



# **AZITROPHAR**

**Pharlab Indústria Farmacêutica S.A.**

**Comprimido revestido**

**500 mg**

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### AZITROPHAR

azitromicina di-hidratada

## MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

### APRESENTAÇÕES

AZITROPHAR 500 mg é apresentado em embalagens contendo 3, 5 ou 500 comprimidos revestidos.

### USO ORAL

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 45 KG

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de AZITROPHAR contém:

azitromicina di-hidratada ..... 524,144 mg\*

\*equivalente a 500 mg de azitromicina base

Excipientes q.s.p. .... 1 comprimido  
(talco, croscarmelose sódica, povidona, estearato de magnésio, celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, amido, hipromelose, macrogol, polissorbato 80 e dióxido de titânio)

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

AZITROPHAR (azitromicina di-hidratada) é indicado em infecções causadas por organismos suscetíveis, em infecções do trato respiratório inferior incluindo bronquite e pneumonia, em infecções da pele e tecidos moles, em otite média aguda e infecções do trato respiratório superior incluindo sinusite e faringite/tonsilite. (A penicilina é o fármaco de escolha usual no tratamento de faringite devido à *Streptococcus pyogenes*, incluindo a profilaxia da febre reumática. A azitromicina geralmente é efetiva na erradicação do estreptococo da orofaringe; porém dados que estabelecem a eficácia da azitromicina e a subsequente prevenção da febre reumática não estão disponíveis no momento).

Nas doenças sexualmente transmissíveis no homem e na mulher, AZITROPHAR é indicado no tratamento de infecções genitais não complicadas devido à *Chlamydia trachomatis*. É também indicado no tratamento de cancro devido à *Haemophilus ducreyi*, e em infecções genitais não complicadas devido à *Neisseria gonorrhoeae* sem resistência múltipla. Infecções concomitantes com *Treponema pallidum* devem ser excluídas.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Uso Pediátrico

A partir da perspectiva de avaliar ensaios clínicos pediátricos, dados dos Dias 11-14 são fornecidos para orientação clínica. Avaliações dos dias 24-32 foram consideradas o desfecho do teste primário de cura.

#### Otite média aguda

Eficácia utilizando azitromicina por 5 dias (10 mg/kg no Dia 1 seguido por 5 mg/kg nos Dias 2 - 5)<sup>1</sup>  
Protocolo 01

Em um estudo controlado, duplo-cego, de otite média aguda realizado nos Estados Unidos, a azitromicina (10 mg/kg no Dia 1, seguido por 5 mg/kg nos Dias 2-5) foi comparada a amoxicilina/clavulanato de potássio (4:1). Entre os 553 pacientes que foram avaliados quanto à eficácia clínica, a taxa de sucesso clínico no Dia 11 foi de 88% para azitromicina e de 88% para o agente controle. Entre os 521 pacientes avaliados na visita do Dia 30, a taxa de sucesso foi de 73% para azitromicina e de 71% para o agente controle.

### Protocolo 02

Em um estudo clínico e microbiológico não comparativo realizado nos Estados Unidos, onde foram encontradas taxas significativas de produção de organismos beta-lactamase (35%), 131 pacientes foram avaliados para eficácia clínica. Na visita do dia 11, a taxa de sucesso clínico combinado (ou seja, cura e melhora) foi de 84% para azitromicina. Para os 122 pacientes que foram avaliados no dia 30 da visita, a taxa de sucesso clínico foi de 70% para azitromicina.

As determinações microbiológicas foram feitas na visita pré-tratamento. A microbiologia não foi reavaliada em visitas posteriores. As seguintes taxas de sucesso clínico foram obtidas a partir do grupo avaliado:

Patógeno	Dia 11		Dia 30	
	azitromicina	controle	azitromicina	controle
<i>S. pneumoniae</i>	61/74 (82%)	61/74 (82%)	40/56 (71%)	40/56 (71%)
<i>H. influenzae</i>	43/54 (80%)	43/54 (80%)	30/47 (64%)	30/47 (64%)
<i>M. catarrhalis</i>	28/35 (80%)	28/35 (80%)	19/26 (73%)	19/26 (73%)
<i>S. pyogenes</i>	11/11 (100%)	11/11 (100%)	7/7 (100%)	7/7 (100%)
Total	177/217 (82%)	177/217 (82%)	97/137 (73%)	97/137 (73%)

### Protocolo 03

Em outro estudo clínico biológico, comparativo, controlado de otite média realizado nos Estados Unidos, de azitromicina (10 mg/kg no dia 1, seguindo por 5 mg/kg nos dias 2-5) comparado com amoxicilina/clavulanato potássio (4:1). Este estudo utilizou dois dos mesmos investigadores do Protocolo 02 (acima), e esses dois investigadores inscreveram 90% dos pacientes no Protocolo 03. Assim, o Protocolo 03 não foi considerado um estudo independente. Foram encontrados resultados significativos de produção de organismos beta-lactamase (20%). Noventa e dois pacientes foram avaliados para eficácia clínica e microbiológica. A taxa de sucesso clínico combinado (ou seja, cura e melhora) dos pacientes com baseline patogênica na visita do dia 11 foi de 88% para azitromicina *versus* 100% para o controle. Na visita do dia 30, a taxa de sucesso clínico foi de 82% para azitromicina *versus* 80% para o grupo de controle.

As determinações microbiológicas foram feitas na visita de pré-tratamento. A microbiologia não foi reavaliada em visitas posteriores. Nos dias de visita 11 e 30, as seguintes taxas de sucesso clínico foram obtidas a partir do grupo avaliado:

Patógeno	Dia 11		Dia 30	
	azitromicina	controle	azitromicina	controle
<i>S. pneumoniae</i>	25/29 (86%)	26/26 (100%)	22/28 (79%)	18/22 (82%)
<i>H. influenzae</i>	9/11 (82%)	9/9 (100%)	8/10 (80%)	6/8 (75%)
<i>M. catarrhalis</i>	7/7 (100%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)	2/3 (66%)

<i>S. pyogenes</i>	2/2 (100%)	5/5 (100%)	2/2 (100%)	4/4 (100%)
Total	43/49 (88%)	45/45 (100%)	37/45 (82%)	30/37 (81%)

#### Eficácia utilizando azitromicina por 3 dias (10 mg/kg/dia)<sup>2</sup>

##### Protocolo 04

Em um estudo duplo-cego, controlado e randomizado de otite média aguda em crianças de 6 meses a 12 anos, azitromicina (10 mg/kg por dia, durante 3 dias) foi comparada a amoxicilina/clavulanato de potássio (7:1) a cada 12 horas, por 10 dias. Cada criança recebeu medicação e placebo para a comparação.

Entre os 366 pacientes avaliados, a taxa de eficácia clínica (por exemplo, cura e melhora) após 12 dias do tratamento, foi de 83% para azitromicina e 88% para o agente controle. Entre os 362 pacientes avaliados após 24-28 dias de tratamento, a taxa de sucesso clínico foi de 74% para azitromicina e 69% para o agente de controle.

#### Eficácia utilizando azitromicina 30 mg/kg administrada em dose única<sup>3</sup>

##### Protocolo 05

Em um estudo duplo-cego, controlado e randomizado foi performedo em nove centros clínicos. Pacientes pediátricos de 6 meses a 12 anos de idade receberam em tratamento 1:1 com azitromicina (fixado em 30 mg/kg como dose única no Dia 1) ou amoxicilina/clavulanato de potássio (7:1) dividido a cada 12 horas, por 10 dias. Cada criança recebeu medicação e placebo para a comparação.

A resposta clínica (cura, melhora, falha) foi avaliada ao final da terapia (Dia 12 – 16) e teste de cura (Dia 28-32). A segurança foi avaliada durante todo o andamento do estudo para todos os indivíduos. Para os 321 indivíduos que foram avaliados ao fim do tratamento, a taxa de sucesso clínico (cura e melhora) foi de 87% para azitromicina e 88% para o controle. Para os 305 indivíduos que foram avaliados no teste de cura, a taxa de sucesso clínico foi de 75% para ambos, azitromicina e controle.

##### Protocolo 06

Em um estudo clínico microbiológico não comparativo, 248 pacientes a partir dos 6 meses de idade até 12 meses com otite média aguda documentada, foram dosados com uma dose oral única de azitromicina (30 mg/kg no dia 1).

Para os 240 pacientes que foram avaliados para clínica modificada intenção de tratar (MITT), a taxa de sucesso clínico (ou seja, da cura e melhora) no dia 10 foi de 89% e para os 242 pacientes avaliados entre os dias 24 e 28, a taxa de sucesso clínico foi de 85%.

Erradicação bacteriológica presumível		
	Dia 10	Dias 24-28
<i>S. pneumoniae</i>	70/76 (92%)	67/76 (88%)
<i>H. influenzae</i>	30/42 (71%)	28/44 (64%)
<i>M. catarrhalis</i>	10/10 (100%)	10/10 (100%)
Total	110/128 (86%)	105/130 (81%)

#### Faringite/Tonsilite<sup>4</sup>

Em três estudos controlados, duplo-cegos, conduzidos nos Estados Unidos, a azitromicina (12 mg/kg, 1 vez ao dia, por 5 dias) foi comparada à penicilina V (250 mg, 3 vezes ao dia, por 10 dias) no tratamento de faringite associada ao Grupo A streptococci beta-hemolítico (GABHS – estreptococos beta-hemolíticos do grupo A – ou *S. pyogenes*). A azitromicina foi estatisticamente superior clinicamente e

microbiologicamente à penicilina nos parâmetros clínico e microbiológico no Dia 14 e Dia 30, com o seguinte sucesso clínico (por ex. Cura e melhora) e taxas de eficácia bacteriológica (para a combinação de pacientes avaliada e documentada na GABHS):

**Três estudos americanos em faringite azitromicina vs penicilina V**

**Resultados de Eficácia**

	<b>Dia 14</b>	<b>Dia 30</b>
<b>Erradicação bacteriológica:</b>		
azitromicina	323/340 (95%)	255/330 (77%)
penicilina V	242/332 (73%)	206/325 (63%)
<b>Sucesso clínico (cura com melhora):</b>		
azitromicina	336/343 (98%)	310/330 (94%)
penicilina V	284/338 (84%)	241/325 (74%)

Aproximadamente 1% de *S. pyogenes* azitromicina-susceptíveis isolados foram resistentes à azitromicina no tratamento seguinte.

**Uso Adulto**

**Exacerbação bacterial aguda de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) <sup>5</sup>**

Em um estudo controlado, randomizado, duplo-cego de exacerbação bacteriana aguda de bronquite crônica, azitromicina (500 mg, 1 vez ao dia, por 3 dias) foi comparada à claritromicina (500 mg, 2 vezes ao dia, por 10 dias). O principal *endpoint* deste estudo foi a taxa de cura clínica do Dia 21-24. Entre os 304 pacientes analisados na Intenção de Tratar Modificada (*In The Modified Intent To Treat Analysis*) nas visitas do Dia 21-24, a taxa de cura clínica para 3 dias de azitromicina foi 85% (125/147) comparado a 82% (129/157) para 10 dias de claritromicina.

Os seguintes dados foram as taxas de cura clínica nas visitas dos Dias 21-24 dos pacientes avaliados bacteriologicamente por patógeno:

<b>Patógeno</b>	<b>azitromicina (3 dias)</b>	<b>claritromicina (10 dias)</b>
<i>S. pneumoniae</i>	29/32 (91%)	21/27 (78%)
<i>H. influenzae</i>	12/14 (86%)	14/16 (88%)
<i>M. catarrhalis</i>	11/12 (92%)	12/15 (80%)

**Sinusite bacteriana aguda**

Em um estudo clínico duplo cego controlado randomizado de sinusite bacteriana aguda, a azitromicina (500 mg uma vez ao dia por 3 dias) foi comparada com amoxicilina + clavulanato (500/ 125 mg três vezes ao dia por 10 dias). As avaliações das respostas clínicas foram realizadas nos dias 10 e 28. O primeiro *endpoint* deste estudo foi prospectivamente definido na taxa de cura clínica do dia 28. Para os 594 pacientes analisados na intenção modificada de tratamento na visita do dia 28, a taxa clínica de cura para os 3 dias de azitromicina foi de 71,5% (213/298) comparada com 71,5% (206/288) com uma confiança de 97,5% do intervalo de - 8,4 a 8,3, para 10 dias de amoxicilina/clavulanato.

Em um estudo clínico aberto não comparativo requerendo baseline punções de sinusite transantral, os seguintes resultados foram as taxas de sucesso clínico as visitas no dia 7 e no dia 28 para intenção de

tratar pacientes administrando 500 mg de azitromicina uma vez por dia durante três dias para os seguintes patógenos:

**Índice de sucesso clínico de azitromicina (500 mg por dia durante 3 dias)**

Patógeno	Dia 7	Dia 28
<i>S. pneumoniae</i>	23/26 (88%)	21/25 (84%)
<i>H. influenzae</i>	28/32 (87%)	24/32 (75%)
<i>M. catarrhalis</i>	14/15 (93%)	13/15 (87%)

**Tratamento de Doença Inflamatória Pélvica<sup>6</sup>**

Os resultados de um estudo aberto indicam que três esquemas terapêuticos (azitromicina *versus* azitromicina/metronidazol *versus* doxiciclina, metronidazol, cefoxitina e probenecida) foram comparáveis em termos de eficácia e segurança para o tratamento de mulheres com doença inflamatória pélvica aguda. Os dados originados desse estudo mostram um índice de sucesso clínico global (cura + melhora) maior ou igual a 97% em todos os grupos terapêuticos ao final do tratamento, com 96% ou mais dos patógenos erradicados. No acompanhamento, um número equivalente ou maior que 90% dos patógenos foram erradicados.

**Referências**

1. Azithromycin in the treatment of acute otitis media in children. A multicenter open-label trial employing amoxicillin/clavulanate potassium (Augmentin) as a comparative agent;
2. Dunne MW, Latiolais T, Lewis B, Pistorius B, Bottenfield G, Moore WH, Garret A, Stewart TD, Aoki J, Spiegel C, Boettger D, Shemer A. Randomized, double-blind study of the clinical efficacy of 3 days of azithromycin compared with co-amoxiclav for the treatment of acute otitis media. *J.Antimicrob Chemother.* 2003 Sep; 52(3):469-72. Epub 2003 Jul 29;
3. A double-blind, double-dummy, multicenter, randomized trial of single-dose azithromycin versus amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute otitis media in children ages 6 months to 12 years;
4. Azithromycin in the Treatment of Streptococcal Pharyngitis in Children. a Multicenter Double-Blind Trial Employing Penicillin V (V-Cillin K) as a Comparative Agent
5. Swanson RN, Lainez-Ventosilla A, De Salvo MC, Dunne MW, Amsden GW. Once-daily azithromycin for 3 days compared with clarithromycin for 10 days for acute exacerbation of chronic bronchitis: a multicenter, Double-blind, randomized study. *Treat Respir Med.* 2005;4(1):31-9.
6. Bevan CD, Ridgway GL, Rothermel CD, Efficacy and Safety of Azithromycin as Monotherapy or Combined with Metronidazole Compared with Two Standard Multidrug Regimens for the Treatment of Acute Pelvic. *J Int Med Res*2003; 31: 45-54.

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**Propriedades Farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: macrolídeos, código ATC J01FA.

**Modo de ação**

A azitromicina é o primeiro antibiótico da subclasse dos macrolídeos, conhecida como azalídeos, e é quimicamente diferente da eritromicina. É obtida através da inserção de um átomo de nitrogênio no anel lactônico da eritromicina A. O nome químico da azitromicina é 9-deoxi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A. O peso molecular é 749,0. A azitromicina liga-se ao 23S rRNA da subunidade ribossômica 50S. Desta forma, bloqueia a síntese proteica pela inibição do passo de

transpeptidação/translocação da síntese proteica e pela inibição da montagem da subunidade ribossômica 50S.

#### **Eletrofisiologia cardíaca**

O prolongamento do intervalo QTc foi estudado em um ensaio paralelo, controlado por placebo e randomizado em 116 indivíduos saudáveis, que receberam cloroquina (1000 mg) isoladamente ou em combinação com azitromicina (500mg, 1000 mg e 1500 mg uma vez ao dia). A coadministração da azitromicina aumentou o intervalo QTc de maneira dependente da dose e da concentração. Em comparação à cloroquina isoladamente, as médias máximas (95% de limite superior de confiança) do aumento de QTcF foram 5 (10) ms, 7 (12) e 9 (14) ms com coadministração de azitromicina 500 mg, 1000 mg e 1500 mg, respectivamente.

#### **Mecanismo de resistência**

Os dois mecanismos de resistência aos macrolídeos encontrados mais frequentemente, incluindo a azitromicina, são modificação de alvo (na maioria das vezes por metilação do 23S rRNA) e de efluxo ativo. A ocorrência destes mecanismos de resistência varia de espécie para espécie e, dentro de uma espécie, a frequência de resistência varia conforme a localização geográfica.

A modificação ribossômica mais importante que determina a ligação reduzida dos macrolídeos é pós-transcricional (N6)-dimetilação de adenina no nucleotídeo A2058 (sistema de numeração *Escherichia coli*) do 23S rRNA pelas metilases codificadas pelos genes *erm* (eritromicina ribossomo metilase). Frequentemente, as modificações ribossômicas determinam a resistência cruzada (fenótipo MLS<sub>B</sub>) para outras classes de antibióticos, cujos locais de ligação ribossômica se sobrepõem à dos macrolídeos: as lincosamidas (incluindo a clindamicina), e as estreptograminas B (que incluem, por exemplo, o componente quinupristina de quinupristina/dalfopristina). Diversos genes *erm* estão presentes em diferentes espécies bacterianas, em particular, nos estreptococos e estafilococos. A susceptibilidade aos macrolídeos também pode ser afetada por alterações mutacionais encontradas menos frequentemente nos nucleotídeos A2058 e A2059, e em algumas outras posições de 23S rRNA, ou nas grandes subunidades ribossômicas das proteínas L4 e L22.

As bombas de efluxo ocorrem em diversas espécies, incluindo as bactérias Gram-negativas, tais como *Haemophilus influenzae* (onde podem determinar a concentração inibitória mínima [CIMs] intrinsecamente mais elevada) e os estafilococos. Nos estreptococos e enterococos, uma bomba de efluxo que reconhece membros 14 - e 15- macrolídeos (que incluem, respectivamente, a eritromicina e azitromicina) é codificada por genes *mef(A)*.

#### **Metodologia para a determinação da susceptibilidade *in vitro* de bactérias à azitromicina**

Os testes de susceptibilidade devem ser realizados utilizando métodos laboratoriais padronizados, tais como aqueles descritos pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Estes incluem os métodos de diluição (determinação CIM) e métodos de susceptibilidade de disco. Ambos, o CLSI e o Comitê Europeu para Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana (EUCAST) fornecem critérios interpretativos para estes métodos.

Com base numa série de estudos, recomenda-se que a atividade *in vitro* da azitromicina seja testada no ar ambiente, para garantir um pH fisiológico do meio de crescimento. As tensões elevadas de CO<sub>2</sub>, muitas vezes usadas para estreptococos e anaeróbios, e, ocasionalmente, para outras espécies, resultam em uma

redução do pH do meio. Isto tem um efeito adverso maior sobre a potência aparente da azitromicina do que sobre a de outros macrolídeos.

Os valores limite de suscetibilidade CLSI, com base na microdiluição em caldo ou testes de diluição em Ágar, com incubação no ar ambiente, se encontram na tabela abaixo:

**Critérios interpretativos CLSI de suscetibilidade de diluição**

Organismo	Microdiluição em caldo CIM (mg/L)		
	Suscetível	Intermediário	Resistente
Espécies <i>Haemophilus</i>	≤ 4	-	≥ <sup>b</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 2	-	≥ <sup>b</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 2	4	≥ 8
Estreptococos <sup>a</sup>	≤ 0,5	1	≥ 2

<sup>a</sup> Inclui *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos β-hemolíticos e estreptococos viridans.

