Destinatário:

AO
 CONIMS – Consórcio Intermunicipal de Saúde
 Rua Afonso Pena, 1902 – Bairro Anchieta.
 CEP 85501-530

Pato Branco/PR

(Signature)
 Setor de Licitação
 Pregão Eletrônico 033/2018



012483

*[Handwritten signature]***PROPOSTA COMERCIAL**MODALIDADE: PREGÃO ELETRÔNICO N.º
DE ORDEM: 033/2018CONS. INTERMUNICIPAL DE SAÚDE
CONIMS/PR

RAZÃO SOCIAL:	V & V COMERCIO DE MEDICAMENTOS EIRELI
CNPJ:	22.771.751/0001-44
ENDEREÇO:	AV ROCHA POMBO, 2561
BAIRRO/CIDADE:	ÁGUAS BELAS – SÃO JOSÉ DOS PINHAIS/PR
FONE:	(41) 3134-3400
E-MAIL:	LICITACAO@VPHAR.COM.BR
REPRESENTANTE LEGAL:	VALFRIDES GABARDO (CPF: 066.308.019-38)
BANCO DO BRASIL:	AG: 3406-1 C/C: 6101-8
BRDESCO:	AG: 2471 C/C: 22771-4
SANTANDER:	AG: 1586 C/C: 130000483-5
INSC. MUNICIPAL:	63144
INCS. ESTADUAL:	9070103335

ANEXO II

LOTE	QNT.	UNI	PRINCÍPIO ATIVO	APRESENTAÇÃO PRIMÁRIA	EMBALAGEM SECUNDÁRIA	FABRICANTE	REGISTRO	NOME COMERCIAL	CLASSE	ORIGEM	UNI	TOTAL
75	30.000	CPR	ATORVASTATINA CÁLCICA	40 MG COM REV CT 3 BL AL PLAS OPC X 10	30	CIMED	1438101730924	ATORVASTATI NA CÁLCICA	Genérico	BRASIL	0,393	11.790,00
88	3.000	FR	BENZOATO DE BENZILA	250 MG/ML EMUL TOP CT FR PLAS OPC X 100 ML	154	IFAL	1353100210010	ES CAB-IFAL	Similar	BRASIL	3,040	9.120,00
89	30.000	FR	BENZOATO DE BENZILA	250 MG/ML EMUL TOP CT FR PLAS OPC X 60 ML	168	IFAL	1353100210029	ES CAB-IFAL	Similar	BRASIL	2,449	73.470,00
201	500	BOL	CIPROFLOXACINO	2MG/ML SOL INJ IV ENV AL BOLS PLAS PE TRANS SIST FECH X 200 ML	32	HALEX ISTAR	1031101510026	CIPROBACTER	Similar	BRASIL	44,449	22.224,50
265	3.000	CPR	CLORIDRATO DE TIZANIDINA	2 MG COM CT 3 BL AL PLAS INC X 10	30	UNICHEM	1564900080012	CLORIDRATO DE TIZANIDINA	Genérico	INDÍÁ	0,389	1.167,00
316	5.000	AMP	DIAZEPAM	5 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2ML (EMB HOSP)	100	SANTISA	1018600300011	DIAZEPAM	Genérico	BRASIL	0,600	3.000,00
cento e vinte mil e setecentos e setenta e um reais e cinquenta centavos											R\$ 120.771,50	

PRAZO DE VALIDADE DA PROPOSTA: 60 (SESSENTA) DIAS
PRAZO DE ENTREGA: 05 (CINCO) DIASVALIDADE DOS MEDICAMENTOS: MÍNIMO 12 (DOZE) MESES
VALIDADE DO CONTRATO: 12 (DOZE) MESES

São José dos Pinhais, 22 de novembro de 2018

Valfrides Gabardo
Sócio Proprietário
RG 3.580.957-0 SSP/PR
CPF 498.184.909-59**VALFRIDES**
GABARDO:49818
490959Assinado de forma digital
por VALFRIDES
GABARDO:49818490959
Dados: 2018.11.22 17:40:35
-02'00'Av. Rocha Pombo, 2561- CEP 83.010-620- São José dos Pinhais/PR
Fone:41-3134-3400
E-mail: licitacao@vphar.com.br
CNPJ: 22.771.751/0001-44*[Handwritten signatures and initials]*



012484

ANEXO VIII
DECLARAÇÃO DE ESPECIFICAÇÃO DE EMBALAGEM

A empresa V&V COMERCIO DE MEDICAMENTOS EIRELI, situada na Avenida Rocha Pombo, nº 2561 e inscrita no CNPJ nº 22.771.751/0001-44 vem por meio deste informar a(s) embalagem(ns) a ser(em) entregue(s) do(s) produto(s) listado(s) abaixo, durante a vigência da ata de registro de preços do referido pregão:

LOTE	MEDICAMENTO	EMBALAGEM PRIMÁRIA	EMBALAGEM SECUNDÁRIA
75	ATORVASTATINA SÓDICA	3 BLISTERS X 10 CPR	CARTUCHO PAPELÃO COM 30 CPR
88	BENZOATO DE BENZILA 250 MG/ML	FRASCO X 100 ML	CAIXA COM 154 FRASCOS
89	BENZOATO DE BENZILA 250 MG/ML	FRASCO X 60 ML	CAIXA COM 168 FRASCOS
201	CIPROFLOXACINO 2MG/ML	BOLSA X 200 ML	CAIXA COM 32 BOLSAS
265	CLORIDRATO DE TIZANIDINA 2MG	3 BLISTERS X 10 CPR	CARTUCHO PAPELÃO COM 30 CPR
316	DIAZEPAM	AMPOLA AMBAR X 2 ML	CAIXA COM 100 AMPOLAS

São José dos Pinhais, 22 de novembro de 2018

Valfrides Gabardo
Sócio Proprietário
RG 3.580.957-0 SSP/PR
CPF 498.184.909-59

VALFRIDES
GABARDO:4
9818490959

Assinado de forma digital por VALFRIDES GABARDO:49818490959
Dados: 2018.11.22 17:41:05 -02'00'



Av. Rocha Pombo, 2561- CEP 83.010-620- São José dos Pinhais/PR
Fone:41-3134-3400
E-mail: licitacao@vphar.com.br
CNPJ: 22.771.751/0001-44



012485
P

ANEXO III
DECLARAÇÃO DE INEXISTÊNCIA DE FATO IMPEDITIVO DE LICITAR OU CONTRATAR COM A
ADMINISTRAÇÃO PÚBLICA

A empresa V&V COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS com sede na Avenida Rocha Pombo n.º 2561, CNPJ n.º 22.771.751/0001-44. DECLARA, sob as penas da lei, que não está sujeita a qualquer impedimento legal para licitar ou contratar com a Administração, ciente da obrigatoriedade de declarar ocorrências posteriores.

São José dos Pinhais, 19 de novembro de 2018

Valfrides Gabardo
Sócio Proprietário
RG 3.580.957-0 SSP/PR
CPF 498.184.909-59

22.771.751/0001-44

V & V COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS EIRELI-EPP

AV. ROCHA POMBO, 2561 - V/A
ÁGUAS CLARAS - CEP 83010-620
SÃO JOSÉ DOS PINHAIS-PR



Av. Rocha Pombo, 2561- CEP 83.010-620- São José dos Pinhais/PR

Fone:41-3134-3400

E-mail: licitacao@vphar.com.br

CNPJ: 22.771.751/0001-44



012486

ANEXO IV

DECLARAÇÃO DE REGULARIDADE NO MINISTÉRIO DO TRABALHO EM ATENDIMENTO AO DISPOSTO
NO ARTIGO 7º DA CONSTITUIÇÃO FEDERAL

A empresa V&V COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS com sede na Avenida Rocha Pombo n.º 2561, CNPJ n.º 22.771.751/0001-44. DECLARA, sob penas da Lei, para fins do disposto no inciso V do artigo 27 da Lei Federal n.º 8.666/93, de 21 de junho de 1.993, acrescido pela Lei n.º 9.854, de 27 de outubro de 1999, que não emprega menor de dezoito anos em trabalho noturno, perigoso ou insalubre e que não emprega menor de dezesseis anos.

Ressalva: emprega menor, a partir de quatorze anos, na condição de aprendiz (X).

Valfrides Gabardo
Sócio Proprietário
RG 3.580.957-0 SSP/PR
CPF 498.184.909-59

São José dos Pinhais, 19 de novembro de 2018

22.771.751/0001-44

V & V COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS EIRELI-EPP

AV. ROCHA POMBO, 2561 - V/A
ÁGUAS CLARAS - CEP 83010-620
SÃO JOSÉ DOS PINHAIS-PR



Av. Rocha Pombo, 2561- CEP 83.010-620- São José dos Pinhais/PR
Fone:41-3134-3400
E-mail: licitacao@vphar.com.br
CNPJ: 22.771.751/0001-44



012487
ff

ANEXO VI

TERMO DE INDICAÇÃO DO PREPOSTO RESPONSÁVEL PELA EXECUÇÃO DO CONTRATO DE FORNECIMENTO
IDENTIFICAÇÃO DO PROCESSO: FORMAÇÃO DE REGISTRO DE PREÇOS PARA AQUISIÇÃO PARCELADA DE MEDICAMENTOS
– FARMÁCIA BÁSICA E PSICOTRÓPICOS
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 033-2018

Por este instrumento, a empresa V&V COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS EIRELI inscrita no CNPJ nº 22.771.751/0001-44 inscrição estadual nº 9070103335, com sede à AVENIDA ROCHA POMBO, 2561 – CEP 83.010-620 – AGUAS BELAS / SÃO JOSÉ DOS PINHAIS, representada neste ato por seu representante legal o (a) Sr (a) VALFRIDES GABARDO portador (a) do RG nº 3.580.957-0 e CPF nº 498.184.909-59, sendo o mesmo responsável para acompanhar e gerenciar o contrato para o fornecimento de medicamentos do pregão eletrônico 033-2018.

Valfrides Gabardo
Sócio Proprietário
RG 3.580.957-0 SSP/PR
CPF 498.184.909-59

São José dos Pinhais, 19 de novembro de 2018

22.771.751/0001-44

V & V COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS EIRELI-EPP

AV. ROCHA POMBO, 2561 - V/A
ÁGUAS CLARAS - CEP 83010-620
SÃO JOSÉ DOS PINHAIS-PR



Av. Rocha Pombo, 2561- CEP 83.010-620- São José dos Pinhais/PR
Fone:41-3134-3400
E-mail: licitacao@vphar.com.br
CNPJ: 22.771.751/0001-44



012488
48

ANEXO VII
MODELO DE DECLARAÇÃO DE CONTA CORRENTE PESSOA JURÍDICA

Eu, Valfrides Gabardo, responsável pela empresa V & V COMERCIO DE MEDICAMENTOS EIRELI, Declaro para fins de pagamento, em caso de contratação referente ao Pregão nº 033/2018 que esta empresa possui conta corrente pessoa jurídica no mesmo CNPJ habilitado para este pregão, conforme dados abaixo:

RAZÃO SOCIAL:	V & V COMERCIO DE MEDICAMENTOS EIRELI
CNPJ:	22.771.751/0001-02
ENDEREÇO:	AV ROCHA POMBO, 2561
BAIRRO/CIDADE:	ÁGUAS BELAS – SÃO JOSÉ DOS PINHAIS/PR
FONE:	(41) 3134-3400
E-MAIL:	LICITACAO@VPHAR.COM.BR
REPRESENTANTE LEGAL:	VALFRIDES GABARDO (CPF: 066.308.019-38)
BANCO DO BRASIL:	AG: 3406-1 C/C: 6101-8
BRADESCO:	AG: 2471 C/C: 22771-4
SANTANDER:	AG: 1586 C/C: 130000483-5

Valfrides Gabardo
Sócio Proprietário
RG 3.580.957-0 SSP/PR
CPF 498.184.909-59

São José dos Pinhais, 19 de novembro de 2018

22.771.751/0001-44

V & V COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS EIRELI-EPP

**AV. ROCHA POMBO, 2561 - V/A
ÁGUAS CLARAS - CEP 83010-620
SÃO JOSÉ DOS PINHAIS-PR**



Av. Rocha Pombo, 2561- CEP 83.010-620- São José dos Pinhais/PR
Fone:41-3134-3400
E-mail: licitacao@vphar.com.br
CNPJ: 22.771.751/0001-44

012489

[Handwritten signature]

LUCIANA ZOTTO TIBALDI
ESCRIVÃO JURAMENTADA

2ª TABELIÃO DE NOTAS
AUTENTICAÇÃO
20 NOV 2018
Autentico a presente cópia, conforme o original a mim apresentado, em seu ANVERSO, do que dou Fé.
Maria Paula Fratt - Tabellã

Lei: 13.228 de 10/07/2001
SELO FUNARREN
Tabellão de Notas
Exclusivo para
Autenticação de Cópia
FFG01678

REPUBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

SECRETARIA DE ESTADO DA SEGURANCA PUBLICA
INSTITUTO DE IDENTIFICACAO DO PARANA

RG: 3.580.957-0

POLEGAR DIREITO

[Fingerprint]

[Signature]

ASSINATURA DO TITULAR
CARTERA DE IDENTIDADE

VALIDA EM TODO O TERRITÓRIO NACIONAL

REGISTRO GERAL: 3.580.957-0 DATA DE EXPEDIÇÃO: 31/02/2013

NOME: **VALFRIDES GABARDO**

FILIAÇÃO: PEDRO GABARDO
GLORIA CANDIDA GABARDO

NATURALIDADE: APUCARANA/PR

DOC. ORIGINAL: COMARCA-APUCARANA/PR, DA SEDE
D. CAS-3360, LÍMPO-128, FOLHA-188

CPF: 488.164.809-55

CURITIBA/PR

ASSINATURA DO DIRETOR
LEI Nº 7.116 DE 29/06/03

[Handwritten marks and signatures]

012490
yf

V&V COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS EIRELI - EPP
SEGUNDA ALTERAÇÃO DO ATO CONSTITUTIVO
CNPJ N° 22.771.751/0001-44
NIRE 416.0037817-2
Página 1 de 4

VALFRIDES GABARDO, brasileiro, casado sob o regime de comunhão parcial de bens, nascido em 02/11/1962, empresário, portador da Cédula de Identidade Civil, Registro Geral n° 3.580.957-0, expedida pelo Instituto de Identificação do Estado do Paraná, inscrito no CPF/MF sob n° 498.184.909-59, residente e domiciliado na Rua Bororós, n° 1020, bairro Vila Izabel, Curitiba - PR, CEP 80320-260.

Titular da Empresa Individual de Responsabilidade Limitada que gira sob nome empresarial de **V&V COMERCIO DE MEDICAMENTOS EIRELI- EPP**, com sede e domicilio na Avenida Rocha Pombo, 2561, Mod VI/A, Bairro Aguas Belas, São José dos Pinhais - PR, CEP 83010-620, registrada na Junta Comercial do Estado do Paraná sob n° 416.0037817-2 em 02/07/2015 e ultima alteração sob n° 20155784889 em 08/10/2015 inscrita no CNPJ sob n° 22.771.751/0001-44, resolve por meio deste instrumento particular de alteração, alterar o ato constitutivo da empresa, conforme as clausulas seguintes:

CLÁUSULA PRIMEIRA – RERRATIFICAÇÃO: Fica rerratificado o cabeçalho da ultima alteração contratual registrada sob n° 20155784889 em 08/10/2015, onde consta CNPJ n° 72.771.715/0001-44, passa a constar **22.771.751/0001-44**.

CLÁUSULA SEGUNDA – CONSOLIDAÇÃO DO ATO CONSTITUTIVO: À vista da modificação ora ajustada, consolida-se o ato constitutivo, que passa a ter a seguinte redação:

ATO CONSITUTIVO CONSOLIDADO:
V&V COMERCIO DE MEDICAMENTOS EIRELI - EPP

VALFRIDES GABARDO, brasileiro, casado sob o regime de comunhão parcial de bens, nascido em 02/11/1962, empresário, portador da Cédula de Identidade Civil, Registro Geral n° 3.580.957-0, expedida pelo Instituto de Identificação do Estado do Paraná, inscrito no CPF/MF sob n° 498.184.909-59, residente e domiciliado na Rua Bororós, n° 1020, bairro Vila Izabel, Curitiba - PR, CEP 80320-260.