<sup>b</sup> A ausência atual de dados sobre cepas resistentes impede a definição de qualquer categoria diferente dos suscetíveis. Se as cepas alcançam resultados CIM diferentes de susceptível, devem ser enviadas a um laboratório de referência para testes adicionais.

Incubação no ar ambiente.

CLSI = *Clinical and Laboratory Standards Institute*; CIM = Concentração inibitória mínima.

Fonte: CLSI M45, 2015; CLSI M100, 2018.

A susceptibilidade também pode ser determinada pelo método de difusão em disco, medindo os diâmetros da zona de inibição após incubação no ar ambiente. Os discos de suscetibilidade contêm 15 µg de azitromicina. Os critérios de interpretação para as zonas de inibição, estabelecidos pelo CLSI com base em sua correlação com as categorias de susceptibilidade CIM, estão listados na tabela abaixo:

**Critérios de interpretação CLSI da zona do disco**

Organismo	Diâmetro da zona de inibição do disco (mm)		
	Suscetível	Intermediário	Resistente
Espécies <i>Haemophilus</i>	≥ 12	-	-
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≥ 26	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	≥ 20	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	≥ 18	14 - 17	≤ 13
Estreptococos <sup>a</sup>	≥ 18	14 - 17	≤ 13

<sup>a</sup> Inclui *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos β-hemolítico e estreptococos viridans.

Incubação no ar ambiente.

CLSI = *Clinical and Laboratory Standards Institute*;

mm = milímetros.

Fonte: CLSI M45, 2015. CLSI M100, 2018.

A validade de ambos os métodos de teste de diluição e difusão de disco deve ser verificada usando cepas de controle de qualidade (CQ), como indicado pelo CLSI. Os limites aceitáveis para o teste de azitromicina contra esses organismos estão listados na tabela abaixo:

**Faixas de controle de qualidade para os testes de susceptibilidade da azitromicina (CLSI)**

**Microdiluição em caldo CIM**

Organismo	Faixa de controle de qualidade (azitromicina mg/L)
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	1 – 4
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,5 – 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,06 - 0,25

**Diâmetro da zona de inibição do disco (disco de 15 µg)**

Organismo	Faixa de controle de qualidade (mm)
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	13 – 21
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	21 – 26
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	19 – 25

Incubação no ar ambiente.

CLSI = *Clinical and Laboratory Standards Institute*; CIM = Concentração inibitória mínima;

mm = milímetros.

Fonte: CLSI M100, 2018.

O Comitê Europeu em Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana (EUCAST) também tem valores limite de suscetibilidade estabelecidos para azitromicina, com base na determinação do CIM. Os critérios de susceptibilidade EUCAST estão listados na tabela abaixo:

**Valores limite de susceptibilidade EUCAST para a azitromicina**

	CIM (mg / L)	
	Suscetíveis	Resistentes
Espécies de <i>Staphylococcus</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
Estreptococos β-hemolítico <sup>a</sup>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

<sup>a</sup> Inclui os Grupos A, B, C, G.

EUCAST = Comitê Europeu para Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana; CIM = Concentração inibitória mínima.

Fonte: site EUCAST.

**EUCAST Clínica Breakpoint Tabela v 8.0, válido 2018-01-01**

[www.eucast.org/.../EUCAST.../Breakpoint\\_tables/v\\_8.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](http://www.eucast.org/.../EUCAST.../Breakpoint_tables/v_8.0_Breakpoint_Tables.pdf)

**Espectro antibacteriano**

A prevalência da resistência adquirida pode variar geograficamente e com tempo para espécies selecionadas e informações locais sobre a resistência são desejáveis, particularmente no tratamento de infecções graves. Se necessário o especialista deve ser avisado quando a prevalência local de resistência é tão grande que a utilidade do agente em pelo menos alguns tipos de infecções são questionáveis.

A azitromicina demonstra resistência cruzada com isolados gram-positivos resistentes à eritromicina. Como anteriormente discutido, algumas modificações ribossômicas determinam a resistência cruzada

com outras classes de antibióticos cujos locais de ligação ribossômica se sobrepõem à dos macrolídeos: as lincosamidas (incluindo a clindamicina), e estreptogramina B (que incluem, por exemplo, o componente quinupristina de quinupristina / dalfopristina). Foi observada a diminuição da susceptibilidade do macrolídeo ao longo do tempo, em particular para *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*, e também foi observado em estreptococos viridans e em *Streptococcus agalactiae*.

Os organismos que comumente são sensíveis à azitromicina incluem:

Bactérias aeróbicas e facultativas gram-positivas (isolados sensíveis à eritromicina): *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae*\*, *S. pneumoniae*\* e *Streptococcus pyogenes*\*, outros estreptococos β-hemolíticos (Grupos C, F, G), e estreptococos viridans. Isolados resistentes aos macrolídeos são encontrados com relativa frequência entre as bactérias aeróbicas e facultativas gram-positivas, em particular entre *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *S. pneumoniae* resistente à penicilina (PRSP).

Bactérias aeróbicas e facultativas gram-negativas: *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus ducreyi*\*, *Haemophilus influenzae*\*, *Haemophilus parainfluenzae*\*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*\*, e *Neisseria gonorrhoeae*\*. As *Pseudomonas spp.* e a maioria das *Enterobacteriaceae* são inerentemente resistentes à azitromicina, embora a azitromicina tenha sido utilizada para tratar infecções por *Salmonella enterica*.

Anaeróbios: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp.* e *Prevotella bivia*.

Outras espécies bacterianas: *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*\*, *Mycoplasma pneumoniae*\*, *Treponema pallidum* e *Ureaplasma urealyticum*.

Patógenos oportunistas associados com infecção pelo HIV: MAC\*, e os microrganismos eucarióticos *Pneumocystis jirovecii* e *Toxoplasma gondii*.

\*A eficácia da azitromicina contra as espécies indicadas tem sido demonstrada em estudos clínicos.

## Propriedades Farmacocinéticas

### Absorção

Após a administração oral em humanos, a azitromicina é amplamente distribuída pelo corpo; a biodisponibilidade é de aproximadamente 37%. A azitromicina administrada sob a forma de comprimidos após uma refeição substancial tem a biodisponibilidade reduzida no mínimo em 50%. O tempo necessário para alcançar os picos de concentração plasmática é de 2 a 3 horas.

### Distribuição

Em estudos animais, foram observadas altas concentrações de azitromicina nos fagócitos. Em modelos experimentais, maiores concentrações de azitromicina são liberadas durante a fagocitose ativa do que pelos fagócitos não estimulados. Em modelos animais, isto resulta em altas concentrações de azitromicina sendo liberadas para os locais de infecção.

Os estudos de farmacocinética em humanos demonstraram níveis acentuadamente maiores de azitromicina nos tecidos do que no plasma (até 50 vezes a concentração máxima observada no plasma), indicando que o fármaco se liga fortemente aos tecidos. A concentração nos tecidos-alvo, assim como pulmões, amígdalas e próstata excede a CIM<sub>90</sub> para a maioria dos patógenos após dose única de 500 mg. Após administração oral de doses diárias de 600 mg de azitromicina a C<sub>máx</sub> foi de 0,33 µg/mL e 0,55 µg/mL nos dias 1 e 22, respectivamente. O pico médio de concentração observado em leucócitos, no maior local de disseminação da *Mycobacterium avium-intracellulare*, foi de 252 µg/mL (± 49%) e acima de 146 µg/mL (± 33%) em 24 horas no estado de equilíbrio.

### **Eliminação**

A meia-vida plasmática de eliminação terminal reflete bem a meia-vida de depleção tecidual de 2 a 4 dias. Aproximadamente 12% da dose administrada intravenosamente é excretada na urina em até 3 dias como fármaco inalterado, sendo a maior parte nas primeiras 24 horas. A excreção biliar constitui a principal via de eliminação da azitromicina como fármaco inalterado após a administração oral. Concentrações muito altas de azitromicina inalterada foram encontradas na bile de seres humanos, juntamente com 10 metabólitos formados por N- e O- desmetilação, hidroxilação dos anéis de desosamina e aglicona e clivagem do conjugado de cladinose. A comparação das análises cromatográficas (HPLC) e microbiológicas nos tecidos sugere que os metabólitos não participam da atividade microbiológica da azitromicina.

### **Farmacocinética em Pacientes do Grupo de Risco**

#### **Idosos**

Em voluntários idosos (> 65 anos) foi observado um leve aumento nos valores da área sob a curva (AUC) após um regime de 5 dias quando comparado ao de voluntários jovens (< 40 anos), mas este aumento não foi considerado clinicamente significativo, sendo que neste caso o ajuste de dose não é recomendado.

#### **Insuficiência Renal**

A farmacocinética da azitromicina em indivíduos com taxa de filtração glomerular 10 – 80 mL/min não foi afetada quando administrada em dose única de 1 g de azitromicina de liberação imediata. Diferenças estatisticamente significativas na  $AUC_{0-120}$  (8,8  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  vs 11,7  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ),  $C_{\text{máx}}$  (1,0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  vs 1,6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) e *clearance* renal (2,3 mL/min/kg vs 0,2 mL/min/kg) foram observadas entre o grupo com taxa de filtração glomerular < 10 mL/min e taxa de filtração glomerular > 80 mL/min.

#### **Insuficiência Hepática**

Em pacientes com insuficiência hepática de grau leve (classe A) a moderado (classe B), não há evidência de uma alteração acentuada na farmacocinética sérica da azitromicina quando comparada a pacientes com a função hepática normal. Nestes pacientes o *clearance* de azitromicina na urina parece estar aumentado, possivelmente para compensar o *clearance* hepático reduzido.

#### **Dados de Segurança Pré-Clínicos**

Foi observada fosfolipidose (acúmulo intracelular de fosfolípidos) em vários tecidos (por ex. olhos, gânglios da raiz dorsal, fígado, bexiga, rins, baço e/ou pâncreas) de ratos, camundongos e cachorros após doses múltiplas de azitromicina. A fosfolipidose foi observada em um grau similar nos tecidos de ratos e cachorros neonatos. Foi demonstrado que o efeito é reversível após descontinuação do tratamento com azitromicina. A significância da descoberta para animais e humanos não é conhecida.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

AZITROPHAR é contraindicado a indivíduos com hipersensibilidade à azitromicina, eritromicina, a qualquer antibiótico macrolídeo, cetolídeo ou a qualquer componente da fórmula listado no item I. Identificação do Medicamento - Composição.

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

#### **Hipersensibilidade**

Assim como ocorre com a eritromicina e outros macrolídeos, foram relatadas reações alérgicas graves incluindo angioedema e anafilaxia (raramente fatal), e reações dermatológicas incluindo Pustulose

Exantemática Generalizada Aguda (PEGA), Síndrome de *Stevens-Johnson* (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) (raramente fatal) e reações adversas a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Algumas destas reações observadas com o uso da azitromicina resultaram em sintomas recorrentes e necessitaram de um período maior de observação e tratamento.

Se ocorrer alguma reação alérgica, o uso do medicamento deve ser descontinuado e deve ser administrado tratamento adequado. Os médicos devem estar cientes que os sintomas alérgicos podem reaparecer quando o tratamento sintomático é descontinuado.

#### **Hepatotoxicidade**

Uma vez que a principal via de eliminação da azitromicina é o fígado, a azitromicina deve ser utilizada com cautela em pacientes com disfunção hepática significativa.

Foram relatadas alteração da função hepática, hepatite, icterícia colestática, necrose hepática e insuficiência hepática, algumas das quais resultaram em morte. A azitromicina deve ser descontinuada imediatamente se ocorrerem sinais e sintomas de hepatite.

#### **Estenose hipertrófica pilórica infantil**

Estenose pilórica hipertrófica infantil vem sendo relatada após o uso de azitromicina em neonatos (tratamento em até 42 dias de vida). Parentes e cuidadores devem ser informados para entrar em contato com o médico caso ocorra vômito ou irritabilidade decorrente da alimentação.

#### **Derivados de ergotamina**

Em pacientes recebendo derivados do *ergot*, o ergotismo tem sido acelerado pela coadministração de alguns antibióticos macrolídeos. Não há dados a respeito da possibilidade de interação entre *ergot* e azitromicina. Entretanto, devido à possibilidade teórica de ergotismo, AZITROPHAR e derivados do *ergot* não devem ser coadministrados.

#### **Superinfecção**

Assim como com qualquer preparação de antibiótico, é recomendável a constante observação dos sinais de crescimento de organismos não suscetíveis, incluindo fungos.

#### **Diarreia associada à *Clostridium difficile***

Foi relatada diarreia associada à *Clostridium difficile* com a maioria dos agentes antibacterianos, incluindo azitromicina, que pode variar de diarreia leve a colite fatal. O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon permitindo o crescimento de *C. difficile*.

A *C. difficile* produz toxinas A e B que contribuem para o desenvolvimento de diarreia associada. Hipertoxinas produzidas por cepas de *C. difficile* causaram aumento da morbidade e mortalidade, uma vez que estas infecções podem ser refratárias a tratamento antimicrobiano e podem necessitar de colectomia. A diarreia associada a *C. difficile* deve ser considerada em todos os pacientes que apresentam diarreia seguida do uso de antibióticos. Houve relatos de diarreia associada a *C. difficile* até 2 meses após a administração de agentes antibacterianos, assim é necessária uma história médica cuidadosa. Nestes casos é necessário cuidado médico.

#### **Insuficiência renal**

Em pacientes com taxa de filtração glomerular < 10 mL/min, foi observado um aumento de 33% na exposição sistêmica à azitromicina (vide item 3. Características Farmacológicas).

#### **Prolongamento do Intervalo QT**

Repolarização cardíaca e intervalo QT prolongados, levando a risco de desenvolvimento de arritmia cardíaca e *Torsades de Pointes* foram observados nos tratamentos com macrolídeos incluindo azitromicina (vide item 9. Reações Adversas). O médico deverá considerar o risco de prolongamento do intervalo QT, que pode ser fatal, ao pesar os riscos e benefícios de azitromicina para grupos de risco, incluindo:

- Pacientes com prolongamento do intervalo QT documentado ou congênito;
- Pacientes atualmente recebendo tratamento com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT, tais como antiarrítmicos das classes IA e III, agentes antipsicóticos, antidepressivos e fluoroquinolonas;
- Pacientes com distúrbios eletrolíticos, principalmente em casos de hipocalemia e hipomagnesemia;
- Pacientes com bradicardia, arritmia cardíaca ou insuficiência cardíaca clinicamente relevante;
- Pacientes idosos: pacientes idosos podem ser mais suscetíveis aos efeitos droga-associados no intervalo QT.

#### ***Miastenia gravis***

Exacerbações dos sintomas de *miastenia gravis* foram relatadas em pacientes em tratamento com azitromicina.

#### **Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas**

Não há evidências de que azitromicina possa afetar a habilidade do paciente de dirigir ou operar máquinas.

#### **Uso Durante a Gravidez e Lactação**

##### **Gravidez**

Estudos reprodutivos em animais foram realizados com doses até a concentração moderadamente tóxica para a mãe. Nestes estudos não foram encontradas evidências de danos ao feto devido à azitromicina. Há uma grande quantidade de dados de estudos observacionais realizados em vários países sobre a exposição à azitromicina durante a gravidez, em comparação com o não uso de antibiótico ou o uso de outro antibiótico durante o mesmo período. Embora a maioria dos estudos não sugira uma associação com efeitos adversos no feto, como malformações congênitas maiores ou malformações cardiovasculares, há evidências epidemiológicas limitadas de um risco aumentado de aborto após a exposição à azitromicina no início da gravidez.

A azitromicina só deve ser usada durante a gravidez se clinicamente necessário e se espera que o benefício do tratamento supere quaisquer pequenos riscos aumentados que possam existir.

##### **Lactação**

A informação limitada disponível na literatura publicada indica que a azitromicina está presente no leite humano com uma dose diária média estimada de 0,1 a 0,7 mg/kg/dia. Não foram observados efeitos adversos graves da azitromicina nos lactentes amamentados.

Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapia com azitromicina, levando em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

### Fertilidade

Em estudos de fertilidade realizados em ratos, foram observados redução das taxas de gravidez após a administração de azitromicina. A relevância desta descoberta para os seres humanos é desconhecida.

**AZITROPHAR é um medicamento classificado na categoria B de risco na gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

**antiácidos:** um estudo de farmacocinética avaliou os efeitos da administração simultânea de antiácidos e azitromicina, não sendo observado qualquer efeito na biodisponibilidade total; embora o pico de concentração plasmática fosse reduzido em aproximadamente 24%. Em pacientes que estejam recebendo azitromicina e antiácidos, os mesmos não devem ser administrados simultaneamente.

**cetirizina:** em voluntários saudáveis, a coadministração de azitromicina em um regime de 5 dias com 20 mg de cetirizina no estado de equilíbrio não resultou em interação farmacocinética nem em alterações significativas no intervalo QT.

**didanosina (dideoxinosina):** a coadministração de 1200 mg/dia de azitromicina com 400 mg/dia de didanosina em 6 indivíduos HIV-positivos parece não ter afetado a farmacocinética do estado de equilíbrio da didanosina, quando esta foi comparada ao placebo.

**digoxina e colchicina:** tem sido relatado que a administração concomitante de antibióticos macrolídeos incluindo azitromicina com substratos de P-glicoproteína, tais como digoxina e colchicina, resultam em um aumento dos níveis séricos do substrato P-glicoproteína. Portanto, se a azitromicina e substratos P-gp, como digoxina, são administrados concomitantemente, deve ser considerada a possibilidade de elevadas concentrações de digoxina no soro. São necessárias a monitoração clínica dos níveis de digoxina no soro durante o tratamento com azitromicina e após a sua descontinuação.

**ergot:** existe uma possibilidade teórica de interação entre azitromicina e derivados do *ergot* (vide item 5. Advertências e Precauções).

**zidovudina:** doses únicas de 1000 mg e doses múltiplas de 1200 mg ou 600 mg de azitromicina tiveram um pequeno efeito na farmacocinética plasmática ou na excreção urinária da zidovudina ou de seu metabólito glicuronídeo. Entretanto, a administração de azitromicina aumentou as concentrações do metabólito clinicamente ativo, a zidovudina fosforilada, nas células mononucleares do sangue periférico. O significado clínico deste resultado ainda não foi elucidado, porém pode beneficiar os pacientes.

A azitromicina não interage significativamente com o sistema do citocromo P450 hepático. Acredita-se que não há participação da azitromicina nas interações farmacocinéticas medicamentosas como observado com a eritromicina e outros macrolídeos. A indução ou inativação do citocromo P450 hepático via complexo citocromo-metabólito não ocorre com a azitromicina.

Foram conduzidos estudos farmacocinéticos entre a azitromicina e os seguintes fármacos conhecidos por participarem significativamente no metabolismo mediado pelo citocromo P450:

**atorvastatina:** a coadministração de atorvastatina (10 mg diários) e azitromicina (500 mg diários) não alterou as concentrações plasmáticas da atorvastatina (baseado em testes de inibição de HMG-CoA redutase). No entanto, em experiência pós-comercialização têm sido relatados casos de rabdomiólise em pacientes recebendo azitromicina com estatinas.

**carbamazepina:** em um estudo de interação farmacocinética em voluntários saudáveis, não foram observados efeitos significativos nos níveis plasmáticos da carbamazepina ou de seus metabólitos ativos em pacientes que receberam azitromicina concomitantemente.

**cimetidina:** foi realizado um estudo de farmacocinética para avaliar os efeitos de dose única de cimetidina administrada duas horas antes da azitromicina, neste estudo não foram observadas quaisquer alterações na farmacocinética da azitromicina.