Titular da Empresa Individual de Responsabilidade Limitada que gira sob nome empresarial de **V&V COMERCIO DE MEDICAMENTOS EIRELI- EPP**, com sede e domicilio na Avenida Rocha Pombo, 2561, Mod VI/A, Bairro Aguas Belas, São José dos Pinhais - PR, CEP 83010-620 registrada na Junta Comercial do Estado do Paraná sob n° 416.0037817-2 em 02/07/2015 e ultima alteração sob n° 20155784889 em 08/10/2015, inscrita no CNPJ sob n° 22.771.751/0001-44, resolve por meio deste instrumento particular de alteração, consolidar seu ato constitutivo de acordo com as cláusulas seguintes:

Espaço Reservado Exclusivamente a Junta Comercial



JUNTA COMERCIAL DO ESTADO DO PARANÁ - SEDE

CERTIFICO O REGISTRO EM 27/11/2015 15:55 SOB N° 20156672499.
PROTOCOLO: 156672499 DE 27/11/2015. CÓDIGO DE VERIFICAÇÃO:
PR156672499. NIRE: 41600378172.
V&V COMERCIO DE MEDICAMENTOS EIRELI - EPP

Libertad Bogus
SECRETÁRIA GERAL
CURITIBA, 27/11/2015
www.empresafacil.pr.gov.br

A validade deste documento, se impresso, fica sujeito à comprovação de sua autencidade nos respectivos portais.
Informando seus respectivos códigos de verificação

Handwritten signatures and initials on the right side of the page.

01249

**V&V COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS EIRELI - EPP
SEGUNDA ALTERAÇÃO DO ATO CONSTITUTIVO**

CNPJ N° 22.771.751/0001-44

NIRE 416.0037817-2

Página 2 de 4

CLAUSULA PRIMEIRA – RAZÃO SOCIAL: A empresa gira sob o nome empresarial de **V&V COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS EIRELI - EPP**, e tem sede e domicílio na **Avenida Rocha Pombo, 2561, Mod VI/A, Bairro Aguas Belas, São José dos Pinhais - PR, CEP 83010-620.**

CLAUSULA SEGUNDA – CAPITAL SOCIAL: O capital social é de R\$ 80.000,00 (oitenta mil reais), divididos em 80.000 (oitenta mil) quotas de capital, no valor de R\$ 1,00 (um real) cada, totalmente integralizadas pelo titular, em moeda corrente do país no ato da assinatura do presente instrumento.

CLÁUSULA TERCEIRA – OBJETO SOCIAL: O objeto social da EIRELI é: **Comercio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano, cosméticos, produtos de perfumaria, higiene pessoal, instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios, comércio atacadista de outros equipamentos e artigos de uso pessoal e doméstico, e o comércio atacadista de produtos saneantes domissanitários.**

CLÁUSULA QUARTA – PRAZO DE DURAÇÃO: A EIRELI iniciou suas atividades em 02/07/2015 e tem seu prazo de duração por tempo indeterminado.

CLÁUSULA QUINTA – RESPONSABILIDADE DO TITULAR: A responsabilidade do titular é restrita ao valor de suas quotas, respondendo ainda pela integralização do capital social.

CLÁUSULA SEXTA – ADMINISTRAÇÃO DA SOCIEDADE E USO DO NOME EMPRESARIAL: A administração da EIRELI cabe ao titular **VALFRIDES GABARDO**, com poderes e atribuições de gerir e administrar os negócios da empresa representá-la ativa e passivamente, judicial e extra judicialmente, perante órgãos públicos, instituições financeiras, entidades privadas e terceiros em geral, bem como praticar todos os demais atos necessários à consecução dos objetivos ou à defesa dos interesses e direitos da sociedade, autorizada o uso do nome empresarial.

§ 1.º - É vedado o uso do nome empresarial em atividades estranhas ao interesse social ou assumir obrigações seja em favor de terceiros, bem como onerar ou alienar bens imóveis da EIRELI.

§ 2.º - Faculta-se ao administrador, atuando isoladamente, constituir, em nome da EIRELI, procuradores para período determinado, devendo o instrumento de mandato especificar os atos e operações a serem praticados.

§ 3.º - Poderão ser designados administradores não sócios, obedecendo ao disposto no art. 1.061 da Lei n.º 10.406/2002, ou seja, a designação deles dependerá de aprovação da Titular, enquanto o capital não estiver integralizado, e de dois terços, no mínimo, após a integralização.

Espaço Reservado Exclusivamente a Junta Comercial



JUNTA COMERCIAL DO ESTADO DO PARANÁ - SEDE

CERTIFICO O REGISTRO EM 27/11/2015 15:55 SOB N° 20156672499.
PROTOCOLO: 156672499 DE 27/11/2015. CÓDIGO DE VERIFICAÇÃO:
PR156672499. NIRE: 41600378172.
V&V COMERCIO DE MEDICAMENTOS EIRELI - EPP

Libertad Bogus
SECRETÁRIA GERAL
CURITIBA, 27/11/2015
www.empresafacil.pr.gov.br

A validade deste documento, se impresso, fica sujeita à comprovação de sua autenticidade nos respectivos portais. Informando seus respectivos códigos de verificação

Handwritten signatures and initials on the right side of the page.

012492

V&V COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS EIRELI - EPP
SEGUNDA ALTERAÇÃO DO ATO CONSTITUTIVO
CNPJ N° 22.771.751/0001-44

NIRE 416.0037817-2

Página 3 de 4

§ 4.º - A investidura de administrador designado em ato separado deverá obedecer às formalidades da legislação vigente.

CLÁUSULA SÉTIMA – DECLARAÇÃO: O titular da EIRELI declara, sob as penas da lei, que não participa de nenhuma outra empresa dessa modalidade.