**anticoagulantes orais do tipo cumarínicos:** em um estudo de interação farmacocinética, a azitromicina não alterou o efeito anticoagulante de uma dose única de 15 mg de varfarina, quando administrada a voluntários saudáveis. No período pós-comercialização foram recebidos relatos de potencialização da anticoagulação, subsequente à coadministração de azitromicina e anticoagulantes orais do tipo cumarínicos. Embora uma relação causal não tenha sido estabelecida, deve-se levar em consideração a frequência com que é realizada a monitoração do tempo de protrombina quando a azitromicina é utilizada em pacientes recebendo anticoagulantes orais do tipo cumarínicos.

**ciclosporina:** em um estudo de farmacocinética com voluntários saudáveis que receberam doses orais de 500 mg/dia de azitromicina, por 3 dias e, então dose única oral de 10 mg/kg de ciclosporina, a  $C_{máx}$  resultante de ciclosporina e a  $AUC_{0-5}$  foram considerados significativamente elevados. Consequentemente, deve-se ter cuidado antes de considerar o uso concomitante destes fármacos. Se for necessária a coadministração, os níveis de ciclosporina devem ser monitorados e a dose deve ser ajustada adequadamente.

**efavirenz:** a coadministração de uma dose única de 600 mg de azitromicina e 400 mg diários de efavirenz durante 7 dias não resultou em interações farmacocinéticas clinicamente significativas.

**fluconazol:** a coadministração de uma dose única de 1200 mg de azitromicina não alterou a farmacocinética de uma dose única de 800 mg de fluconazol. A exposição total e a meia-vida da azitromicina não foram alteradas pela coadministração de fluconazol, porém foi observada uma diminuição clinicamente insignificante na  $C_{máx}$  (18%) da azitromicina.

**indinavir:** a coadministração de uma dose única de 1200 mg de azitromicina não produziu efeito clinicamente significativo na farmacocinética do indinavir quando administrado em doses de 800 mg, 3 vezes ao dia, durante 5 dias.

**metilprednisolona:** em um estudo de interação farmacocinética em voluntários saudáveis, a azitromicina não produziu efeito significativo na farmacocinética da metilprednisolona.

**midazolam:** em voluntários saudáveis, a coadministração de azitromicina 500 mg/dia por 3 dias não causou alterações clinicamente significativas na farmacocinética e na farmacodinâmica de uma dose única de 15 mg de midazolam.

**nelfinavir:** a coadministração de azitromicina (1200 mg) e nelfinavir no estado de equilíbrio (750 mg, 3 vezes ao dia) resultou num aumento da concentração de azitromicina. Nenhum evento adverso clinicamente significativo foi observado e nenhum ajuste de dose foi necessário.

**rifabutina:** a coadministração da azitromicina com a rifabutina não afetou as concentrações séricas dos fármacos. Foi observada neutropenia em indivíduos tratados com azitromicina e rifabutina concomitantemente. Embora a neutropenia tenha sido relacionada ao uso da rifabutina, uma relação causal não foi estabelecida para o uso da combinação da rifabutina com a azitromicina (vide item 9. Reações Adversas).

**sildenafil:** em voluntários masculinos normais e saudáveis não houve evidência de efeito da azitromicina (500 mg diários por 3 dias) na AUC e na  $C_{máx}$  da sildenafil ou do seu principal metabólito circulante.

**terfenadina:** estudos farmacocinéticos não demonstraram evidência de interação entre a azitromicina e a terfenadina. Foram relatados raros casos em que a possibilidade dessa interação não poderia ser totalmente excluída; contudo, não existem evidências consistentes de que tal interação tenha ocorrido.

**teofilina:** não há evidência de interação farmacocinética clinicamente significativa quando a azitromicina e a teofilina são coadministradas em voluntários saudáveis.

**triazolam:** em 14 voluntários sadios, a coadministração de azitromicina 500 mg no dia 1 e 250 mg no dia 2 com 0,125 mg de triazolam no dia 2, não produziu efeito significativo em qualquer variável farmacocinética do triazolam comparada ao triazolam e placebo.

**trimetoprima/sulfametoxazol:** a coadministração de trimetoprima e sulfametoxazol (160 mg/800 mg) durante 7 dias com 1200 mg de azitromicina administrada no 7º dia de tratamento não produziu efeito significativo nos picos de concentrações, na exposição total ou excreção urinária tanto de trimetoprima quanto de sulfametoxazol no 7º dia de tratamento. As concentrações séricas de azitromicina foram similares àquelas observadas em outros estudos.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

AZITROPHAR comprimido revestido deve ser conservado em temperatura ambiente (15 a 30°C), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade de AZITROPHAR comprimido é 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:** comprimidos revestidos oblongos, de cor branca a esbranquiçada, com sulco central em uma das faces e isento de partículas estranhas.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

AZITROPHAR deve ser administrado em dose única diária. O período de doseamento em relação à infecção é dado abaixo.

Os comprimidos de AZITROPHAR podem ser tomados com ou sem alimentos.

### Uso em Adultos

Para o tratamento de doenças sexualmente transmissíveis causadas por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi* ou *Neisseria gonorrhoeae* suscetível, a dose é de 1000 mg em dose oral única.

Para todas as outras indicações nas quais é utilizada a formulação oral, uma dose total de 1500 mg deve ser administrada em doses diárias de 500 mg, durante 3 dias.

### Uso em Crianças

A dose máxima total recomendada para qualquer tratamento em crianças é de 1500 mg.

AZITROPHAR comprimido revestido deve ser administrado somente em crianças pesando mais que 45 kg.

Em geral, a dose total em crianças é de 30 mg/kg. No tratamento para faringite estreptocócica pediátrica deveria ser administrada sob diferentes esquemas posológicos (vide a seguir).

A dose total de 30 mg/kg deve ser administrada em dose única diária de 10 mg/kg, durante 3 dias.

Uma alternativa para o tratamento de crianças com otite média aguda é dose única de 30 mg/kg.

**Para o tratamento da faringite estreptocócica em crianças:** foi demonstrada a eficácia da azitromicina administrada em dose única diária de 10 mg/kg ou 20 mg/kg por 3 dias; entretanto, não se deve exceder a dose diária de 500 mg. Em estudos clínicos comparativos, utilizando esses dois regimes de dose, foi observada uma eficácia clínica similar. Porém, a erradicação bacteriológica foi maior e mais evidente com a dose de 20 mg/kg/dia. Entretanto, a penicilina é geralmente o fármaco escolhido para o tratamento da faringite causada pelo *Streptococcus pyogenes*, incluindo a profilaxia da febre reumática.

#### **Uso em Pacientes Idosos**

A mesma dose utilizada em pacientes adultos pode ser utilizada em pacientes idosos. Pacientes idosos podem ser mais susceptíveis ao desenvolvimento de arritmias *Torsades de Pointes* do que pacientes mais jovens (vide item 5. Advertências e Precauções).

#### **Uso em Pacientes com Insuficiência Renal**

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com taxa de filtração glomerular 10 – 80 mL/min. No caso de taxa de filtração glomerular < 10 mL/min, AZITROPHAR deve ser administrado com cautela (vide itens 5. Advertências e Precauções e 3. Características Farmacológicas).

#### **Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática**

As mesmas doses que são administradas a pacientes com a função hepática normal, podem ser utilizadas em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (vide item 5. Advertências e Precauções).

#### **Posologia para pacientes que iniciaram tratamento com azitromicina di-hidratada IV - Substituição do tratamento intravenoso pelo tratamento oral**

##### **Pneumonia adquirida na comunidade**

A dose recomendada de azitromicina di-hidratada IV, pó para solução para infusão, para o tratamento de pacientes adultos com pneumonia adquirida na comunidade causada por organismos sensíveis é de 500 mg, em dose única diária, por via intravenosa, durante no mínimo, 2 dias. O tratamento intravenoso deve ser seguido por AZITROPHAR, via oral, em dose única diária de 500 mg até completar um ciclo terapêutico de 7 a 10 dias. A substituição do tratamento intravenoso pelo tratamento oral deve ser estabelecida a critério médico, de acordo com a resposta clínica.

##### **Doença inflamatória pélvica**

A dose recomendada de azitromicina di-hidratada IV é de 500 mg, em dose única diária, por via intravenosa, durante 1 ou 2 dias. A substituição do tratamento intravenoso para o tratamento oral deve ser estabelecida a critério médico, de acordo com a resposta clínica.

#### **Dose Omitida**

Caso o paciente esqueça de administrar AZITROPHAR 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 da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

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

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

AZITROPHAR é bem tolerado, apresentando baixa incidência de efeitos colaterais.

**Em estudos clínicos foram relatados os seguintes efeitos indesejáveis:**

**Distúrbios do Sistema Sanguíneo e Linfático:** episódios transitórios de uma leve redução na contagem de neutrófilos foram ocasionalmente observados nos estudos clínicos.

**Distúrbios do Ouvido e Labirinto:** disfunções auditivas, incluindo perda de audição, surdez e/ou tinido, foram relatados por pacientes recebendo azitromicina. Muitos desses eventos foram associados ao uso

prolongado de altas doses em estudos clínicos. Nos casos em que informações de acompanhamento estavam disponíveis, foi observado que a maioria desses eventos foi reversível.

**Distúrbios Gastrointestinais:** náusea, vômito, diarreia, fezes amolecidas, desconforto abdominal (dor/cólica) e flatulência.

**Distúrbio Hepatobiliar:** disfunção hepática.

**Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo:** reações alérgicas incluindo *rash* e angioedema.

**Em experiência pós-comercialização, foram relatados os seguintes efeitos indesejáveis:**

**Infecções e Infestações:** monilíase e vaginite.

**Distúrbios Sanguíneos e do Sistema Linfático:** trombocitopenia.

**Distúrbio do Sistema Imunológico:** anafilaxia (raramente fatal) (vide item 5. Advertências e Precauções).

**Distúrbio do Metabolismo e Nutrição:** anorexia.

**Distúrbios Psiquiátricos:** reação agressiva, nervosismo, agitação e ansiedade.

**Distúrbios do Sistema Nervoso:** tontura, convulsões, cefaleia, hiperatividade, hipoestesia, parestesia, sonolência e desmaio. Casos raros de distúrbio de paladar/olfato e/ou perda foram relatados.

**Distúrbios do Ouvido e Labirinto:** surdez, zumbido, alterações na audição e vertigem.

**Distúrbios Cardíacos:** palpitações e arritmias incluindo taquicardia ventricular foram relatadas. Há relatos raros de prolongamento QT e *Torsades de Pointes* (vide item 5. Advertências e Precauções).

**Distúrbio Vascular:** hipotensão.

**Distúrbios Gastrointestinais:** vômito/diarreia (raramente resultando em desidratação), dispepsia, constipação, colite pseudomembranosa, pancreatite e raros relatos de descoloração da língua.

**Distúrbios Hepatobiliares:** hepatite e icterícia colestática foram relatadas, assim como casos raros de necrose hepática e insuficiência hepática, a qual resultou em morte (vide item 5. Advertências e Precauções).

**Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo:** reações alérgicas incluindo prurido, *rash*, fotossensibilidade, edema, urticária e angioedema. Foram relatados raros casos de reações dermatológicas graves, incluindo eritema multiforme, Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (PEGA), síndrome de *Stevens-Johnson* (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) e reações adversas a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

**Distúrbio Músculoesquelético e Tecido Conjuntivo:** artralgia.

**Distúrbios Renais e Urinário:** nefrite intersticial e disfunção renal aguda.

**Distúrbios Gerais:** astenia, cansaço e mal-estar.

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

## 10. SUPERDOSE

Os eventos adversos observados com doses superiores às recomendadas foram similares aos eventos observados com as doses recomendadas. Na ocorrência de superdose, são indicadas medidas gerais de suporte e sintomáticas, conforme a necessidade.

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



**DIZERES LEGAIS**

M.S. 1.4107.0006

Farm. Resp.: Geraldo Vinícius Elias - CRF/MG-13.661



PHARLAB - Indústria Farmacêutica S.A

Rua Olímpio Rezende de Oliveira, 28 - B. Américo Silva

35590-174 - Lagoa da Prata/MG

[www.pharlab.com.br](http://www.pharlab.com.br)

CNPJ: 02.501.297/0001-02

Indústria Brasileira



0800 0373322  
[sac@pharlab.com.br](mailto:sac@pharlab.com.br)



Preserve o Meio Ambiente

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

AZITROPHAR\_COMP\_VPS

001945



# **AZITROPHAR**

Pharlab Indústria Farmacêutica S.A.

Pó para suspensão oral

600 mg e 900 mg



## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### AZITROPHAR

azitromicina di-hidratada

## MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

### APRESENTAÇÕES:

#### AZITROPHAR pó para suspensão oral de 600 mg:

Embalagens com 1 ou 50 frasco(s) contendo pó para suspensão oral acompanhado(s) de 1 ou 50 seringa(s) para uso oral graduada(s) até 5mL com tampa interna para fixação à boca do frasco, respectivamente.

#### AZITROPHAR pó para suspensão oral de 900 mg:

Embalagens com 1 ou 50 frasco(s) contendo pó para suspensão oral acompanhado(s) de 1 ou 50 seringa(s) para uso oral graduada(s) até 5mL com tampa interna para fixação à boca do frasco, respectivamente.

### USO ORAL

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

### COMPOSIÇÃO

Cada 5 mL da suspensão reconstituída de AZITROPHAR contém:

azitromicina di-hidratada ..... 230,60 mg\*

\*equivalente a 200 mg de azitromicina base

Excipientes q.s.p. .... 5 mL

(sacarose, fosfato de sódio tribásico, goma xantana, ciclamato de sódio, sacarina sódica, hiprolose, dióxido de silício, aroma artificial de tutti-frutti)

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

AZITROPHAR (azitromicina di-hidratada) pó para suspensão oral é indicado em infecções causadas por organismos suscetíveis, em infecções do trato respiratório inferior incluindo bronquite e pneumonia, em infecções da pele e tecidos moles, em otite média aguda e infecções do trato respiratório superior incluindo sinusite e faringite/tonsilite. (Penicilina é o fármaco de escolha usual no tratamento de faringite devido a *Streptococcus pyogenes*, incluindo a profilaxia da febre reumática. A azitromicina geralmente é efetiva na erradicação do estreptococo da orofaringe; porém dados que estabelecem a eficácia da azitromicina e a subsequente prevenção da febre reumática não estão disponíveis no momento).

Nas doenças sexualmente transmissíveis no homem e na mulher, AZITROPHAR (azitromicina di-hidratada) é indicado no tratamento de infecções genitais não complicadas devido a *Chlamydia trachomatis*. É também indicado no tratamento de cancro devido a *Haemophilus ducreyi*, e em infecções genitais não complicadas devido a *Neisseria gonorrhoeae* sem resistência múltipla. Infecções concomitantes com *Treponema pallidum* devem ser excluídas.

AZITROPHAR\_SUS\_OR\_VPS

001947

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

### Uso Pediátrico

#### Segurança e eficácia utilizando azitromicina 30 mg/kg administrada por 5 dias

Em um estudo controlado, duplo-cego, de otite média aguda realizado nos Estados Unidos, a azitromicina (10 mg/kg no Dia 1, seguido por 5 mg/kg nos Dias 2-5) foi comparada a amoxicilina/clavulanato de potássio (4:1). Entre os 553 pacientes que foram avaliados quanto à eficácia clínica, a taxa de sucesso clínico no Dia 11 foi de 88% para azitromicina e de 88% para o agente controle. Entre os 521 pacientes avaliados na visita do Dia 30, a taxa de sucesso foi de 73% para azitromicina e de 71% para o agente controle.

Na análise de segurança do estudo, a incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento, primariamente gastrointestinais, em todos os pacientes tratados foi de 9% com azitromicina e 31% com o agente controle. Os efeitos colaterais mais frequentes foram diarreia (4% azitromicina *versus* 20% controle), vômito (2% azitromicina *versus* 7% controle) e dor abdominal (2% azitromicina *versus* 5% controle).

#### Segurança e eficácia utilizando azitromicina 30 mg/kg administrada por 3 dias

Em um estudo duplo-cego, controlado e randomizado de otite média aguda em crianças de 6 meses a 12 anos, azitromicina (10 mg/kg por dia, durante 3 dias) foi comparada a amoxicilina/clavulanato de potássio (7:1) a cada 12 horas, por 10 dias. Cada criança recebeu medicação e placebo para a comparação.

Entre os 366 pacientes avaliados, a taxa de eficácia clínica, após 12 dias do tratamento, foi de 83% para azitromicina e 88% para o agente controle. Entre os 362 pacientes avaliados após 24-28 dias de tratamento, a taxa de sucesso clínico foi de 74% e 69%, respectivamente.

#### Segurança e eficácia utilizando azitromicina 30 mg/kg administrada em dose única

Crianças de 6 meses a 12 anos foram randomizadas em um estudo duplo-cego e controlado em nove centros clínicos. Os pacientes receberam azitromicina (30 mg/kg, dose única) ou amoxicilina/clavulanato de potássio (7:1; a cada 12 horas, por 10 dias). Cada criança recebeu medicação e placebo para a comparação.

A resposta clínica e a segurança foram avaliadas ao final da terapia e, entre os 321 indivíduos avaliados ao fim do tratamento, a taxa de sucesso clínico foi de 87% para azitromicina e 88% para o controle.

#### Faringite/Tonsilite

Em três estudos controlados, duplo-cegos, conduzidos nos Estados Unidos, a azitromicina (12 mg/kg, 1 vez ao dia, por 5 dias) foi comparada à penicilina V (250 mg, 3 vezes ao dia, por 10 dias) no tratamento de faringite associada ao Grupo A streptococci beta-hemolítico (GABHS – estreptococos beta-hemolíticos do grupo A – ou *S. pyogenes*). A azitromicina foi estatisticamente superior à penicilina nos parâmetros clínico e microbiológico no Dia 14 e Dia 30, com o seguinte sucesso clínico e taxas de eficácia bacteriológica:

#### Resultados de Eficácia

Erradicação bacteriológica	Dia 14	Dia 30
azitromicina	323/340 (95%)	255/330 (77%)
penicilina V	242/332 (73%)	206/325 (63%)

Sucesso clínico	Dia 14	Dia 30

azitromicina	336/343 (98%)	310/330 (94%)
penicilina V	284/338 (84%)	241/325 (74%)

Aproximadamente 1% de *S. pyogenes* azitromicina-susceptíveis isolados foram resistentes à azitromicina no tratamento seguinte.

A incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento, principalmente gastrintestinais, em todos os pacientes tratados foi de 18% com azitromicina e 13% com penicilina. Os efeitos colaterais mais comuns foram diarreia e fezes amolecidas (6% azitromicina versus 2% penicilina), vômito (6% azitromicina versus 4% penicilina) e dor abdominal (3% azitromicina versus 1% penicilina).

#### Uso Adulto

##### Exacerbação bacteriana aguda de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

Em um estudo controlado, randomizado, duplo-cego de exacerbação bacteriana aguda de bronquite crônica, azitromicina (500 mg, 1 vez ao dia, por 3 dias) foi comparada à claritromicina (500 mg, 2 vezes ao dia, por 10 dias). O principal *endpoint* deste estudo foi a taxa de cura clínica do Dia 21-24. Entre os 304 pacientes analisados na Intenção de Tratar Modificada (*Modified Intent To Treat Analysis*) nas visitas do Dia 21-24, a taxa de cura clínica para 3 dias de azitromicina foi 85% (125/147) comparado a 82% (129/157) para 10 dias de claritromicina.

Os seguintes dados foram as taxas de cura clínica nas visitas dos Dias 21-24 dos pacientes avaliados bacteriologicamente por patógeno:

Patógeno	azitromicina (3 dias)	claritromicina (10 dias)
<i>S. pneumoniae</i>	29/32 (91%)	21/27 (78%)
<i>H. influenzae</i>	12/14 (86%)	14/16 (88%)
<i>M. catarrhalis</i>	11/12 (92%)	12/15 (80%)

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

A azitromicina é o primeiro antibiótico da subclasse dos macrolídeos, conhecida como azalídeos, e é quimicamente diferente da eritromicina. É obtida através da inserção de um átomo de nitrogênio no anel lactônico da eritromicina A.

A azitromicina liga-se ao 23S rRNA da subunidade ribossômica 50S. Desta forma, bloqueia a síntese proteica pela inibição do passo de transpeptidação/translocação da síntese proteica e pela inibição da montagem da subunidade ribossômica 50S.

#### Mecanismo de resistência:

Os dois mecanismos de resistência aos macrolídeos encontrados mais frequentemente, incluindo a azitromicina, são modificação de alvo (na maioria das vezes por metilação do 23S rRNA) e de efluxo ativo. A ocorrência destes mecanismos de resistência varia de espécie para espécie e, dentro de uma espécie, a frequência de resistência varia conforme a localização geográfica.

A modificação ribossômica mais importante que determina a ligação reduzida dos macrolídeos é pós-transcricional (N6)-dimetilação de adenina no nucleotídeo A2058 (sistema de numeração *E. coli*) do 23S rRNA pelas metilases codificadas pelos genes *erm* (eritromicina ribossomo metilase). Frequentemente, as modificações ribossômicas determinam a resistência cruzada (fenótipo MLS<sub>B</sub>) para outras classes de antibióticos, cujos locais de ligação ribossômica se sobrepõem à dos macrolídeos: as lincosamidas

(incluindo a clindamicina), e as estreptograminas B (que incluem, por exemplo, o componente quinupristina de quinupristina/ dalfopristina).

Diversos genes *erm* estão presentes em diferentes espécies bacterianas, em particular, nos estreptococos e estafilococos. A susceptibilidade aos macrolídeos também pode ser afetada por alterações mutacionais encontradas menos frequentemente nos nucleotídeos A2058 e A2059, e em algumas outras posições de 23S rRNA, ou nas grandes subunidades ribossômicas das proteínas L4 e L22.

As bombas de efluxo ocorrem em diversas espécies, incluindo as bactérias gram-negativas, tais como *Haemophilus influenzae* (onde podem determinar CIMs intrinsecamente mais elevadas) e os estafilococos.

Nos estreptococos e enterococos, uma bomba de efluxo que reconhece membros 14 - e 15- macrolídeos (que incluem, respectivamente, a eritromicina e azitromicina) é codificada por genes *mef(A)*.

#### Metodologia para a determinação da susceptibilidade *in vitro* de bactérias à azitromicina

Os testes de susceptibilidade devem ser realizados utilizando métodos laboratoriais padronizados, tais como aqueles descritos pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Estes incluem os métodos de diluição (determinação MIC) e métodos de susceptibilidade de disco. Ambos, o CLSI e o Comitê Europeu para Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana (EUCAST) fornecem critérios interpretativos para estes métodos.

Com base numa série de estudos, recomenda-se que a atividade *in vitro* da azitromicina seja testada no ar ambiente, para garantir um pH fisiológico do meio de crescimento. As tensões elevadas de CO<sub>2</sub>, muitas vezes usadas para estreptococos e anaeróbios, e, ocasionalmente, para outras espécies, resultam em uma redução do pH do meio.

Isto tem um efeito adverso maior sobre a potência aparente da azitromicina do que sobre a de outros macrolídeos.

Os valores limite de suscetibilidade CLSI, com base na microdiluição em caldo ou testes de diluição em Ágar, com incubação no ar ambiente, se encontram na tabela abaixo.

#### Critérios interpretativos CLSI de suscetibilidade de diluição

Organismo/ Espécies	Microdiluição em caldo CIM (mg/L)		
	Suscetível	Intermediário	Resistente
<i>Haemophilus</i>	≤ 4	-	<sup>b</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 2	-	<sup>b</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 2	4	≥ 8
Estreptococos <sup>a</sup>	≤ 0,5	1	≥ 2

<sup>a</sup> Inclui *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos β-hemolíticos e estreptococos viridans.

<sup>b</sup> A ausência atual de dados sobre cepas resistentes impede a definição de qualquer categoria diferente dos suscetíveis. Se as cepas alcançam resultados CIM diferentes de suscetível, devem ser enviadas a um laboratório de referência para testes adicionais. Incubação no ar ambiente.

CLSI = *Clinical and Laboratory Standards Institute*; CIM = Concentração inibitória mínima.

Fonte: CLSI, 2012; CLSI, 2010

A susceptibilidade também pode ser determinada pelo método de difusão em disco, medindo os diâmetros da zona de inibição após incubação no ar ambiente. Os discos de suscetibilidade contém 15 µg de azitromicina. Os critérios de interpretação para as zonas de inibição, estabelecidos pelo CLSI com base em sua correlação com as categorias de susceptibilidade CIM, estão listados na tabela abaixo.

#### Crítérios de interpretação CLSI da zona do disco

Organismo / Espécies	Diâmetro da zona de inibição do disco (mm)		
	Suscetível	Intermediário	Resistente
<i>Haemophilus</i>	≥ 12	-	-
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≥ 26	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	≥ 20	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	≥ 18	14 - 17	≤ 13
Estreptococos <sup>a</sup>	≥ 18	14 - 17	≤ 13

<sup>a</sup> Inclui *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos β-hemolítico e estreptococos viridans. Incubação no ar ambiente.

CLSI = *Clinical and Laboratory Standards Institute*; CIM = concentração inibitória mínima; mm = milímetros.

Fonte: CLSI, 2012, CLSI, 2010

A validade de ambos os métodos de teste de diluição e difusão de disco deve ser verificada usando cepas de controle de qualidade (CQ), como indicado pelo CLSI. Os limites aceitáveis para o teste de azitromicina contra esses organismos estão listados na tabela abaixo.

#### Faixas de controle de qualidade para os testes de susceptibilidade da azitromicina (CLSI)

Microdiluição em caldo CIM	
Organismo	Faixa de controle de qualidade (azitromicina mg/L)
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	1 - 4
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,5 - 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,06 - 0,25

Diâmetro da zona de inibição do disco (disco de 15 µg)	
Organismo	Faixa de controle de qualidade (mm)
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	13 - 21
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	21 - 26

Incubação no ar ambiente.

CLSI = *Clinical and Laboratory Standards Institute*; CIM = Concentração inibitória mínima;

mm = milímetros.

Fonte: CLSI, 2012

O Comitê Europeu em Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana (EUCAST) também tem valores limite de suscetibilidade estabelecidos para azitromicina, com base na determinação do CIM. Os critérios de suscetibilidade EUCAST estão listados na tabela abaixo.

**Valores limite de suscetibilidade EUCAST para a azitromicina**

Organismo	CIM (mg / L)	
	Suscetíveis	Resistente
Espécies de <i>Staphylococcus</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
Estreptococos β-hemolítico <sup>a</sup>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

<sup>a</sup> Inclui os Grupos A, B, C, G.

EUCAST = Comitê Europeu para Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana; CIM = Concentração inibitória mínima.

Fonte: site EUCAST.

**Espectro antibacteriano:**

A prevalência da resistência adquirida pode variar geograficamente e com tempo para espécies selecionadas e informações locais sobre a resistência são desejáveis, particularmente no tratamento de infecções graves. Se necessário, o especialista deve ser avisado quando a prevalência local de resistência é tão grande que a utilidade do agente em pelo menos alguns tipos de infecções é questionável.

A azitromicina demonstra resistência cruzada com isolados gram-positivos resistentes à eritromicina. Como anteriormente discutido, algumas modificações ribossômicas determinam a resistência cruzada com outras classes de antibióticos cujos locais de ligação ribossômica se sobrepõem à dos macrolídeos: as lincosamidas (incluindo a clindamicina), e estreptograminas B (que incluem, por exemplo, o componente quinupristina de quinupristina / dalfopristina). Foi observada a diminuição da susceptibilidade do macrolídeo ao longo do tempo, em particular para *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*, e também foi observado em estreptococos viridans e em *Streptococcus agalactiae*.

Os organismos que comumente são sensíveis à azitromicina incluem:

Bactérias aeróbicas e facultativas gram-positivas (isolados sensíveis à eritromicina): *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae*\*, *S. pneumoniae*\* e *Streptococcus pyogenes*\*, outros estreptococos  $\beta$  - hemolíticos (Grupos C, F, G), e estreptococos do grupo viridans. Isolados resistentes aos macrolídeos são encontrados com relativa frequência entre as bactérias aeróbicas e facultativas gram-positivas, em particular entre *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *S. pneumoniae* resistente à penicilina (PRSP).

Bactérias aeróbicas e facultativas gram-negativas: *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus ducreyi*\*, *Haemophilus influenzae*\*, *Haemophilus parainfluenzae*\*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*\*, e *Neisseria gonorrhoeae*\*. As *Pseudomonas spp.* e a maioria das *Enterobacteriaceae* são inerentemente resistentes à azitromicina, embora a azitromicina tenha sido utilizada para tratar infecções por *Salmonella enterica*.

Anaeróbios: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp.* e *Prevotella bivia*.

Outras espécies bacterianas: *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*\*, *Mycoplasma pneumoniae*\*, *Treponema pallidum* e *Ureaplasma urealyticum*.

Patógenos oportunistas associados com infecção pelo HIV: MAC\*, e os microrganismos eucarióticos *Pneumocystis jirovecii* e *Toxoplasma gondii*.

\* A eficácia da azitromicina contra as espécies indicadas tem sido demonstrada em estudos clínicos.

## Propriedades Farmacocinéticas

### Absorção

Após a administração oral em humanos, a azitromicina é amplamente distribuída pelo corpo; a biodisponibilidade é de aproximadamente 37%. A azitromicina administrada sob a forma de cápsulas após uma refeição substancial tem a biodisponibilidade reduzida no mínimo em 50%. O tempo necessário para alcançar os picos de concentração plasmática é de 2 a 3 horas.

### Distribuição

Em estudos animais foram observadas altas concentrações de azitromicina nos fagócitos. Em modelos experimentais, maiores concentrações de azitromicina são liberadas durante a fagocitose ativa do que pelos fagócitos não estimulados. Em modelos animais, isto resulta em altas concentrações de azitromicina sendo liberadas para os locais de infecção.

Os estudos de farmacocinética em humanos demonstraram níveis acentuadamente maiores de azitromicina nos tecidos do que no plasma (até 50 vezes a concentração máxima observada no plasma), indicando que o fármaco se liga fortemente aos tecidos. A concentração nos tecidos-alvo, assim como pulmões, amígdalas e próstata excede a  $CIM_{90}$  para a maioria dos patógenos após dose única de 500 mg.

Após administração oral de doses diárias de 600 mg de azitromicina a concentração plasmática média ( $C_{máx}$ ) foi de 0,33  $\mu\text{g/mL}$  e 0,55  $\mu\text{g/mL}$  nos dias 1 e 22, respectivamente. O pico médio de concentração observado em leucócitos, no maior local de disseminação da *Mycobacterium avium-intracellulare*, foi de 252  $\mu\text{g/mL}$  ( $\pm 49\%$ ) e acima de 146  $\mu\text{g/mL}$  ( $\pm 33\%$ ) em 24 horas no estado de equilíbrio.

### Eliminação

A meia-vida plasmática de eliminação terminal reflete bem a meia-vida de depleção tecidual de 2 a 4 dias.

Aproximadamente 12% da dose administrada intravenosamente é excretada na urina em até 3 dias como fármaco inalterado, sendo a maior parte nas primeiras 24 horas. A excreção biliar constitui a principal via de eliminação da azitromicina como fármaco inalterado após a administração oral. Concentrações muito altas de azitromicina inalterada foram encontradas na bile de seres humanos, juntamente com 10 metabólitos formados por N- e O- desmetilação, por hidroxilação dos anéis de desosamina e aglicona e pela clivagem do conjugado de cladinose. A comparação das análises cromatográficas (HPLC) e

microbiológicas nos tecidos sugere que os metabólitos não participam da atividade microbiológica da azitromicina.

### **Farmacocinética em Pacientes do Grupo de Risco**

#### **Idosos**

Em voluntários idosos (> 65 anos) foi observado um leve aumento nos valores da área sob a curva (AUC) após um regime de 5 dias quando comparado ao de voluntários jovens (< 40 anos), mas este aumento não foi considerado clinicamente significativo, sendo que neste caso o ajuste de dose não é recomendado.

#### **Insuficiência Renal**

A farmacocinética da azitromicina em indivíduos com insuficiência renal leve a moderada (taxa de filtração glomerular 10 – 80 mL/min) não foi afetada quando administrada em dose única de 1 g de azitromicina de liberação imediata. Diferenças estatisticamente significativas na AUC<sub>0-120</sub> (8,8 µg.h/mL vs 11,7 µg.h/mL), C<sub>máx</sub> (1,0 µg/mL vs 1,6 µg/mL) e *clearance* renal (2,3 mL/min/kg vs 0,2 mL/min/kg) foram observadas entre o grupo com insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular < 10 mL/min) e o grupo com função renal normal.

#### **Insuficiência Hepática**

Em pacientes com insuficiência hepática de grau leve (classe A) a moderado (classe B), não há evidência de uma alteração acentuada na farmacocinética sérica da azitromicina quando comparada a pacientes com a função hepática normal. Nestes pacientes o *clearance* de azitromicina na urina parece estar aumentado, possivelmente para compensar o *clearance* hepático reduzido.

#### **Dados de Segurança Pré-Clínicos**

Foi observada fosfolipidose (acúmulo intracelular de fosfolípidos) em vários tecidos (por ex. olhos, gânglios da raiz dorsal, fígado, bexiga, rins, baço e/ou pâncreas) de ratos, camundongos e cachorros após doses múltiplas de azitromicina. A fosfolipidose foi observada em um grau similar nos tecidos de ratos e cachorros neonatos. Foi demonstrado que o efeito é reversível após descontinuação do tratamento com azitromicina. A significância da descoberta para animais e para humanos não é conhecida.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

AZITROPHAR (azitromicina di-hidratada) é contraindicado a indivíduos com hipersensibilidade à azitromicina, eritromicina, a qualquer antibiótico macrolídeo, cetolídeo ou a qualquer componente da fórmula.

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

#### **Geral**

#### **Hipersensibilidade**

Assim como ocorre com a eritromicina e outros macrolídeos, foram relatadas reações alérgicas graves incluindo angioedema e anafilaxia (raramente fatal), e reações dermatológicas incluindo a Síndrome de *Stevens-Johnson* e necrólise epidérmica tóxica (raramente fatal). Algumas destas reações observadas com o uso da azitromicina resultaram em sintomas recorrentes e necessitaram de um período maior de observação e tratamento. Se ocorrer alguma reação alérgica, o uso do medicamento deve ser descontinuado e deve ser administrado tratamento adequado. Os médicos devem estar cientes que os sintomas alérgicos podem reaparecer quando o tratamento sintomático é descontinuado.

### **Hepatotoxicidade**

Uma vez que a principal via de eliminação da azitromicina é o fígado, azitromicina deve ser utilizada com cautela em pacientes com disfunção hepática significativa. Foram relatadas alteração da função hepática, hepatite, icterícia colestática, necrose hepática e insuficiência hepática, algumas das quais resultaram em morte. Azitromicina deve ser descontinuada imediatamente se ocorrerem sinais e sintomas de hepatite.

### **Derivados de ergotamina**

Em pacientes recebendo derivados do ergot, o ergotismo tem sido acelerado pela coadministração de alguns antibióticos macrolídeos. Não há dados a respeito da possibilidade de interação entre ergot e azitromicina. Entretanto, devido a possibilidade teórica de ergotismo, azitromicina e derivados do ergot não devem ser coadministrados.

Assim como com qualquer preparação de antibiótico, é recomendável a constante observação dos sinais de crescimento de organismos não suscetíveis, incluindo fungos.

### **Diarreia associada à *Clostridium Difficile***

Foi relatada diarreia associada à *Clostridium difficile* com a maioria dos agentes antibacterianos, incluindo azitromicina, que pode variar de diarreia leve à colite fatal. O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon permitindo o crescimento de *C. difficile*.

A *C. difficile* produz toxinas A e B que contribuem para o desenvolvimento de diarreia associada.

Hipertoxinas produzidas por cepas de *C. difficile* causaram aumento da morbidade e mortalidade, uma vez que estas infecções podem ser refratárias a tratamento antimicrobiano e podem necessitar de colectomia. A diarreia associada a *C. difficile* deve ser considerada em todos os pacientes que apresentam diarreia seguida do uso de antibióticos. Houve relatos de diarreia associada a *C. difficile* até 2 meses após a administração de agentes antibacterianos. Nestes casos é necessário cuidado médico.

Em pacientes com insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular < 10 mL/min) foi observado um aumento de 33% na exposição sistêmica à azitromicina (vide item 3. Características Farmacológicas).

Devido a presença de sacarose, AZITROPHAR pó para suspensão não é indicado a pacientes com intolerância a frutose (intolerância a frutose hereditária), má absorção de glicose-galactose ou deficiência de sacarase-isomaltase.

### **Prolongamento do Intervalo QT**

Repolarização cardíaca e intervalo QT prolongados, risco de desenvolvimento de arritmia cardíaca e *Torsades de Pointes* foram observados nos tratamentos com macrolídeos, incluindo azitromicina. (vide item 9. Reações Adversas), portanto é necessária precaução ao tratar:

- Pacientes com prolongamento do intervalo QT documentado ou congênito;
- Pacientes atualmente recebendo tratamento com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT, tais como antiarrítmicos das classes IA e III, agentes antipsicóticos, antidepressivos e fluoroquinolonas.
- Pacientes com distúrbios eletrolíticos, principalmente em casos de hipocalcemia e hipomagnesemia;
- Pacientes com bradicardia, arritmia cardíaca ou insuficiência cardíaca clinicamente relevante;
- Pacientes idosos: pacientes idosos podem ser mais suscetíveis aos efeitos droga-associados no intervalo QT.

**Atenção: AZITROPHAR (azitromicina di-hidratada) pó para suspensão oral, contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em diabéticos.**

### **Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas**

Não há evidências de que azitromicina di-hidratada possa afetar a habilidade do paciente de dirigir ou operar máquinas.

### Uso Durante a Gravidez e Lactação

Estudos reprodutivos em animais foram realizados com doses até a concentração moderadamente tóxica para a mãe. Nestes estudos não foram encontradas evidências de danos ao feto devido a azitromicina. No entanto, não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Como os estudos de reprodução em animais não podem sempre prever a resposta humana, AZITROPHAR (azitromicina di-hidratada) só deve ser usado durante a gravidez se houver clara necessidade.

Foi relatado que a azitromicina pode ser secretada no leite materno, mas não existem estudos clínicos adequados e bem controlados em mulheres que estão amamentando que caracterizam a farmacocinética da excreção da azitromicina no leite materno.

Em estudos de fertilidade realizados em ratos, foram observados redução das taxas de gravidez após a administração de azitromicina. A relevância desta descoberta para os seres humanos é desconhecida.

**AZITROPHAR (azitromicina di-hidratada) é um medicamento classificado na categoria B de risco na gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

**antiácidos:** um estudo de farmacocinética avaliou os efeitos da administração simultânea de antiácidos e azitromicina, não sendo observado qualquer efeito na biodisponibilidade total; embora o pico de concentração plasmática fosse reduzido em aproximadamente 25%. Em pacientes que estejam recebendo azitromicina e antiácidos, os mesmos não devem ser administrados simultaneamente.

**cetirizina:** em voluntários saudáveis, a coadministração de azitromicina em um regime de 5 dias com 20 mg de cetirizina no estado de equilíbrio não resultou em interação farmacocinética nem em alterações significativas no intervalo QT.

**didanosina (dideoxinosina):** a coadministração de 1200 mg/dia de azitromicina com 400 mg/dia de didanosina em 6 indivíduos HIV-positivos parece não ter afetado a farmacocinética do estado de equilíbrio da didanosina, quando esta foi comparada ao placebo.