CLÁUSULA OITAVA – EXERCÍCIO SOCIAL: Ao término de cada exercício social, em 31 de dezembro, o administrador prestará contas justificadas de sua administração, procedendo à elaboração do inventário, do balanço patrimonial e do balanço de resultado econômico, cabendo ao empresário, na proporção de suas quotas, os lucros ou perdas apurados.

CLÁUSULA NONA – FILIAIS E OUTRAS DEPENDÊNCIAS: A EIRELI poderá a qualquer tempo, abrir ou fechar filial ou outra dependência, mediante deliberação assinada pelo seu titular.

CLÁUSULA DÉCIMA – RETIRADA PRÓ-LABORE: O empresário poderá fixar uma retirada mensal, a título de "pró-labore", observadas as disposições regulamentares pertinentes.

CLÁUSULA DÉCIMA PRIMEIRA – FALECIMENTO OU INTERDIÇÃO DA TITULAR: Falecendo ou interdito o titular da EIRELI, a empresa continuará suas atividades com os herdeiros, sucessores e o incapaz. Não sendo possível ou inexistindo interesse destes, o valor de seus haveres será apurado e liquidado com base na situação patrimonial da empresa, à data da resolução, verificada em balanço especialmente levantado.

Parágrafo Único: O mesmo procedimento será adotado em outros casos em que a EIRELI se resolve em relação a seu titular.

CLÁUSULA DÉCIMA SEGUNDA – DECLARAÇÃO DE DESIMPEDIMENTO: O administrador declara, sob as penas da lei, de que não está impedido de exercer a administração da empresa, por lei especial, ou em virtude de condenação criminal, ou por se encontrar sob os efeitos dela, a pena que vede, ainda que temporariamente, o acesso a cargos públicos, ou por crime falimentar, de prevaricação, peita ou suborno, concussão, peculato, ou contra a economia popular, contra o sistema financeiro nacional, contra normas de defesa da concorrência, contra as relações de consumo, fé pública, ou a propriedade.

CLÁUSULA DÉCIMA TERCEIRA – FORO: Fica eleito o foro de São José dos Pinhais - PR, para o exercício e o cumprimento dos direitos e obrigações resultantes desta empresa, com expressa renúncia a qualquer outro, por mais especial ou privilegiado que seja ou venha a ser.

Espaço Reservado Exclusivamente a Junta Comercial



JUNTA COMERCIAL DO ESTADO DO PARANÁ - SEDE

CERTIFICO O REGISTRO EM 27/11/2015 15:55 SOB N° 20156672499.
PROTOCOLO: 156672499 DE 27/11/2015. CÓDIGO DE VERIFICAÇÃO:
PR156672499. NIRE: 41600378172.
V&V COMERCIO DE MEDICAMENTOS EIRELI - EPP

Libertad Bogus
SECRETÁRIA GERAL
CURITIBA, 27/11/2015
www.empresafacil.pr.gov.br

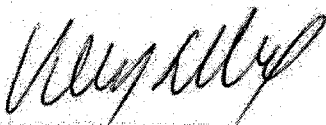
A validade deste documento, se impresso, fica sujeita à comprovação de sua autenticidade nos respectivos portais. Informando seus respectivos códigos de verificação

012493

V&V COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS EIRELI - EPP
SEGUNDA ALTERAÇÃO DO ATO CONSTITUTIVO
CNPJ Nº 22.771.751/0001-44
NIRE 416.0037817-2
Página 4 de 4

Desta forma, assina o presente instrumento de constituição de Empresa Individual de Responsabilidade Limitada, em 1 (uma) via de igual teor e forma para os regulares efeitos de direito, obrigando-se fielmente por si e seus herdeiros ou sucessores a cumpri-lo em todos os seus termos.

São José dos Pinhais - PR, 10 de Novembro de 2015.


VALFRIDES GABARDO

Espaço Reservado Exclusivamente a Junta Comercial



JUNTA COMERCIAL DO ESTADO DO PARANÁ - SEDE

CERTIFICO O REGISTRO EM 27/11/2015 15:55 SOB Nº 20156672499.
 PROTOCOLO: 156672499 DE 27/11/2015. CÓDIGO DE VERIFICAÇÃO:
 PR156672499. NIRE: 41600378172.
 V&V COMERCIO DE MEDICAMENTOS EIRELI - EPP

Libertad Bogus
 SECRETÁRIA GERAL
 CURITIBA, 27/11/2015
www.empresafacil.pr.gov.br

A validade deste documento, se impresso, fica sujeito à comprovação de sua autenticidade nos respectivos portais.
 Informando seus respectivos códigos de verificação

(Handwritten marks and signatures)

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
ESTADO DO PARANÁ
COMARCA DA REGIÃO METROPOLITANA DE CURITIBA
FORO REGIONAL DE SÃO JOSÉ DOS PINHAIS

012494
ff

OFICIO DISTRIBUIDOR
Rua Joao Angelo Cordeiro - Edificio do Forum - Centro
SAO JOSE DOS PINHAIS/PR - 83005-570


TITULAR
LUIZ ERNANI SETIM
JURAMENTADOS
SIMONE PEREIRA LAGE
ROSAURO AMAURI NOGOCEKE
KELLEN CRISTINA BUSCHMANN

Certidão Negativa

Certifico, a pedido de parte interessada, que revendo os livros e arquivos de distribuição de Pedidos de FALÊNCIA, CONCORDATAS, RECUPERAÇÃO JUDICIAL E EXTRAJUDICIAL (somente nos casos em que a homologação tenha sido trazida à juízo), nos termos da Lei 11.101/2005 sob minha guarda neste cartório, verifiquei NÃO CONSTAR nenhum registro em andamento, tendo como parte:

V E V COMERCIO DE MEDICAMENTOS EIRELI

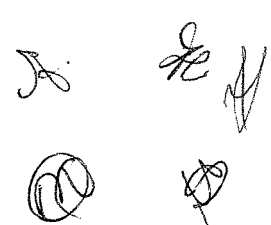
CNPJ 22.771.751/0001-44, no período compreendido entre a presente data e os últimos 20 anos que a antecedem.