**digoxina:** tem sido relatado que a administração concomitante de antibióticos macrolídeos incluindo azitromicina com substratos de P-glicoproteína, tais como digoxina, resultam em um aumento dos níveis séricos do substrato P-glicoproteína. Portanto, se a azitromicina e substratos P-gp, como digoxina, são administrados concomitantemente, deve ser considerada a possibilidade de elevadas concentrações de digoxina no soro. É necessária a monitoração clínica dos níveis de digoxina no soro durante o tratamento com azitromicina e após a sua descontinuação.

**zidovudina:** doses únicas de 1000 mg e doses múltiplas de 1200 mg ou 600 mg de azitromicina tiveram um pequeno efeito na farmacocinética plasmática ou na excreção urinária da zidovudina ou de seu metabólito glicuronídeo. Entretanto, a administração de azitromicina aumentou as concentrações do metabólito clinicamente ativo, a zidovudina fosforilada, nas células mononucleares do sangue periférico. O significado clínico deste resultado ainda não foi elucidado, porém pode beneficiar os pacientes.

A azitromicina não interage significativamente com o sistema do citocromo P450 hepático. Acredita-se que não há participação da azitromicina nas interações farmacocinéticas medicamentosas como observado com a eritromicina e outros macrolídeos. A indução ou inativação do citocromo P450 hepático via complexo citocromo-metabólito não ocorre com a azitromicina.

**ergot:** devido à possibilidade teórica de ergotismo, o uso concomitante de azitromicina com derivados do ergot não é recomendado (vide item 5. Advertências e Precauções).

Foram conduzidos estudos farmacocinéticos entre a azitromicina e os seguintes fármacos conhecidos por participarem significativamente no metabolismo mediado pelo citocromo P450:

**atorvastatina:** a coadministração de atorvastatina (10 mg diários) e azitromicina (500 mg diários) não alterou as concentrações plasmáticas da atorvastatina (baseado em testes de inibição de HMG-CoA redutase). No entanto, em experiência pós-comercialização tem sido relatados casos de rabdomiólise em pacientes recebendo azitromicina com estatinas.

**carbamazepina:** em um estudo de interação farmacocinética em voluntários sadios, não foram observados efeitos significativos nos níveis plasmáticos da carbamazepina ou de seus metabólitos ativos em pacientes que receberam azitromicina concomitantemente.

**cimetidina:** foi realizado um estudo de farmacocinética para avaliar os efeitos de dose única de cimetidina administrada duas horas antes da azitromicina. Neste estudo não foram observadas quaisquer alterações na farmacocinética da azitromicina.

**anticoagulantes orais do tipo cumarínicos:** em um estudo de interação farmacocinética, a azitromicina não alterou o efeito anticoagulante de uma dose única de 15 mg de varfarina, quando administrada a voluntários sadios. No período pós-comercialização foram recebidos relatos de potencialização da anticoagulação, subsequente à coadministração de azitromicina e anticoagulantes orais do tipo cumarínicos.

Embora uma relação causal não tenha sido estabelecida, deve-se levar em consideração a frequência com que é realizada a monitoração do tempo de protrombina quando a azitromicina é utilizada em pacientes recebendo anticoagulantes orais do tipo cumarínicos.

**ciclosporina:** em um estudo de farmacocinética com voluntários sadios que receberam doses orais de 500 mg/dia de azitromicina, por 3 dias e, então dose única oral de 10 mg/kg de ciclosporina, a  $C_{máx}$  resultante de ciclosporina e a  $AUC_{0-5}$  foram considerados significativamente elevados.

Conseqüentemente, deve-se ter cuidado antes de considerar o uso concomitante destes fármacos. Se for necessária a coadministração, os níveis de ciclosporina devem ser monitorados e a dose deve ser ajustada adequadamente.

**efavirenz:** a coadministração de uma dose única de 600 mg de azitromicina e 400 mg diários de efavirenz durante 7 dias não resultou em interações farmacocinéticas clinicamente significativas. Nenhum ajuste de dose é necessário quando a azitromicina for coadministrada com efavirenz.

**fluconazol:** a coadministração de uma dose única de 1200 mg de azitromicina não alterou a farmacocinética de uma dose única de 800 mg de fluconazol. A exposição total e a meia-vida da azitromicina não foram alteradas pela coadministração de fluconazol, porém foi observada uma diminuição clinicamente insignificante na  $C_{máx}$  (18%) da azitromicina. Nenhum ajuste de dose é necessário quando estes fármacos forem coadministrados.

**indinavir:** a coadministração de uma dose única de 1200 mg de azitromicina não produziu efeito clinicamente significativo na farmacocinética do indinavir quando administrado em doses de 800 mg, 3 vezes ao dia, durante 5 dias. Nenhum ajuste de dose é necessário quando a azitromicina for coadministrada com indinavir.

**metilprednisolona:** em um estudo de interação farmacocinética em voluntários sadios, a azitromicina não produziu efeito significativo na farmacocinética da metilprednisolona.

**midazolam:** em voluntários sadios, a coadministração de azitromicina 500 mg/dia por 3 dias não causou alterações clinicamente significativas na farmacocinética e na farmacodinâmica de uma dose única de 15 mg de midazolam.

**nelfinavir:** a coadministração de azitromicina (1200 mg) e nelfinavir no estado de equilíbrio (750 mg, a cada 8 horas) resultou num aumento da concentração de azitromicina. Nenhum evento adverso clinicamente significativo foi observado e nenhum ajuste de dose é necessário.

**rifabutina:** a coadministração da azitromicina com a rifabutina não afetou as concentrações séricas dos fármacos. Foi observada neutropenia em indivíduos tratados com azitromicina e rifabutina

concomitantemente. Embora a neutropenia tenha sido relacionada ao uso da rifabutina, uma relação causal não foi estabelecida para o uso da combinação da rifabutina com a azitromicina (vide item 9. Reações Adversas).

**sildenafil:** em voluntários masculinos normais e sadios não houve evidência de efeito da azitromicina (500 mg diários por 3 dias) na AUC e na  $C_{\text{máx}}$  da sildenafil ou do seu principal metabólito circulante.

**terfenadina:** estudos farmacocinéticos não demonstraram evidência de interação entre a azitromicina e a terfenadina. Foram relatados raros casos em que a possibilidade dessa interação não poderia ser totalmente excluída; contudo, não existem evidências consistentes de que tal interação tenha ocorrido.

**teofilina:** não há evidência de interação farmacocinética clinicamente significativa quando a azitromicina e a teofilina são coadministradas em voluntários sadios.

**triazolam:** em 14 voluntários sadios, a coadministração de azitromicina 500 mg no dia 1 e 250 mg no dia 2 com 0,125 mg de triazolam no dia 2, não produziu efeito significativo em qualquer variável farmacocinética do triazolam comparada ao triazolam e placebo.

**trimetoprima/sulfametoxazol:** a coadministração de trimetoprima e sulfametoxazol (160 mg/800 mg) durante 7 dias com 1200 mg de azitromicina não produziu efeito significativo nos picos de concentrações, na exposição total ou excreção urinária tanto de trimetoprima quanto de sulfametoxazol no 7º dia de tratamento. As concentrações séricas de azitromicina foram similares àquelas observadas em outros estudos. Nenhum ajuste de dose é necessário.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

### Cuidados de conservação do medicamento

AZITROPHAR (azitromicina di-hidratada) pó para suspensão oral deve ser conservado em temperatura ambiente (15 a 30°C), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade de AZITROPHAR pó para suspensão oral é 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 do medicamento antes da reconstituição:** pó branco, fino, aroma característico de tutti-frutti.

### Cuidados de conservação do medicamento após reconstituição:

**AZITROPHAR 600 mg:** Após a reconstituição do pó com água, a suspensão obtida deve ser mantida em temperatura ambiente (15 a 30°C) por um período máximo de 5 dias. A suspensão não utilizada durante este período deverá ser descartada. Agite a suspensão antes de cada administração.

**AZITROPHAR 900 mg:** Após a reconstituição do pó com água, a suspensão obtida deve ser mantida em temperatura ambiente (15 a 30°C) por um período máximo de 5 dias. A suspensão não utilizada durante este período deverá ser descartada. Agite a suspensão antes de cada administração.

**Características do medicamento após reconstituição:** Suspensão levemente amarelada com odor de tutti-frutti e isenta de partículas estranhas.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

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

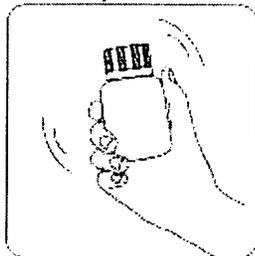
## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

AZITROPHAR (azitromicina di-hidratada) pode ser administrado com ou sem alimentos (vide item “3. Características Farmacológicas”).

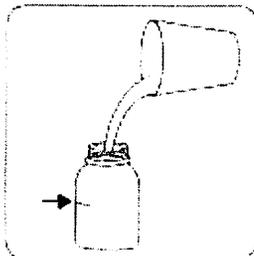
**Como preparar a suspensão oral:**

AZITROPHAR\_SUS\_OR\_VPS

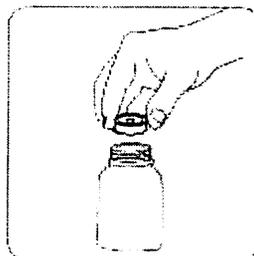
AZITROPHAR (azitromicina di-hidratada) suspensão oral é apresentada na forma de pó para reconstituição.



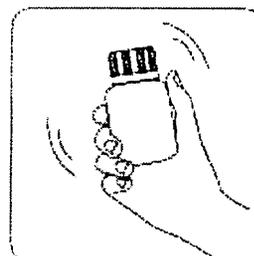
1 - Agitar vigorosamente o frasco fechado para soltar o pó do fundo.



2 - Adicionar água filtrada até a marca indicada no frasco uma única vez.



3 - Colocar a tampa interna no frasco.

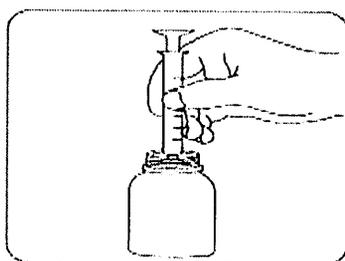


4 - Tampe o frasco agite vigorosamente por um minuto para obtenção de uma suspensão homogênea.

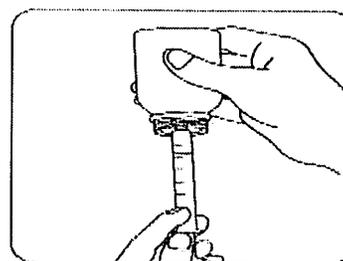
**ATENÇÃO:** A água filtrada só deverá ser adicionada até a marca uma única vez.

Após completar com água filtrada até a marca do frasco e agitar a suspensão por um minuto, não adicionar novamente água para completar o frasco.

**Como administrar a suspensão oral:**



5 - Ajustar a seringa no orifício da tampa interna do frasco. A suspensão deve ser medida cuidadosamente com a seringa de dosagem fornecida na embalagem.



6 - Vire o frasco de cabeça para baixo e puxe o êmbolo da seringa, até que a suspensão alcance o volume prescrito pelo médico.

A suspensão pode ser administrada diretamente da seringa à boca, ou se desejado, pode ser transferida para uma colher antes da administração.

#### **OBSERVAÇÃO**

**Para a apresentação com 600 mg:**

Caso a dose a ser administrada ultrapasse 5 mL, divida a dose administrando primeiramente 5 mL (1 seringa dosadora cheia), depois encha novamente a seringa até completar a quantidade restante da dose.

Exemplo: para uma dose de 7,5 mL, administrar uma seringa cheia com 5 mL e depois encher novamente a seringa com mais 2,5 mL.

**Para a apresentação com 900 mg:**

Caso a dose a ser administrada ultrapasse 10 mL, divida a dose administrando primeiramente 10 mL (2 seringas dosadoras cheias), depois encha novamente a seringa até completar a quantidade restante da dose.

Exemplo: para uma dose de 12,5mL, administrar duas seringas cheias com 5 mL e depois encher novamente a seringa com mais 2,5 mL.

#### **Cuidados de administração da suspensão oral**

Vide item “7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO”.

Cada 5 mL da suspensão reconstituída de AZITROPHAR (azitromicina di-hidratada) corresponde a 200 mg de azitromicina.

#### **Volume total utilizável da suspensão reconstituída**

Frasco de 600 mg - 15 mL

Frasco de 900 mg - 22,5 mL

**Regime de 1, 3 e 5 dias:** meça a suspensão cuidadosamente com a seringa de dosagem fornecida na embalagem.

Dependendo da dose a ser administrada, pode ser necessário que a seringa seja utilizada mais de uma vez até atingir a dose prescrita.

AZITROPHAR (azitromicina di-hidratada) deve ser administrado em dose única e diária. A posologia de acordo com a infecção está descrita abaixo.

**Uso em adultos:** para o tratamento de doenças sexualmente transmissíveis causadas por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi* ou *Neisseria gonorrhoeae* (tipos de bactérias) sensível, a dose é de 1000 mg, em dose oral única.

Para todas as outras indicações nas quais é utilizada a formulação oral, uma dose total de 1500 mg deve ser administrada em doses diárias de 500 mg, durante 3 dias. Como alternativa, a mesma dose total pode ser administrada durante 5 dias, em dose única de 500 mg no 1º dia e 250 mg, 1 vez ao dia, do 2º ao 5º dia.

**Uso em Crianças:** a dose máxima total recomendada para qualquer tratamento em crianças é de 1500 mg.

Em geral, a dose total em crianças é de 30 mg/kg. No tratamento da faringite estreptocócica (infecção da faringe causada por *Streptococcus*) pediátrica deve ser administrada sob diferentes esquemas posológicos. A dose total de 30 mg/kg deve ser administrada em dose única diária de 10 mg/kg, durante 3 dias, ou a mesma dose total pode ser administrada durante 5 dias, em dose única de 10 mg/kg no 1º dia e 5 mg/kg, 1 vez ao dia, do 2º ao 5º dia.

Uma alternativa para o tratamento de crianças com otite média aguda é dose única de 30 mg/kg.

Para o tratamento da faringite estreptocócica em crianças, foi demonstrada a eficácia da azitromicina administrada em dose única diária de 10 mg/kg ou 20 mg/kg, por 3 dias. Não se deve exceder a dose diária de 500 mg. Em estudos clínicos comparativos, utilizando esses dois regimes de doses, foi observada uma eficácia clínica similar. Porém, a erradicação bacteriológica foi maior e mais evidente com a dose de 20mg/kg/dia.

Entretanto, a penicilina é geralmente o fármaco escolhido para o tratamento da faringite causada pelo *Streptococcus pyogenes*, incluindo a profilaxia da febre reumática.

<b>Faringite estreptocócica – Regimes de 3 e 5 dias</b>			
<b>Doses calculadas considerando o regime de dose de 10mg/kg/dia</b>			
<b>Peso</b>	<b>Regime de 3 dias</b>	<b>Regime de 5 dias</b>	<b>Frasco</b>
<b>&lt; 15 kg</b>	10mg/kg em dose única diária, durante 3 dias.	10mg/kg no 1º dia, seguido por 5mg/kg durante 4 dias, administrados em dose única diária.	600mg
<b>15-25 kg</b>	200mg (5mL) em dose única diária, durante 3 dias.	200mg (5mL) no 1º dia, seguido por 100mg (2,5mL) durante 4 dias, administrados em dose única diária.	600mg
<b>26-35 kg</b>	300mg (7,5mL) em dose única diária, durante 3 dias.	300mg (7,5mL) no 1º dia, seguido por 150mg (3,75mL) durante 4 dias, administrados em dose única diária.	900mg
<b>36-45 kg</b>	400mg (10mL) em dose única diária, durante 3 dias.	400mg (10mL) no 1º dia, seguido por 200mg (5mL) durante 4 dias, administrados em dose única diária.	1200mg (2 frascos de 600mg)
<b>Acima de 45 kg</b>	Dose igual a de adultos.	Dose igual a de adultos	1500mg (1 frasco de 600mg + 1 frasco de 900mg)

<b>Otite Média - Regime de 1 dia</b>		
<b>Doses calculadas considerando a administração de uma dose única de 30mg/kg</b>		
<b>Peso</b>	<b>Total de mg por tratamento</b>	<b>Total de mL por tratamento (200 mg/5 mL)</b>
<b>5kg</b>	150mg	3,75mL
<b>10kg</b>	300mg	7,50mL
<b>20kg</b>	600mg	15,0mL
<b>30kg</b>	900mg	22,5mL
<b>40kg</b>	1200mg	30,0mL
<b>&gt; 50kg</b>	1500mg	37,5mL

**Uso em Pacientes Idosos:** a mesma dose utilizada em pacientes adultos pode ser utilizada em pacientes idosos.

Pacientes idosos podem ser mais susceptíveis ao desenvolvimento de arritmias *Torsades des Pointes* do que pacientes mais jovens.

**Uso em Pacientes com Insuficiência Renal:** não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. No caso de insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular < 10mL/min), AZITROPHAR (azitromicina di-hidratada) deve ser administrado com cautela.

**Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática:** as mesmas doses administradas a pacientes com a função hepática normal podem ser utilizadas em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada.

Entretanto, pacientes com insuficiência hepática grave devem utilizar AZITROPHAR (azitromicina di-hidratada) com cautela.

**Posologia para pacientes que iniciaram tratamento com azitromicina injetável - Substituição do tratamento intravenoso pelo tratamento oral:** a dose recomendada de azitromicina injetável, pó para solução para infusão, para o tratamento de pacientes adultos com pneumonia adquirida na comunidade causada por organismos sensíveis é de 500 mg, em dose única diária, por via intravenosa, durante no mínimo, 2 dias. O tratamento intravenoso pode ser seguido por azitromicina via oral, em dose única diária de 500 mg até completar um ciclo terapêutico de 7 a 10 dias.

A dose recomendada de azitromicina endovenosa, pó para solução para infusão, para o tratamento de pacientes adultos com doença inflamatória pélvica causada por organismos sensíveis é de 500 mg, em dose única diária, por via intravenosa, durante 1 ou 2 dias. O tratamento intravenoso pode ser seguido por azitromicina via oral, em dose única diária de 250 mg até completar um ciclo terapêutico de 7 dias.

A substituição do tratamento intravenoso pelo tratamento oral deve ser estabelecida a critério médico, de acordo com a resposta clínica.

#### **Dose Omitida**

Caso o paciente esqueça de administrar AZITROPHAR (azitromicina di-hidratada) 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 da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

#### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

AZITROPHAR (azitromicina di-hidratada) é bem tolerado, apresentando baixa incidência de efeitos colaterais.

**Em estudos clínicos foram relatados os seguintes efeitos indesejáveis:**

**Sanguíneo e Linfático:** episódios transitórios de uma leve redução na contagem de neutrófilos foram ocasionalmente observados nos estudos clínicos.

**Ouvido e Labirinto:** disfunções auditivas, incluindo perda de audição, surdez e/ou tinido, foram relatados por pacientes recebendo azitromicina. Muitos desses eventos foram associados ao uso prolongado de altas doses em estudos clínicos. Nos casos em que informações de acompanhamento estavam disponíveis, foi observado que a maioria desses eventos foi reversível.

**Gastrointestinal:** náusea, vômito, diarreia, fezes amolecidas, desconforto abdominal (dor/cólica) e flatulência.

**Hepatobiliar:** disfunção hepática.

**Pele e Tecido Subcutâneo:** reações alérgicas incluindo *rash* e angioedema.

**Em experiência pós-comercialização, foram relatados os seguintes efeitos indesejáveis:**

**Infecções e Infestações:** monilíase e vaginite.

**Sanguíneo e Linfático:** trombocitopenia.

**Sistema Imunológico:** anafilaxia (raramente fatal) (vide item “5. Advertências e Precauções”).

**Metabolismo e Nutrição:** anorexia.

**Psiquiátrico:** reação agressiva, nervosismo, agitação e ansiedade.

**Sistema Nervoso:** tontura, convulsões, cefaleia, hiperatividade, hipoestesia, parestesia, sonolência e desmaio.

Casos raros de distúrbio de paladar/ olfato e/ou perda foram relatados.

**Ouvido e Labirinto:** surdez, zumbido, alterações na audição e vertigem.

**Cardíaco:** palpitações e arritmias incluindo taquicardia ventricular foram relatados. Há relatos raros de prolongamento QT e *Torsades de Pointes* (vide item “5. Advertências e Precauções”).

**Vascular:** hipotensão.

**Gastrointestinal:** vômito/diarreia (raramente resultando em desidratação), dispepsia, constipação, colite pseudomembranosa, pancreatite e raros relatos de descoloração da língua.

**Hepatobiliar:** hepatite e icterícia colestática foram relatadas, assim como casos raros de necrose hepática e insuficiência hepática, a qual resultou em morte (vide item “5. Advertências e Precauções”).

**Pele e Tecido Subcutâneo:** reações alérgicas incluindo prurido, *rash*, fotossensibilidade, edema, urticária e angioedema. Foram relatados raros casos de reações dermatológicas graves, incluindo eritema multiforme, síndrome de *Stevens-Johnson* e necrólise epidérmica tóxica.

**Músculo-Esquelético e Tecido Conjuntivo:** artralgia.

**Renal e Urinário:** nefrite intersticial e insuficiência renal aguda.

**Geral:** foi relatado astenia, cansaço e mal-estar.

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

## 10. SUPERDOSE

Os eventos adversos observados com doses superiores às recomendadas foram similares aos eventos observados com as doses recomendadas. Na ocorrência de superdose, são indicadas medidas gerais de suporte e sintomáticas, conforme a necessidade.

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

## DIZERES LEGAIS

M.S. 1.4107.0006

Farm. Resp.: Geraldo Vinícius Elias - CRF/MG-13.661



PHARLAB - Indústria Farmacêutica S.A  
Rua Olímpio Rezende de Oliveira, 28 - B. Américo Silva  
35590-174 - Lagoa da Prata/MG  
www.pharlab.com.br  
CNPJ: 02.501.297/0001-02  
Indústria Brasileira



0800 0373322  
sac@pharlab.com.br



Preserve o Meio Ambiente

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

AZITROPHAR\_SUS\_OR\_VPS

001963

**AZITROPHAR**

**HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA**

<b>Número do expediente</b>	<b>Nome do assunto</b>	<b>Data da notificação/petição</b>	<b>Data de aprovação da petição</b>	<b>Itens alterados</b>	<b>Versões</b>	<b>Apresentações relacionadas</b>
Gerado no momento do peticionamento	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	18/01/2023	Não se aplica	- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? -ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP / VPS	Comprimidos revestidos de 500mg
4622216/22-1	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29/08/2022	29/08/2022	- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - POSOLOGIA E MODO DE USAR - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - DIZERES LEGAIS	VP / VPS	Comprimidos revestidos de 500mg
				- COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? -POSOLOGIA E MODO DE USAR - DIZERES LEGAIS	VP/ VPS	Pó para suspensão oral 600mg e 900mg
0681916/21-8	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	20/02/2021	20/02/2021	- REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos revestidos de 500mg Pó para suspensão oral 600mg e 900mg
2042143/20-5	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	26/06/2020	26/06/2020	- DIZERES LEGAIS	VP / VPS	Comprimidos revestidos de 500mg Pó para suspensão oral 600mg e 900mg

001964

1909272/19-5	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	30/07/2019	30/07/2019	- APRESENTAÇÕES	VP / VPS	Comprimidos revestidos de 500mg
0584352/19-9	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/07/2019	02/07/2019	- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - DIZERES LEGAIS	VP / VPS	Comprimidos revestidos de 500mg Pó para suspensão oral 600mg e 900mg
0590123/18-5	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	24/07/2018	24/07/2018	- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP / VPS	Comprimidos revestidos de 500mg.
0353600/18-9	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	04/05/2018	04/05/2018	ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP / VPS	Comprimidos revestidos de 500mg.
1600279/17-2	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/08/2017	01/08/2017	<b>Comprimidos revestidos:</b> - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE O QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS <b>Pó para suspensão oral:</b> - DIZERES LEGAIS	VP / VPS	Comprimidos revestidos de 500mg Pó para suspensão oral 600mg e 900mg
2363371/16-9	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/10/2016	06/10/2016	- APRESENTAÇÕES - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP / VPS	Comprimidos revestidos de 500mg
1295145/16-5	SIMILAR - Notificação de	24/02/2015	24/02/2015	- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE	VP / VPS	Comprimidos revestidos de

	Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12			MEDICAMENTO? - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - RESULTADOS DE EFICÁCIA - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS		500mg
0462272/15-3	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	26/05/2015	26/05/2015	<b>Comprimidos revestidos:</b> - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE O QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - REAÇÕES ADVERSAS <b>Pó para suspensão oral:</b> - APRESENTAÇÕES - COMPOSIÇÃO - ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP / VPS	Comprimidos revestidos de 500mg Pó para suspensão oral 600mg e 900mg
0370237/15-5	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29/04/2015	29/04/2015	- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO para adequação à RDC 58/2014 - COMO DEVO USAR ESSE MEDICAMENTO? - POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP / VPS	Comprimidos revestidos de 500mg Pó para suspensão oral 600mg e 900mg
0995037/14-1	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	05/11/2014	05/11/2014	<b>Comprimido revestido:</b> - Apresentações - Adequação da descrição do nome genérico do	VP / VPS	Comprimidos revestidos de 500mg Pó para suspensão oral

				<p>medicamento em toda a bula de "azitromicina diidratada" para "azitromicina di-hidratada" conforme DCB.</p> <p><b>Pó para suspensão oral:</b> Esta notificação se refere apenas à inclusão das bulas referentes à forma farmacêutica "pó para suspensão oral" compilando em um único arquivo as bulas que já haviam sido submetidas previamente.</p>		600mg e 900mg
0780570/14-5	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/09/2014	19/09/2014	<p>- 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>- 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>- POSOLOGIA E MODO DE USAR</p>	VP / VPS	Comprimidos revestidos de 500mg
0926721/13-2	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	04/11/2013	04/11/2013	<p>- Atualização de texto conforme bula padrão, submetida em 18/09/2013: II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?</p> <p>- Atualização de texto conforme bula padrão, submetida em 24/07/2013: III - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</p> <p>- Exclusão da forma farmacêutica "Suspensão oral" em conformidade com a bula do medicamento de referência.</p>	VP / VPS	Comprimidos revestidos de 500mg
0601685/13-5	SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	24/07/2013	24/07/2013	<p>Notificação da versão inicial de texto de bula contemplando os itens mencionados na RDC 47/2009, de acordo com a bula padrão submetida em 10/05/2013.</p>	VP / VPS	Comprimidos revestidos de 500mg Pó para suspensão oral 600mg e 900mg

## Consultas / Medicamentos / Medicamentos

## Detalhe do Produto: ceftriaxona dissódica hemieptaidratada

<b>Nome da Empresa</b>	BLAU	<b>CNPJ</b>	58.430.828/0001-60	<b>Autorização</b>	1.01.637-7
<b>Detentora do Registro</b>	FARMACÊUTICA S.A.				
<b>Processo</b>	25351.553090/2021-11	<b>Categoria Regulatória</b>	Genérico	<b>Data do registro</b>	11/04/2022
<b>Nome Comercial</b>	ceftriaxona dissódica hemieptaidratada	<b>Registro</b>	116370174	<b>Vencimento do registro</b>	04/2032
<b>Princípio Ativo</b>	CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA MONOIDRATADA , CEFTRIAXONA DISSÓDICA HEMIEPTAIDRATADA			<b>Medicamento de referência</b>	ROCEFIM
<b>Classe Terapêutica</b>	CEFALOSPORINAS			<b>ATC</b>	
<b>Parecer Público</b>	-			<b>Bulário Eletrônico</b>	Acesse aqui

## Rotulagem

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	1000 MG PO SOL INJ/INFUS IV CT FA VD III TRANS + DIL AMP VD TRANS X 10 ML <b>ATIVA</b>	1163701740019	Pó para Solução Injetável Pó para Solução para Infusão Solução Injetável	11/04/2022	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	1000 MG PO SOL INJ/INFUS IV CX 20 FA VD III TRANS + 20 DIL AMP VD TRANS X 10 ML <b>ATIVA</b>	1163701740027	Pó para Solução Injetável Pó para Solução para Infusão Solução Injetável	11/04/2022	24 meses

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

3	1000 MG PO SOL INJ/INFUS IV CX 20 FA VD III TRANS + 20 DIL AMP PLAS TRANS X 10 ML <b>ATIVA</b>	1163701740035	Pó para Solução Injetável Pó para Solução para Infusão Solução Injetável	11/04/2022	24 meses
---	--	---------------	---	------------	-------------

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	1000 MG PO SOL INJ/INFUS IV CX 20 FA VD III TRANS <b>ATIVA</b>	1163701740043	Pó para Solução Injetável Pó para Solução para Infusão	11/04/2022	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	1000 MG PO SOL INJ/INFUS IV CX 50 FA VD III TRANS <b>ATIVA</b>	1163701740051	Pó para Solução Injetável Pó para Solução para Infusão	11/04/2022	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	1000 MG PO SOL INJ/INFUS IV CX 100 FA VD III TRANS <b>ATIVA</b>	1163701740061	Pó para Solução Injetável Pó para Solução para Infusão	11/04/2022	24 meses

**Princípio Ativo** CEFTRIAXONA DISSÓDICA HEMIEPTAIDRATADA

**Complemento Diferencial da Apresentação** -

**Embalagem**

- Primária - Frasco-ampola de vidro transparente (Frasco ampola de vidro tipo III, capacidade máxima 16mL, incolor + tampa de borracha 20mm + tampa flip off na cor azul claro 20mm )
- Secundária - Caixa (de papelão)

**Local de  
Fabricação**

- **Fabricante:** Blau Farmacêutica S.A.  
**CNPJ:** - 58.430.828/0015-65  
**Endereço:** ANÁPOLIS - GO - BRASIL  
**Etapas de Fabricação:** Processo produtivo completo
- **Fabricante:** BLAU FARMACEUTICA GOIAS LTDA.  
**CNPJ:** - 16.590.191/0001-29  
**Endereço:** ANÁPOLIS - GO - BRASIL  
**Etapas de Fabricação:** Embalagem secundária
- **Fabricante:** Blau Farmacêutica S.A.  
**CNPJ:** - 58.430.828/0013-01  
**Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL  
**Etapas de Fabricação:** Processo produtivo completo
- **Fabricante:** Blau Farmacêutica S.A.  
**CNPJ:** - 58.430.828/0013-01  
**Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL  
**Etapas de Fabricação:** Fabricação do diluente

**Via de  
Administração**

INTRAVENOSA

**Conservação**

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

**Restrição de  
prescrição**

Venda sob Prescrição Médica

**Restrição de  
uso**

Adulto e Pediátrico

**Destinação**

Hospitalar

**Tarja**

Vermelha

**Apresentação  
fracionada**

Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	1000 MG PO SOL INJ/INFUS IV CT FA VD I TRANS + DIL AMP VD TRANS X 10 ML <b>ATIVA</b>	1163701740078	Pó para Solução Injetável Pó para Solução para Infusão Solução Injetável	11/04/2022	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	1000 MG PO SOL INJ/INFUS IV CX 20 FA VD I TRANS + 20 DIL AMP VD TRANS X 10 ML <b>ATIVA</b>	1163701740086	Pó para Solução Injetável Pó para Solução para Infusão Solução Injetável	11/04/2022	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	1000 MG PO SOL INJ/INFUS IV CX 20 FA VD I TRANS + 20 DIL AMP PLAS TRANS X 10ML <b>ATIVA</b>	1163701740094	Pó para Solução Injetável Pó para Solução para Infusão Solução Injetável	11/04/2022	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	1000 MG PO SOL INJ/INFUS IV CX 20 FA VD I TRANS <b>ATIVA</b>	1163701740108	Pó para Solução Injetável Pó para Solução para Infusão	11/04/2022	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	1000 MG PO SOL INJ/INFUS IV CX 50 FA VD I TRANS <b>ATIVA</b>	1163701740116	Pó para Solução Injetável Pó para Solução para Infusão	11/04/2022	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	1000 MG PO SOL INJ/INFUS IV CX 100 FA VD I TRANS <b>ATIVA</b>	1163701740124	Pó para Solução Injetável Pó para Solução para Infusão	11/04/2022	24 meses

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

13	1000 MG PO SOL INJ/INFUS IM CT FA VD I TRANS + DIL AMP VD TRANS X 3,5 ML <b>ATIVA</b>	1163701740132	Pó para Solução Injetável Pó para Solução para Infusão Solução Injetável	11/04/2022	24 meses
----	--	---------------	---	------------	-------------

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
14	1000 MG PO SOL INJ/INFUS IM CT 5 FA VD I TRANS + 5 DIL AMP VD TRANS X 3,5 ML <b>ATIVA</b>	1163701740140	Pó para Solução Injetável Pó para Solução para Infusão Solução Injetável	11/04/2022	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
15	1000 MG PO SOL INJ/INFUS IM CT 10 FA VD I TRANS + 10 DIL AMP VD TRANS X 3,5 ML <b>ATIVA</b>	1163701740159	Pó para Solução Injetável Pó para Solução para Infusão Solução Injetável	11/04/2022	24 meses



# **CEFTAZIDON<sup>®</sup>**

ceftazidima pentaidratada  
1000mg

**Blau Farmacêutica S.A.**

**Pó Injetável**

**Bula Profissional da Saúde**

**001974**

MODELO DE BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE RDC 47/09

**Ceftazidon\***

ceftazidima pentaidratada

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

**APRESENTAÇÕES**

Pó injetável de 1000 mg. Embalagens com 20 frascos-ampola + 20 ampolas de diluente ou 20 ou 100 frascos-ampola sem diluente.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA OU INTRAMUSCULAR**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola contém:

ceftazidima (equivalente a 1164,66 mg de ceftazidima pentaidratada).

1000 mg

excipiente: carbonato de sódio q.s.p

1 frasco-ampola

\* A ceftazidima pentaidratada é uma mistura com carbonato de sódio. Quando reconstituída, esta mistura proporciona uma solução de ceftazidima sódica.

Cada ampola de diluente contém:

água para injetáveis

10 mL

**I - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

Ceftazidon\* está indicado no tratamento de infecções simples ou múltiplas causadas por bactérias sensíveis ou nas circunstâncias que justifiquem seu uso antes da identificação do agente causal.

Ceftazidon\* pode ser usado em monoterapia, como fármaco de primeira escolha, antes de os resultados dos testes de sensibilidade estarem disponíveis.

Ceftazidon\* pode ser administrado com um antibiótico anaerobicida, quando se suspeita da presença de *Bacteroides fragilis*.

Em virtude de seu amplo espectro de ação, especialmente contra agentes Gram-negativos, está também indicado nas infecções resistentes a outros antibióticos, incluindo aminoglicosídeos e cefalosporinas diversas. Contudo, quando necessário (como, por exemplo, diante de neutropenia grave), pode ser administrado em combinação com aminoglicosídeos ou outros antibióticos betalactâmicos.

A susceptibilidade à ceftazidima pode variar de acordo com a localidade e temporalmente, e dados locais devem ser consultados quando disponíveis (vide item **Características Farmacológicas - Propriedades farmacodinâmicas**).

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A ceftazidima demonstrou eficácia clínica de 94% e bacteriológica de 68%, quando utilizada em pacientes com sepse bacteriana.

FANG, CT. et al. *Safety and efficacy of ceftazidime in comparison with ceftazidime in Chinese patients with sepsis due to bacterial infections*. Chemotherapy, 46(5): 371-378, 2000.

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**Propriedades farmacodinâmicas**

A ceftazidima é um antibiótico cefalosporínico bactericida, inibidor da síntese da parede celular bacteriana. O mecanismo de ação da ceftazidima é a inibição da síntese da parede celular bacteriana seguida da fixação às proteínas de ligação à penicilina (PBPs). Isso resulta na interrupção da biossíntese da parede celular (peptidoglicano), que leva à lise e morte da célula bacteriana.

A prevalência de resistência adquirida depende da localidade e pode variar temporalmente, e para algumas espécies pode ser muito alta. É desejável que se obtenha informações locais sobre resistência e sobre a prevalência de microrganismos produtores de beta-lactamase de espectro estendido (ESBLs), particularmente quando se tratar de infecções graves.

Suscetibilidade *in vitro* de microrganismos à ceftazidima:

• Espécies comumente suscetíveis:

- Aeróbios Gram-positivos: estreptococos  $\beta$ -hemolíticos\*, *staphylococcus aureus* (suscetíveis à metilicina)\*, *staphylococcus coagulase negativo* (suscetível à metilicina).

- Aeróbios Gram-negativos: *Haemophilus influenzae*\* (inclusive cepas resistentes à ampicilina), *Haemophilus parainfluenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*\*, *Pasteurella multocida*, *Proteus spp.*\*, *Providencia spp.*\*, *Salmonella spp.*\*, *Shigella spp.*

• Organismos para os quais a resistência adquirida pode existir:

- Aeróbios gram-negativos: *Acinetobacter spp.*, *Burkholderia cepacia*, *Citrobacter spp.*\*, *Enterobacter spp.*\*, *Escherichia coli*\*, *Klebsiella spp.* (incluindo *K. pneumoniae*\*), *Pseudomonas spp.* (incluindo *P. aeruginosa*\*), *Serratia spp.*\*, *Morganella morganii*, *Yersinia enterocolitica*.

- Aeróbios gram-positivos: *Streptococcus pneumoniae*\*, estreptococos do grupo viridans.

- Anaeróbios gram-positivos: *Clostridium spp.*, não incluindo *C. difficile*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*

- Anaeróbios gram-negativos: *Fusobacterium spp.*

• Organismos inerentemente resistentes:

- Aeróbios Gram-positivos: *Enterococcus spp.*, incluindo *E. faecalis* e *E. faecium*; *Listeria spp.*

- Aeróbios Gram-negativos: *Campylobacter spp.*

- Anaeróbios Gram-positivos: *Clostridium difficile*.

- Anaeróbios Gram-negativos: *Bacteroides spp.*, incluindo *B. fragilis*.

• Outros: *Chlamydia sp.*, *Mycoplasma sp.*, *Legionella sp.*

\* A eficácia clínica da ceftazidima foi demonstrada em estudos clínicos.

#### Propriedades farmacocinéticas

##### Absorção

Após injeção intramuscular de 500 mg e 1 g, prontamente são atingidos níveis máximos de 18 e 37 mg/L, respectivamente; e cinco minutos após injeção intravenosa direta de 500 mg, 1 g e 2 g, são alcançados níveis séricos de 46, 87 e 170 mg/L, respectivamente.

##### Distribuição

Concentrações terapeuticamente ativas são detectadas no soro, mesmo 8 a 12 horas após a administração intramuscular ou intravenosa. A ligação da ceftazidima às proteínas do soro é baixa, situando-se em torno de 10%.

Concentrações excedentes aos níveis inibitórios mínimos para patógenos comuns são detectadas nos ossos, coração, bile, saliva, humor aquoso e líquidos sinovial, pleural e peritoneal. A ceftazidima atravessa a placenta rapidamente e é excretada no leite materno. Na ausência de inflamação, a ceftazidima não atravessa com facilidade a barreira hematoencefálica, resultando em baixos níveis de ceftazidima no líquido cefalorraquidiano. Todavia, na vigência de inflamação das meninges, são atingidos níveis terapêuticos de 4 a 20 mg/L ou mais no líquido cefalorraquidiano.

##### Metabolismo

A ceftazidima não é metabolizada no organismo.