SAO JOSÉ DOS PINHAIS/PR/ 14 de Setembro de 2018


LUIZ ERNANI SETIM

Paloma Manoel Coelho
Escrevente Juramentada

	
2º TABELIONATO DE NOTAS AUTENTICAÇÃO	
S. J. Pinhais	10 SET 2018
Lei nº 228 de 18/07/2001	
Autentico a presente cópia, conforme o original a mim apresentado, em seu ANVERSO, do que dou fé.	
Maria Paula Fratti - Tabeliã	
Tabelionato de Notas Exclusivo para Autenticação de Cópia	
F0513669	
Rua Izabel A Redentora, 1945 Tel.: (41) 3035-5454	



012495



TERMOS DE ABERTURA E ENCERRAMENTO

Entidade: **VEV COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS EIRELI - EPP**
 Período da Escrituração: **01/01/2017 a 31/12/2017** CNPJ: **22.771.751/0001-44**
 Número de Ordem do Livro: **3**

TERMO DE ABERTURA

Nome Empresarial	VEV COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS EIRELI - EPP
NIRE	41600378172
CNPJ	22.771.751/0001-44
Número de Ordem	3
Natureza do Livro	DIARIO
Município	São José dos Pinhais
Data do arquivamento dos atos constitutivos	02/07/2015
Data de arquivamento do ato de conversão de sociedade simples em sociedade empresária	
Data de encerramento do exercício social	31/12/2017
Quantidade total de linhas do arquivo digital	86633

TERMO DE ENCERRAMENTO

Nome Empresarial	VEV COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS EIRELI - EPP
Natureza do Livro	DIARIO
Número de ordem	3
Quantidade total de linhas do arquivo digital	86633
Data de início	01/01/2017
Data de término	31/12/2017

DEMONSTRAÇÃO DAS MUTAÇÕES DO PATRIMÔNIO LÍQUIDO



Entidade: **VEV COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS EIRELI - EPP**

Período da Escrituração: **01/01/2017 a 31/12/2017**

CNPJ: **22.771.751/0001-44**

Número de Ordem do Livro: **3**

Período Selecionado: **01 de Janeiro de 2017 a 31 de Dezembro de 2017**

Histórico	Código de Atribuição das Contas de Patrimônio Líquido				Total (R\$)		
	CAPITAL SOCIAL (R\$)	RESERVAS DE REAVALIACAO (R\$)	RESERVA DE LUCROS A REALIZAR (R\$)	RESERVA ESPECIAL DE AGIO (R\$)		LUCROS/PREJUÍZOS EXERCÍCIO (R\$)	AJUSTES DE EXERCÍCIOS ANTERIORES (R\$)
Saldo Inicial em 01.01.2017	80.000,00	8.966.868,24	48.645,22	0,00	248.859,21	4.070,85	9.348.443,52
TRANSFERENCIA DE SALDO PARA NOVA CONTA CONTABIL - RETIFICACAO ERRO NA CLASSIFICACAO CONTABIL		(-).8.966.868,24					(-).8.966.868,24
TRANSFERENCIA DE RESERVA DE LUCROS A REALIZAR			252.930,06				252.930,06
TRANSFERENCIA DE SALDO PARA NOVA CONTA CONTABIL - RETIFICACAO ERRO NA CLASSIFICACAO CONTABIL				8.966.868,24			8.966.868,24
RECLASS.RESULTADOS ACUMULADOS					(-).248.859,21		(-).248.859,21
ENCERRAMENTO					1.581.235,88		1.581.235,88
ENCERRAMENTO					33.361.872,54		33.361.872,54
ENCERRAMENTO					(-).342.180,51		(-).342.180,51
ENCERRAMENTO					(-).3.410.101,93		(-).3.410.101,93
ENCERRAMENTO					(-).47.006,85		(-).47.006,85
ENCERRAMENTO					(-).216.516,44		(-).216.516,44
ENCERRAMENTO					(-).6.529.608,75		(-).6.529.608,75
ENCERRAMENTO					(-).34.226.662,39		(-).34.226.662,39
ENCERRAMENTO					(-).127.145,57		(-).127.145,57
ENCERRAMENTO					(-).25.002.025,02		(-).25.002.025,02
ENCERRAMENTO					3.008.111,63		3.008.111,63
ENCERRAMENTO					(-).417,00		(-).417,00
ENCERRAMENTO					232.757,42		232.757,42
ENCERRAMENTO					117.796,89		117.796,89
ENCERRAMENTO					39.079.961,26		39.079.961,26
ENCERRAMENTO					(-).1.113.129,65		(-).1.113.129,65
ENCERRAMENTO					(-).169.583,69		(-).169.583,69
ENCERRAMENTO					(-).133.316,68		(-).133.316,68
ENCERRAMENTO					(-).26.310,50		(-).26.310,50
ENCERRAMENTO					(-).47.999,98		(-).47.999,98
ENCERRAMENTO					(-).25.354,24		(-).25.354,24
ENCERRAMENTO					(-).2.698,81		(-).2.698,81
ENCERRAMENTO					(-).36.288,38		(-).36.288,38
ENCERRAMENTO					(-).28.701,14		(-).28.701,14
ENCERRAMENTO					(-).1.173,22		(-).1.173,22
ENCERRAMENTO					(-).187.099,05		(-).187.099,05
ENCERRAMENTO					(-).105.490,37		(-).105.490,37
ENCERRAMENTO					(-).341.097,25		(-).341.097,25
ENCERRAMENTO					(-).508.325,83		(-).508.325,83
ENCERRAMENTO					(-).12.911,97		(-).12.911,97
ENCERRAMENTO					(-).4.813,75		(-).4.813,75
ENCERRAMENTO					(-).87.390,55		(-).87.390,55
ENCERRAMENTO					(-).2.000,00		(-).2.000,00
ENCERRAMENTO					(-).180.092,33		(-).180.092,33