##### Eliminação

Os níveis séricos obtidos após a administração parenteral são elevados e prolongados, diminuindo com meia-vida de aproximadamente duas horas. A ceftazidima é excretada pela urina sob forma ativa, através de filtração glomerular. Cerca de 80 a 90% da dose são recuperados na urina em 24 horas.

Em pacientes com insuficiência renal, a eliminação de ceftazidima é diminuída, devendo, por isso, ser reduzida a dose (vide item **Posologia - Insuficiência renal**).

Tendo em vista que a quantidade excretada pela bile é inferior a 1%, o teor do fármaco que chega ao intestino é mínimo.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Ceftazidion® é contraindicado para uso em pacientes comprovadamente hipersensíveis a antibióticos cefalosporínicos ou a qualquer componente da fórmula.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Como para os demais antibióticos betalactâmicos, antes de instituída terapia com Ceftazidion®, deve ser pesquisada história de reações de hipersensibilidade à ceftazidima, às cefalosporinas, às penicilinas ou outros fármacos. Ceftazidion® deve ser administrado com cautela especial a pacientes com história de reação alérgica a penicilinas ou outros betalactâmicos. Na eventualidade da ocorrência de reação alérgica ao Ceftazidion®, interromper o tratamento. Reações mais graves de hipersensibilidade podem requerer o uso de adrenalina, hidrocortisona, anti-histamínicos ou a adoção de outras medidas de emergência.

Tratamento simultâneo com altas doses de cefalosporinas e fármacos nefrotóxicos como, por exemplo, aminoglicosídeos e diuréticos potentes (por exemplo, furosemida) pode afetar, adversamente, a função renal. A experiência clínica demonstrou ser pouco provável a ocorrência de problemas associados a ceftazidima quando utilizada na dose terapêutica normal. Não existem evidências de que a ceftazidima afeta a função renal quando é utilizada em doses habituais.

A ceftazidima é excretada pelos rins e, portanto, a dosagem deve ser reduzida de acordo com o grau de insuficiência renal (vide item **Posologia - Insuficiência renal**). Ocasionalmente, sequelas neurológicas têm sido relatadas em casos nos quais a dosagem não foi reduzida apropriadamente em pacientes com insuficiência renal (vide itens **Posologia - Insuficiência renal** e **Reações Adversas**).

Como com outras cefalosporinas e penicilinas de largo espectro, algumas cepas de *Enterobacter* sp. e *Serratia* sp., inicialmente sensíveis, podem desenvolver resistência durante o tratamento com ceftazidima. Testes periódicos de sensibilidade devem ser considerados quando clinicamente apropriado, durante o tratamento de infecções por esses microrganismos.

Cada 1 g de ceftazidima contém aproximadamente 52 mg de sódio. O teor de sódio deve ser levado em consideração nos pacientes que necessitam de restrição de sódio.

Como com os demais antibióticos de largo espectro, o uso prolongado de ceftazidima pode resultar no aparecimento de microrganismos não-sensíveis (por exemplo, candida, enterococos), o que pode requerer interrupção do tratamento ou adoção de medidas apropriadas. A reavaliação da condição do paciente é essencial.

Foram reportados casos de colite pseudomembranosa com o uso de antibióticos, cuja gravidade pode variar de leve à fatal. Entretanto, é importante considerar este diagnóstico em pacientes que desenvolverem diarreia durante ou após o uso de antibióticos. Se ocorrer diarreia prolongada ou significativa ou o paciente apresentar cólicas abdominais, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente e o paciente deve ser posteriormente examinado.

##### Incompatibilidades

A ceftazidima é menos estável na solução de bicarbonato de sódio (que não é recomendada como diluente) do que em outras soluções intravenosas. A ceftazidima e aminoglicosídeos não devem ser misturados no mesmo circuito de infusão ou seringa. Tem-se relatado precipitação quando a vancomicina é adicionada à ceftazidima em solução. Portanto, é prudente lavar os circuitos de infusão e as linhas intravenosas entre a administração desses dois agentes.

##### Populações especiais

- Idosos

Devido à redução do clearance da ceftazidima em pacientes idosos com doença aguda, a dose diária de ceftazidima não deve, normalmente, exceder 3 g, especialmente naqueles com mais de 80 anos.



#### Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram reportados efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

#### Gravidez e lactação

Ainda que não haja evidência experimental de efeitos embriopáticos ou teratogênicos, a administração de ceftazidima – como de qualquer fármaco – deve ser feita com cuidado nos primeiros meses de gestação (bem como logo após o nascimento).

A ceftazidima é excretada em pequenas proporções pelo leite humano e, por isso, aconselha-se precaução quando de sua administração a lactantes.

#### Categoria de risco na gravidez: B

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

#### Precauções farmacotécnicas

A ceftazidima em concentrações entre 0,05 mg/mL e 0,25 mg/mL é compatível com o fluido de diálise intraperitoneal (lactato). A solução de ceftazidima para uso intramuscular pode ser reconstituída com água para injetáveis ou cloreto de lidocaína a 0,5-1,0%.

A ceftazidima mostra compatibilidade quando misturada a 4 mg/mL com: fosfato sódico de hidrocortisona (1 mg/mL em solução de cloreto de sódio a 0,9% ou solução de glicose a 5%), cefuroxima sódica (3 mg/mL em solução de cloreto de sódio a 0,9%), cloxaciclina sódica (4 mg/mL em solução de cloreto de sódio a 0,9%), heparina (10 UI/mL ou 50 UI/mL em solução de cloreto de sódio a 0,9%), cloreto de potássio (10 ou 40 mEq/L em solução de cloreto de sódio a 0,9%).

O aspecto do produto após reconstituição é de uma solução límpida incolor à levemente amarelada, isenta de partículas visíveis.

A ceftazidima é compatível com a grande maioria das soluções parenterais comumente utilizadas (vide item **Advertências e Precauções - Incompatibilidades**). As soluções de ceftazidima, em concentrações de 1 mg/mL a 40 mg/mL, são compatíveis com os líquidos de infusão a seguir relacionados:

- Cloreto de sódio a 0,9%
- Lactato de sódio M/6
- Solução de Hartmann
- Glicose a 5% e a 10%
- Cloreto de sódio a 0,225% + glicose a 5%
- Cloreto de sódio a 0,45% + glicose a 5%
- Cloreto de sódio a 0,18% + glicose a 4%
- Cloreto de sódio a 0,9% + glicose a 5%
- Dextran 40 a 10% + glicose a 5%
- Dextran 40 a 10% + cloreto de sódio a 0,9%
- Dextran 70 a 6% + cloreto de sódio a 0,9%
- Dextran 70 a 6% + glicose a 5%

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### Interações com medicamentos

A administração de antibióticos cefalosporínicos com fármacos nefrotóxicos pode afetar a função renal (vide item **Advertências e Precauções**). Demonstrou-se que o cloranfenicol antagoniza a ação de cefalosporinas *in vitro*. Se houver necessidade de administração concomitante de cloranfenicol, deve ser considerada a possibilidade de antagonismo.

Assim como com outros antibióticos, a ceftazidima pode afetar a flora intestinal, levando à baixa reabsorção de estrogênio e à redução da eficácia de contraceptivos orais combinados.

### Interações com exames laboratoriais

A ceftazidima não interfere na dosagem de creatinina pelo ensaio do picrato alcalino, bem como nos testes enzimáticos para glicosúria.

Por outro lado, pode ocorrer uma fraca interferência nos métodos de redução do cobre (métodos de Benedict, Fehling e Clinitest) para glicosúria.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

### Cuidados de armazenamento

Ceftazidon® (ceftazidima pentaidratada) deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C.

**Prazo de validade:** 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

### Características físicas e organolépticas

Ceftazidon® IM/IV é uma mistura estéril de ceftazidima pentaidratada e carbonato de sódio, sob a forma de pó cristalino branco a creme.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Reconstituição:

O profissional da saúde, antes da reconstituição do medicamento, deve verificar a aparência do pó no interior do frasco-ampola, buscando identificar alguma partícula que possa interferir na integridade e na qualidade do medicamento.

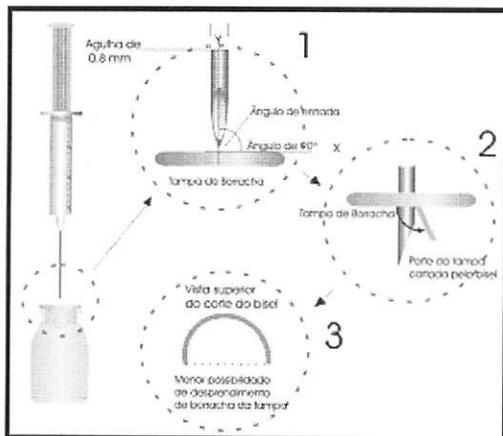
Para a reconstituição da solução do frasco-ampola de Ceftazidon® são necessários 10 mL de água para injetáveis. Para a completa homogeneização da solução, recomenda-se agitar o frasco-ampola vigorosamente antes de retirar a dose a ser injetada.

**Com a finalidade de evitar o aparecimento de partículas de borracha após a inserção de agulha no frasco-ampola, proceder da seguinte forma:**

1. Encaixar uma agulha de injeção de, no máximo, 0,8 mm de calibre;
2. Encher a seringa com o diluente apropriado;

3. Segurar a seringa verticalmente à borracha;
4. Perfurar a tampa dentro da área marcada, deixando o frasco-ampola firmemente na posição vertical;
5. É recomendado não perfurar mais de 4 vezes a área demarcada (ISO 7864).

Veja a seguir o procedimento:



Após a reconstituição, o profissional da saúde deverá inspecionar cuidadosamente, antes de sua utilização, se a solução no interior do frasco-ampola está fluida, livre de fragmentos ou de alguma substância que possa comprometer a eficácia e a segurança do medicamento. O profissional não deverá utilizar o produto ao verificar qualquer alteração que possa prejudicar a saúde do paciente. Para evitar problemas de contaminação, deve-se tomar cuidado durante a reconstituição para assegurar assepsia.

A ceftazidima é compatível com os fluidos intravenosos mais comumente utilizados, excetuando-se o bicarbonato de sódio (vide item **Advertências e Precauções - Incompatibilidades**).

O frasco-ampola de ceftazidima é lacrado sob pressão reduzida.

Quando o produto é dissolvido, ocorre liberação de dióxido de carbono, o que acarreta pressão positiva. Pequenas bolhas de dióxido de carbono podem se formar na solução reconstituída e, se aspiradas para dentro da seringa, devem ser eliminadas antes da administração.

Ceftazidon® 1000 mg pode ser administrado por via intravenosa ou intramuscular profunda.

Os locais recomendados para injeção intramuscular são: o quadrante superior lateral do glúteo maior e a parte lateral da coxa. A solução deve ser preparada como especificado a seguir:

A solução deve ser preparada como especificado a seguir:

Frasco	Via de administração	Conteúdo do diluente a ser adicionado (mL)	Concentração aproximada (mg/mL)
1 g	Intramuscular	3 mL	260
1 g	Intravenosa direta	10 mL	90
1 g	Infusão intravenosa	50 mL #	20

# A adição deve ser realizada em dois estágios.

#### Preparação das soluções para injeção intramuscular e intravenosa:

- 1) Introduzir a agulha da seringa através da tampa do frasco e injetar o volume recomendado de diluente;
- 2) Retirar a agulha e agitar o frasco-ampola para formar uma solução clara;
- 3) Inverter o frasco-ampola. Com o êmbolo da seringa completamente comprimido, introduzir a agulha na solução. Aspirar o volume total da solução para dentro da seringa, assegurando-se de que a agulha aspire somente a solução. Pequenas bolhas de CO<sub>2</sub> (gás) devem ser desprezadas.

#### Preparação das soluções para infusão intravenosa:

Prepare utilizando um total de 50 mL do diluente compatível, adicionado em dois estágios, conforme abaixo:

- 1) Introduzir a agulha da seringa através da tampa do frasco-ampola e injetar 10 mL do diluente;
- 2) Retirar a agulha e agitar o frasco-ampola para formar uma solução clara;
- 3) Para preservar a esterilidade do produto é importante não inserir a segunda agulha para liberar o gás antes de o produto estar dissolvido. Introduzir uma segunda agulha na tampa do frasco para retirar o gás e liberar a pressão no interior do frasco;
- 4) Transferir a solução reconstituída para o recipiente final de administração (ex.: minibolsa ou reservatório de equipamento microgotas) totalizando um volume mínimo de 50 mL. Administrar por infusão intravenosa durante 15-30 minutos.

Cuidados de conservação depois de aberto:

O frasco-ampola de Ceftazidon® não deve ser aberto.

Ceftazidon®, após a reconstituição, deve ser utilizado imediatamente.

#### Posologia

A dose varia em função da gravidade, sensibilidade, local e tipo de infecção, bem como da idade e da função renal dos pacientes. A solução de Cefazidona® pode ser administrada diretamente na veia ou introduzida no acesso venoso se o paciente estiver recebendo fluidos parenterais.

#### Adultos

A dose varia de 1g a 6g diários subdivididos em duas ou três doses, administradas através de injeção intravenosa ou intramuscular. Para as infecções do trato urinário e naquelas de menor gravidade, a dose de 500 mg ou 1g de 12/12 horas é geralmente satisfatória. Para a maioria das infecções, as doses ideais são de 1g de 8/8 horas ou 2g de 12/12 horas.

Nas infecções mais graves, especialmente em pacientes imunossuprimidos, incluindo os neutropênicos, deve ser administrada a dose de 2g de 8/8 ou 12/12 horas.

Nos adultos com mucoviscidose e portadores de infecção pulmonar por *Pseudomonas*, serão necessárias posologias elevadas, ou seja, de 100 a 150 mg/kg/dia, subdivididas em três doses.

Em adultos com função renal normal, até 9g/dia têm sido administrados com segurança.

#### Recém-nascidos e lactentes até 2 meses de idade

25 a 60 mg/kg/dia divididos em duas aplicações. No recém-nascido, a meia-vida sérica da cefazidima pode ser três a quatro vezes maior que no adulto.

#### Lactentes e crianças maiores de 2 meses

A posologia usual para crianças com mais de 2 meses é de 30 a 100 mg/kg/dia, divididos em duas ou três doses. Doses maiores que 150 mg/kg/dia, até um máximo de 6g/dia, divididas em três doses, podem ser administradas a crianças imunocomprometidas, com mucoviscidose ou, ainda, com meningite.

#### Idosos

Devido à redução do *clearance* da cefazidima em pacientes idosos com doenças agudas, a dose diária de cefazidima não deve, normalmente, exceder 3g, especialmente naqueles com mais de 80 anos.

#### Pacientes com insuficiência renal

A cefazidima é excretada inalterada pelos rins. Assim sendo, nos pacientes com função renal comprometida, recomenda-se que a dose seja reduzida. Nos pacientes com suspeita de insuficiência renal pode ser instituída dose inicial de 1g de cefazidima. Nestes casos, recomenda-se estimar a velocidade de filtração glomerular (VFG) a fim de determinar a dose de manutenção, como mostrado na tabela abaixo:

#### Doses de manutenção recomendadas na insuficiência renal:

Clearance de creatinina (mL/min)	Creatinina sérica aproximada $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL)	Dose unitária recomendada (g)	Frequência das doses (horas)
>50	< 150 (<1,7)	Dose Normal	Dose normal
50 a 31	150 a 200 (1,7 a 2,3)	1,0	12
30 a 16	200 a 350 (2,3 a 4,0)	1,0	24
15 a 6	350 a 500 (4,0 a 5,6)	0,5	24
<5	> 500 (>5,6)	0,5	48

Nos pacientes com infecção grave, as doses unitárias podem ser aumentadas em 50%, ou a frequência de administração pode ser aumentada apropriadamente.

Em tais pacientes recomenda-se monitorar os níveis séricos de cefazidima de modo que não excedam 40 mg/L.

Nas crianças, o *clearance* de creatinina deve ser ajustado em função da área de superfície corporal ou da massa muscular.

#### Uso na hemodiálise

A meia-vida sérica da cefazidima durante hemodiálise varia de três a cinco horas. A dose de manutenção apropriada, dada na tabela anterior, deverá ser repetida após cada sessão.

#### Uso na diálise peritoneal

Cefazidona® pode também ser usado na diálise peritoneal e na diálise peritoneal ambulatorial contínua, tanto por via intravenosa como incorporado ao líquido de diálise (geralmente 125 mg a 250 mg/2 litros da solução de diálise).

Para pacientes com insuficiência renal em hemodiálise arteriovenosa contínua ou com elevado fluxo de hemofiltração em unidades de terapia intensiva, deve-se administrar 1g/dia em dose única ou em doses fracionadas. Para um baixo fluxo de hemofiltração, deve-se adotar a dosagem recomendada para os pacientes com insuficiência renal.

Siga as recomendações de dosagem das tabelas abaixo, para pacientes em hemofiltração venovenosa e hemodiálise venovenosa:

#### Orientação de dosagem de cefazidima em hemofiltração venovenosa contínua

Função renal residual (clearance de creatinina em mL/min)	Dose da manutenção (mg) para uma taxa de ultrafiltração (mL/min) de*:			
	5	16,7	33,3	50
0	250	250	500	500
5	250	250	500	500
10	250	500	500	750
15	250	500	500	750

20	500	500	500	750
----	-----	-----	-----	-----

<sup>a</sup>Dose de manutenção a ser administrada a cada 12 horas

#### Orientação de dosagem de ceftazidima durante hemodiálise venovenosa

Função renal residual (clearance de creatina em mL/min)	Dose da manutenção (mg) para taxa <sup>a</sup> :					
	1,0 litro/h			2,0 litros/h		
	Taxa de ultrafiltração (litro/h)			Taxa de ultrafiltração (litro/h)		
	0,5	1,0	2,0	0,5	1,0	2,0
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750
10	500	500	750	500	750	1000
15	500	750	750	750	750	1000
20	750	750	1000	750	750	1000

<sup>a</sup>Dose de manutenção a ser administrada a cada 12 horas

#### 9. REAÇÕES ADVERSAS

Os dados de amplos estudos clínicos (internos e publicados) foram usados para determinar a frequência das reações adversas desde muito comum até muito rara.

As frequências atribuídas para todas as reações adversas foram principalmente determinadas usando dados pós-comercialização e se referem mais a uma taxa de relatos do que a uma frequência verdadeira.

**Reações comuns (>1/100 a <1/10):** eosinofilia e trombocitose; flebite ou tromboflebite com administração IV; diarreia; elevação discreta de uma ou mais enzimas hepáticas, ALT (TGP), AST (TGO), LDH, GAMA GT e fosfatase alcalina; erupção máculo-papular ou urticariforme; dor e/ou inflamação após administração intramuscular; teste de Coombs positivo (o teste de Coombs positivo é observado em cerca de 5% dos pacientes e pode interferir nos testes de compatibilidade sanguínea).

**Reações incomuns (>1/1000 a <1/100):** candidíase (incluindo vaginite e candidíase na boca); leucopenia, neutropenia e trombocitopenia; dor de cabeça e vertigem; náusea, vômito, dor abdominal e colite. Como ocorre com outras cefalosporinas, a colite pode estar associada ao *Clostridium difficile* e apresentar-se como colite pseudomembranosa (vide item **Advertências e Precauções**); prurido; febre; como ocorre com algumas outras cefalosporinas, foram observadas elevações de uréia e de nitrogênio ureico e/ou creatinina no sangue.

**Reações muito raras (<1/10.000):** linfocitose, anemia hemolítica e agranulocitose; anafilaxia (incluindo broncoespasmo e/ou hipotensão); parestesia; gosto ruim na boca; icterícia; angioedema, eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

\* Há relatos de sequelas neurológicas, incluindo tremor, mioclonia, convulsões, encefalopatia e coma em pacientes com disfunção renal, nos quais as doses de ceftazidima não tenham sido apropriadamente reduzidas.