012496

DEMONSTRAÇÃO DAS MUTAÇÕES DO PATRIMÔNIO LÍQUIDO



012497

Histórico	Código de Adulteração das Contas de Patrimônio Líquido				AJUSTES DE EXERCÍCIOS ANTERIORES (R\$)	Total (R\$)
	CAPITAL SOCIAL (R\$)	RESERVAS DE REAVALIACAO (R\$)	RESERVA DE LUCROS A REALIZAR (R\$)	RESERVA ESPECIAL DE AGIO (R\$)		
ENCERRAMENTO				(-1865.794,56)		(-1865.794,56)
ENCERRAMENTO				(-156,50)		(-156,50)
ENCERRAMENTO				(-3.828,96)		(-3.828,96)
ENCERRAMENTO				(-990.365,61)		(-990.365,61)
ENCERRAMENTO				(-220,08)		(-220,08)
ENCERRAMENTO				(-216.742,68)		(-216.742,68)
ENCERRAMENTO				(-59.784,16)		(-59.784,16)
ENCERRAMENTO				(-156.966,91)		(-156.966,91)
ENCERRAMENTO				(-582.907,27)		(-582.907,27)
ENCERRAMENTO				(-268,80)		(-268,80)
ENCERRAMENTO				(-2.431,13)		(-2.431,13)
ENCERRAMENTO				(-4.910,47)		(-4.910,47)
ENCERRAMENTO				(-325.758,33)		(-325.758,33)
ENCERRAMENTO				(-3.058,97)		(-3.058,97)
ENCERRAMENTO				(-19.908,65)		(-19.908,65)
ENCERRAMENTO				(-4.026,39)		(-4.026,39)
ENCERRAMENTO				(-27.904,64)		(-27.904,64)
ENCERRAMENTO				(-23.919,47)		(-23.919,47)
ENCERRAMENTO				(-26,72)		(-26,72)
ENCERRAMENTO				(-21.100,78)		(-21.100,78)
ENCERRAMENTO				(-10.591,18)		(-10.591,18)
ENCERRAMENTO				(-1.300,00)		(-1.300,00)
ENCERRAMENTO				(-122.457,21)		(-122.457,21)
ENCERRAMENTO				(-1.545,40)		(-1.545,40)
ENCERRAMENTO				(-302.525,42)		(-302.525,42)
ENCERRAMENTO				(-20.948,11)		(-20.948,11)
ENCERRAMENTO				(-6.095,28)		(-6.095,28)
ENCERRAMENTO				(-6.802,86)		(-6.802,86)
ENCERRAMENTO				(-2.181,72)		(-2.181,72)
ENCERRAMENTO				(-53.734,77)		(-53.734,77)
ENCERRAMENTO				(-110,00)		(-110,00)
ENCERRAMENTO				(-5.100,18)		(-5.100,18)
ENCERRAMENTO				(-1.697,15)		(-1.697,15)
ENCERRAMENTO				(-3.131,10)		(-3.131,10)
ENCERRAMENTO				(-364,00)		(-364,00)
ENCERRAMENTO				(-63.608,33)		(-63.608,33)
ENCERRAMENTO				(-2.780,13)		(-2.780,13)
ENCERRAMENTO				(-482,25)		(-482,25)
ENCERRAMENTO				(-9.058,67)		(-9.058,67)
ENCERRAMENTO				(-142.626,58)		(-142.626,58)
ENCERRAMENTO				186,55		186,55
ENCERRAMENTO				92.554,15		92.554,15
ENCERRAMENTO				4.448,36		4.448,36
ENCERRAMENTO				(-225,21)		(-225,21)
ENCERRAMENTO				(-10,77)		(-10,77)
ENCERRAMENTO				(-249.627,93)		(-249.627,93)
ENCERRAMENTO				(-16.542,96)		(-16.542,96)
ENCERRAMENTO				(-56.262,79)		(-56.262,79)

DEMONSTRAÇÃO DAS MUTAÇÕES DO PATRIMÔNIO LÍQUIDO



012490

[Handwritten signature]

Histórico	Código de Adjuvação das Contas de Patrimônio Líquido				AJUSTES DE EXERCÍCIOS ANTERIORES (R\$)	Total (R\$)
	CAPITAL SOCIAL (R\$)	RESERVAS DE REAVALIACAO (R\$)	RESERVA DE LUCROS A REALIZAR (R\$)	RESERVA ESPECIAL DE AGIO (R\$)		
ENCERRAMENTO			176.474,78		176.474,78	
ENCERRAMENTO			27.258,74		27.258,74	
ENCERRAMENTO			0,48		0,48	
ENCERRAMENTO			205.112,68		205.112,68	
ENCERRAMENTO			(-52.429,36)		(-52.429,36)	
ENCERRAMENTO			(-121.637,11)		(-121.637,11)	
RECLASS RESULTADOS ACUMULADOS					(-14.070,85)	
VLR REF AJUSTE DE LCTO DE JUROS LANÇADO INCORRETAMENTE MES 12/2016 REGIONAL EMP IMOBILIARIOS					2.654,68	2.654,68
CORRECAO DE LANCAMENTO EFETUADO EM 2016					9,37	9,37
VLR REF A CORRECAO DE LANCAMENTO DO DIA 20/08/2016 - REF A BAIXA DE DEVOLUCAO MEDQUIMICA INDUSTRIA F					(-37,58)	(-37,58)
VLR REF A AJUSTE DE LANCAMENTO - REF A NF DE REMESSA - NAO TERA PAGAMENTO - BRITANIA ARMAZENS GERAIS					2.515,00	2.515,00
VLR REF A AJUSTE DE LANCAMENTO DO DIA 03/02/2016 - REF A PAGAMENTO DA FAZENDINHA COMERCIO DE TINTAS C					196,76	196,76
VLR REF A CORRECAO DE LANCAMENTO DO DIA 24/08/2016 - REF A PROVISAO INDEVIDA REF A COMPRA ASPENN - C					55,00	55,00
Saldo Final em 31.12.2017	80.000,00	0,00	301.575,28	8.966.868,24	408.481,96	9.762.318,71

[Handwritten marks and signatures]

012499

DEMONSTRAÇÃO DE RESULTADO DO EXERCÍCIO



Entidade: VEV COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS EIRELI - EPP
 Período da Escrituração: 01/01/2017 a 31/12/2017 CNPJ: 22.771.751/0001-44
 Número de Ordem do Livro: 3
 Período Selecionado: 01 de Janeiro de 2017 a 31 de Dezembro de 2017

Descrição	Valor da última DRE	Valor
RECEITA OPERACIONAL BRUTA	R\$ 26.090.132,20	R\$ 34.943.108,42
VENDAS DE MERCADORIAS	R\$ 26.090.132,20	R\$ 34.943.108,42
VENDAS A VISTA	R\$ 1.620.865,83	R\$ 1.581.235,88
VENDAS A PRAZO	R\$ 24.469.266,37	R\$ 33.361.872,54
(-) DEDUCOES DA RECEITA DE VENDAS	R\$ (3.042.157,43)	R\$ (10.545.414,48)
(-) DEDUCOES DA RECEITA	R\$ (3.042.157,43)	R\$ (10.545.414,48)
(-) DEVOLUCOES DE CLIENTES	R\$ (253.790,09)	R\$ (342.180,51)
(-) ICMS S/VENDAS	R\$ (2.678.643,04)	R\$ (3.410.101,93)
(-) PIS S/FATURAMENTO	R\$ (24.554,71)	R\$ (47.006,85)
(-) COFINS S/ FATURAMENTO	R\$ (113.100,46)	R\$ (216.516,44)
(-) ICMS SUBSTITUICAO TRIBUTARIA	R\$ 27.930,87	R\$ (6.529.608,75)
RECEITA LÍQUIDA	R\$ 23.047.974,77	R\$ 24.397.693,94
(-) CUSTOS DAS VENDAS	R\$ (16.344.748,48)	R\$ (16.917.622,78)
(-) CUSTO DAS MERCADORIAS VENDIDAS	R\$ (16.344.748,48)	R\$ (16.917.622,78)
(-) (+) ESTOQUE INICIAL	R\$ (5.574.026,70)	R\$ (34.226.662,39)
(-) (+) COMPRAS A VISTA	R\$ (118.416,26)	R\$ (127.145,57)
(-) (+) COMPRAS A PRAZO	R\$ (16.248.574,53)	R\$ (25.002.025,02)
(-) ICMS S/ COMPRAS	R\$ 1.874.153,71	R\$ 3.008.111,63
(-) (+) ICMS SUBSTITUICAO TRIBUTARIA	R\$ (3.159.069,01)	R\$ (417,00)
(-) DEVOLUCOES DE COMPRAS	R\$ 198.914,88	R\$ 232.757,42
(-) BONIFICACOES DE MERCADORIAS	R\$ 118.416,26	R\$ 117.796,89
ICMS S/ DIFERENCIAL DE ALIQUOTA	R\$ (10,33)	R\$ 0,00
(-) ESTOQUE FINAL	R\$ 6.563.863,50	R\$ 39.079.961,26
LUCRO BRUTO	R\$ 6.703.226,29	R\$ 7.480.071,16
(-) DESPESAS OPERACIONAIS	R\$ (4.568.277,40)	R\$ (5.890.712,92)
(-) DESPESAS COM PESSOAL	R\$ (1.089.442,06)	R\$ (1.771.655,34)
(-) SALARIOS E ORDENADOS	R\$ (674.638,54)	R\$ (1.113.129,65)
(-) FERIAS GOZADAS	R\$ (92.675,71)	R\$ (169.583,69)
(-) 13 SALARIO	R\$ (71.908,48)	R\$ (133.316,68)
(-) INDENIZACOES E AVISO PREVIO	R\$ (6.770,62)	R\$ (26.310,50)
(-) HONORARIOS DOS SOCIOS	R\$ (48.000,11)	R\$ (47.999,98)
(-) ASSISTENCIA MEDICA	R\$ (24.970,11)	R\$ (25.354,24)
(-) ADICIONAL NOTURNO	R\$ (1.016,11)	R\$ (2.698,81)
(-) VALE TRANSPORTE-EMPRESA	R\$ (30.142,46)	R\$ (36.288,38)
(-) HORAS EXTRAS	R\$ (16.081,06)	R\$ (28.701,14)
(-) SEGURO DE VIDA	R\$ (339,74)	R\$ (1.173,22)