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

#### 10. SUPERDOSE

##### Tratamento

Os níveis séricos de ceftazidima são reduzidos através de hemodiálise ou diálise peritoneal.

##### Sintomas e sinais

A superdosagem pode levar a sequelas neurológicas, incluindo encefalopatia, convulsões e coma.

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

#### II - DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.1637.0080

Farm. Resp.: Eliza Yukie Saito - CRF-SP nº 10.878

Registrado por:

**Blau Farmacêutica S.A.**

CNPJ 58.430.828/0001-60

Rodovia Raposo Tavares Km 30,5 nº 2833 - Prédio 100

CEP 06705-030 - Cotia - SP

Indústria Brasileira

www.blau.com

Fabricado por:

**Blau Farmacêutica S.A.**

CNPJ 58.430.828/0013-01

Rua Adherbal Stresser, 84

CEP 05566-000 - São Paulo - SP

Indústria Brasileira



Venda sob prescrição médica.  
Uso restrito a hospitais.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 24/11/2022.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/03/2014	-	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	21/03/2014	-	-	21/03/2014	Todos	VP/VPS	Todas
09/08/2016	2165480/16-8	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambiabilidade	09/08/2016	2165480/16-8	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/08/2016	Identificação do Medicamento (para adequação à intercambiabilidade) Indicações Características Farmacológicas Posologia e Modo de Usar Dizeres Legais	VPS	Todas
31/01/2018	0078917/18-8	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/01/2018	0078917/18-8	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/01/2018	Características farmacológicas, Advertências e Precauções	VPS	Todas
23/02/2023	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/02/2023	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/02/2023	5. Advertências e Precauções 7. Cuidados de Armazenamento 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas	VPS	1000 MG PO INJ CT FA VD TRANS+ DIL X 10 ML 1000 MG PO INJ CX 20 FA VD TRANS+ DIL X 10 ML
							4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	1000 MG PO INJ CX 20 FA VD TRANS+ AMP DIL PLAS X 10 ML 1000 MG PO INJ CX 20 FA VD TRANS 1000 MG PO INJ CX 100 FA VD TRANS

**Cetoprofeno**

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

50mg/mL

**cetoprofeno**

Medicamento Genérico Lei 9.787, de 1999

**NOME GENÉRICO:**

cetoprofeno

**FORMA FARMACÊUTICA:**

Solução Injetável

**APRESENTAÇÕES:**

50mg/mL - Caixa contendo 50 ampolas âmbar x 2mL

50mg/mL - Caixa contendo 100 ampolas âmbar x 2mL

**USO ADULTO • USO I.M.****COMPOSIÇÃO:**

Cada mL de solução injetável contém:

cetoprofeno.....	50mg
Veículo q.s.p.....	1mL

(álcool benzílico, arginina, hidróxido de sódio, ácido cítrico anidro, água de osmose reversa)

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

O cetoprofeno é um medicamento anti-inflamatório, analgésico e antitérmico e está destinado ao tratamento de:

- Processos reumáticos: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, gota, condrocalcinose, reumatismo psoriático, síndrome de Reiter, pseudo-artrite, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, periarterite nodosa, osteoartrite, periarterite escápulo-umeral, bursites, capsulites, sinovites, tenossinovites, tendinites, epicondilites;
- Lesões ortopédicas: contusões e esmagamentos, fraturas, entorses, luxações;
- Algias diversas: nevralgia cérvico-braquial, cervicalgia, lombalgia, dor ciática, pós-operatórios diversos.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A eficácia e segurança do cetoprofeno e paracetamol foram comparados para o tratamento da migrânea (enxaqueca) aguda em um estudo randomizado e duplo-cego com 64 pacientes.

Trinta e quatro pacientes receberam cetoprofeno 100mg por via I.M., e 30 pacientes receberam 500mg de paracetamol por via I.M.. O alívio parcial ou completo da dor e outros sintomas foi alcançado 15 a 20 minutos após a administração do grupo cetoprofeno e no prazo de 35 minutos no grupo paracetamol. Completo alívio da dor foi alcançado dentro de 30 a 40 minutos após o cetoprofeno em 28 pacientes (82,5%) em comparação com 5 pacientes (17,5%) no grupo de paracetamol.

Em seis dos pacientes tratados com cetoprofeno houve necessidade de uma segunda dose para alívio completo da dor durante as 4 horas de tempo de seguimento. Os efeitos colaterais foram raros e mínimos. Estes achados sugerem que o cetoprofeno produziu um benefício estatisticamente significativo no tratamento da migrânea aguda.

Cetoprofeno (Kp) foi administrado por via I.M. a 15 pacientes com artrite crônica no dia seguinte à cirurgia eletiva de articulações (13), ou durante crises de dor extrema (2), resultando em alívio satisfatório da dor, e parecia capaz de substituir os opiáceos. Um novo método de ensaio para Kp plasmático, baseado em cromatografia de gás / massa de alta resolução é descrito fragmentografia é descrito, permitindo a determinação do Kp, mesmo na presença de probenecida. O cetoprofeno foi rapidamente absorvido e os níveis plasmáticos de pico de 10,2 a 18,6 micromol/L foram atingidos em 30 minutos. A probenecida não interferiu com a eliminação de Kp.

Neste estudo duplo-cego 40 pacientes com osteoartrite foram tratados para alívio da dor com cetoprofeno ou com indometacina, ambas por via I.M. na dosagem de 100mg/dia por 12 dias. Com ambas as medicações houve melhora significativa da dor, capacidade funcional e a distância que os pacientes estavam aptos a caminhar, enquanto apenas o cetoprofeno reduziu o aumento de tamanho do joelho em pacientes com gonartrite.

Os dois medicamentos apresentaram aproximadamente o mesmo período de latência e a mesma duração de atividade.

O cetoprofeno foi perfeitamente tolerada, ao passo que um paciente tratado com indometacina teve o tratamento interrompido devido à hipotensão vascular e rash cutâneo. Um aumento significativo da ureia nitrogenada plasmática foi observado somente no grupo de pacientes tratados com indometacina.

**Referências Bibliográficas**

1. Karabetsos A, Karachalios G, Bourlinou P, Reppa A, Koutri R, Fotiadou A. Ketoprofen versus paracetamol in the treatment of acute migraine. Headache. 1997 Jan;37(1):12 - 4.
2. Wollheim FA, Stenberg P, Nilsson B, Mellbin G. Clinical and methodological studies on intramuscular ketoprofen in postoperative rheumatic pain. Eur J Clin Pharmacol. 1981;20(6):423 - 5.
3. Franchi R, Liverta C, Pollini C, Pontiroli AE. Parenteral administration of ketoprofen in osteoarthritis: a double-blind trial versus the N-methyl-D-glucamine salt of indomethacin. Scand J Rheumatol Suppl. 1979;(26):1 - 7.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

O cetoprofeno é um anti-inflamatório não esteroidal, derivado do ácido arilcarboxílico, pertencente ao grupo do ácido propiônico dos anti-inflamatórios não esteroidais.

O cetoprofeno possui propriedades anti-inflamatória, antitérmica e apresenta atividade analgésica periférica e central.

Inibe a síntese de prostaglandinas e a agregação plaquetária, no entanto, seu mecanismo de ação não está completamente elucidado.

#### Propriedades farmacocinéticas

##### Absorção

As medidas sucessivas dos níveis plasmáticos após a administração de uma dose terapêutica mostram que o cetoprofeno é rapidamente absorvido. A concentração plasmática máxima é obtida 20 a 30 minutos após administração de injeção intramuscular.

##### Distribuição

O cetoprofeno encontra-se 99% ligado às proteínas plasmáticas. Difunde-se pelo líquido sinovial, tecidos intra-articulares, capsulares, sinoviais e tendinosos e atravessa a barreira placentária e hematoencefálica. A meia-vida de eliminação plasmática é de aproximadamente 2 horas. O volume de distribuição é de aproximadamente 7L.

##### Metabolismo

A biotransformação do cetoprofeno é caracterizada por dois principais processos: por hidroxilação e por conjugação com ácido glicurônico, sendo esta a principal via no homem.

A excreção de cetoprofeno na forma inalterada é muito baixa (menos de 1%). Quase toda a dose administrada é excretada na forma de metabólitos na urina, dos quais 65 a 75% da dose administrada são excretados como metabólito glicuronídeo.

##### Eliminação

Cinquenta por cento (50%) da dose administrada é excretada na urina dentro de 6 horas após a administração do medicamento. Durante 5 dias após a administração oral, aproximadamente 75 a 90% da dose é excretada principalmente pela urina. A excreção fecal é muito pequena (1 a 8%).

##### Populações especiais

**Pacientes idosos:** a absorção do cetoprofeno não é modificada; há aumento da meia-vida (3 horas) e diminuição do *clearance* plasmático e renal.

**Pacientes com insuficiência hepática:** não ocorrem alterações significativas do *clearance* plasmático e da meia-vida de eliminação. No entanto, a fração não ligada às proteínas plasmáticas encontra-se aproximadamente duplicada.

**Pacientes com insuficiência renal:** há diminuição do *clearance* plasmático e renal e aumento da meia-vida de eliminação relacionados com a severidade da insuficiência renal.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

O cetoprofeno solução injetável não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- Pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade ao cetoprofeno, como crises asmáticas ou outros tipos de reações alérgicas ao cetoprofeno, ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs. Nestes pacientes foram relatados casos de reações anafiláticas severas, raramente fatais (vide "Reações Adversas").
- Pacientes com úlcera péptica / hemorrágica ou histórico.
- Pacientes com histórico de sangramento ou perfuração gastrointestinal, relacionada ao uso de AINEs.
- Paciente com hemorragia gastrointestinal, cerebrovascular ou qualquer outra hemorragia.
- Hemostasia ou terapia anticoagulante em curso (contraindicação relacionada com a via intramuscular).
- Pacientes com insuficiência severa cardíaca, hepática e/ou renal.
- Mulheres no terceiro trimestre da gravidez.

**Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência cardíaca, hepática e/ou renal severas, pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade ao cetoprofeno, ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs e por pacientes com úlcera péptica/hemorrágica ou histórico.**

**Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.**

**Categoria de risco de gravidez (3º trimestre gestacional): D – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico ou cirurgião-dentista em caso de suspeita de gravidez.**

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Embora os AINEs possam ser requeridos para o alívio das complicações reumáticas que ocorrem devido ao lúpus eritematoso sistêmico (LES), recomenda-se extrema cautela na sua utilização, uma vez que pacientes com LES podem apresentar predisposição à toxicidade por AINEs no sistema nervoso central e/ou renal.

As reações adversas podem ser minimizadas através da administração da dose mínima eficaz e pelo menor tempo necessário para controle dos sintomas.

#### Reações gastrointestinais:

Deve-se ter cautela em pacientes que fazem uso concomitante de cetoprofeno e medicamentos que possam aumentar o risco de sangramento ou úlcera, como corticosteroides orais, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, agentes antiplaquetários como o ácido acetilsalicílico, ou nicorandil (vide "Interações Medicamentosas").

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

#### Reações cardiovasculares:

Estudos clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de AINEs (exceto aspirina), particularmente em doses elevadas e em tratamentos de longo prazo, pode ser associado a um risco aumentado de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral).

Assim como para os demais anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), deve-se ter cautela no uso de cetoprofeno em pacientes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular, bem como antes de iniciar um tratamento de longo prazo em pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares (ex. hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e em fumantes).

Um aumento do risco de eventos trombóticos arteriais tem sido relatado em pacientes tratados com AINEs não-AAS para a dor perioperatória decorrente de cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM).

**Reações cutâneas:**

Reações cutâneas graves, algumas fatais, incluindo dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram reportadas muito raramente com o uso de AINEs. Existe um risco maior da ocorrência destas reações adversas no início do tratamento, a maioria dos casos ocorrendo no primeiro mês.

Assim como para os demais AINEs, na presença de doença infecciosa, deve-se notar que as propriedades anti-inflamatória, analgésica e antitérmica do cetoprofeno podem mascarar os sinais habituais de progressão da infecção, como por exemplo, febre.

Em pacientes com testes de função hepática anormais ou com histórico de doença hepática, os níveis de transaminase devem ser avaliados periodicamente, particularmente durante tratamento a longo prazo. Raros casos de icterícia e hepatite foram reportados com o uso de cetoprofeno.

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

#### **Gravidez e Lactação**

O uso de AINEs pode prejudicar a fertilidade feminina e não é recomendado em mulheres que estão tentando engravidar.

Em mulheres com dificuldade de engravidar ou que estejam sob investigação de infertilidade, deve ser considerada a descontinuação do tratamento com AINEs.

**Durante o primeiro e segundo trimestres da gestação:** não existe evidência de teratogenicidade ou embriotoxicidade em camundongos e ratos. Em coelhos foram relatados leves efeitos de embriotoxicidade provavelmente relacionados à toxicidade materna.

Como a segurança do cetoprofeno em mulheres grávidas não foi avaliada, seu uso deve ser evitado durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez.

**Durante o terceiro trimestre da gestação:** todos os inibidores da síntese de prostaglandinas, inclusive o cetoprofeno, podem induzir toxicidade cardiopulmonar e renal no feto. No final da gravidez, pode ocorrer aumento do tempo de sangramento da mãe e do feto. Portanto, cetoprofeno é contraindicado durante o último trimestre da gravidez.

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

**Categoria de risco na gravidez (1º e 2º trimestre gestacional): C - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **Populações especiais**

##### **Idosos**

É aconselhável reduzir a dose inicial e manter o tratamento na dose mínima eficaz. Um ajuste posológico individual pode ser considerado somente após o desenvolvimento de boa tolerância individual.

A frequência das reações adversas aos AINEs é maior em idosos, especialmente sangramento e perfuração gastrintestinais, os quais podem ser fatais.

##### **Crianças**

A segurança e eficácia do uso de cetoprofeno solução injetável em crianças não foram estabelecidas.

##### **Outros grupos de risco**

Deve-se ter cautela quando cetoprofeno solução injetável for administrado em pacientes com histórico de doença gastrintestinal (colite ulcerativa, doença de Crohn), pois estas condições podem ser exacerbadas.

No início do tratamento, a função renal deve ser cuidadosamente monitorada em pacientes com insuficiência cardíaca, cirrose e nefrose, naqueles que fazem uso de diuréticos, ou em pacientes com insuficiência renal crônica, principalmente se estes pacientes são idosos. Nesses pacientes, a administração do cetoprofeno pode induzir a redução no fluxo sanguíneo renal causada pela inibição da prostaglandina e levar à descompensação renal.

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

Aumento do risco de fibrilação atrial foi reportado em associação com o uso de AINEs.

Pode ocorrer hiperpotassemia, especialmente em pacientes com diabetes de base, insuficiência renal e/ou tratamento concomitante com agentes que promovem a hiperpotassemia (vide "Interações Medicamentosas").

Os níveis de potássio devem ser monitorados sob estas circunstâncias.

##### **Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Os pacientes devem ser advertidos sobre o risco de ocorrência de sonolência, tontura ou convulsão durante o tratamento com cetoprofeno e orientados a não dirigir veículos ou operar máquinas caso estes sintomas ocorram.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Associações medicamentosas não recomendadas**

- Outros AINEs (incluindo inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2), e altas dosagens de salicilatos: aumento do risco de ulceração e sangramento gastrintestinais.
- Álcool: risco de efeitos adversos gastrintestinais, incluindo ulceração ou hemorragia; pode aumentar o risco de toxicidade hepática.
- Anticoagulantes: aumento do risco de sangramento.
- Heparina;
- Antagonistas da vitamina K (como a varfarina);

- Inibidores da agregação plaquetária (tais como ticlopidina, clopidogrel);
- Inibidores da trombina (tais como dabigatrana);
- Inibidores diretos do fator Xa (tais como apixabana, rivaroxabana, edoxabana).

Se o tratamento concomitante não puder ser evitado, deve-se realizar cuidadoso monitoramento.

- Lítio: risco de aumento dos níveis plasmáticos de lítio, devido a diminuição da sua excreção renal, podendo atingir níveis tóxicos. Realizar se necessário, um cuidadoso monitoramento dos níveis plasmáticos de lítio e um ajuste posológico do lítio durante e após tratamento com AINEs.
- Outros medicamentos fotossensibilizantes: podem causar efeitos fotossensibilizantes adicionais.
- Metotrexato em doses maiores do que 15mg/semana: aumento do risco de toxicidade hematológica do metotrexato, especialmente quando administrado em altas doses (> 15mg/semana), possivelmente relacionado ao deslocamento do metotrexato ligado à proteína e à diminuição do seu *clearance* renal.
- Colchicina: aumenta o risco de ulceração ou hemorragia gastrointestinal. A inibição da agregação plaquetária promovida por AINEs adicionada aos efeitos da colchicina nos mecanismos de coagulação sanguínea pode aumentar o risco de sangramento em outros locais que não seja o trato gastrointestinal.

#### Associações medicamentosas que requerem precauções

- Categorias terapêuticas e medicamentos que podem promover hiperpotassemia (tais como, sais de potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II, AINEs, heparinas (de baixo peso molecular ou não fracionada), ciclosporina, tacrolimo e trimetoprima): O risco de hiperpotassemia pode aumentar quando os medicamentos mencionados acima são administrados concomitantemente (vide “Advertências e Precauções”).
- Corticosteroides: aumento do risco de ulceração gastrointestinal ou sangramento (vide “Advertências e Precauções”).
- Diuréticos: pacientes utilizando diuréticos, particularmente os desidratados, apresentam maior risco de desenvolvimento de insuficiência renal secundária devido a diminuição do fluxo sanguíneo renal causada pela inibição de prostaglandina. Estes pacientes devem ser reidratados antes do início do tratamento concomitante e a função renal deve ser monitorada quando o tratamento for iniciado (vide “Advertências e Precauções”).
- Inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II: em pacientes com comprometimento da função renal (ex. pacientes desidratados ou pacientes idosos), a coadministração de um inibidor da ECA ou de um antagonista da angiotensina II e de um agente que inibe a ciclo-oxigenase pode promover a deterioração da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda.
- Metotrexato em doses menores do que 15mg/semana: durante as primeiras semanas de tratamento em associação, o hemograma completo deve ser monitorado uma vez por semana. Se houver qualquer alteração da função renal ou se o paciente é idoso, o monitoramento deve ser realizado com maior frequência.
- Pentoxifilina: aumento do risco de sangramento. É necessário realizar um monitoramento clínico e do tempo de sangramento com maior frequência.
- Tenofovir: a administração concomitante de fumarato de tenofovir disoproxil e AINEs pode aumentar o risco de insuficiência renal.
- Nicorandil: em pacientes recebendo concomitantemente nicorandil e AINEs há um aumento no risco de complicações severas, tais como ulceração gastrointestinal, perfuração e hemorragia (vide “Advertências e Precauções”).
- Glicosídeos cardíacos: a interação farmacocinética entre o cetoprofeno e a digoxina não foi demonstrada. No entanto, recomenda-se cautela, em particular em pacientes com insuficiência renal, uma vez que os AINEs podem reduzir a função renal e diminuir o *clearance* renal dos glicosídeos cardíacos.
- Ciclosporina: aumento do risco de nefrotoxicidade.
- Tacrolimo: aumento do risco de nefrotoxicidade.

#### Associações medicamentosas a serem consideradas

- Agentes anti-hipertensivos (beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos): risco de redução do efeito anti-hipertensivo por inibição das prostaglandinas vasodilatadoras pelos AINEs.
- Trombolíticos: aumento do risco de sangramento.
- Probenecida: a administração concomitante com probenecida pode reduzir acentuadamente o *clearance* plasmático do cetoprofeno.
- Inibidores seletivos da recaptação de serotonina: aumento do risco de sangramento gastrointestinal.

#### Exames de laboratório

O uso de cetoprofeno pode interferir na determinação de albumina urinária, sais biliares, 17-cetosteroides e 17-hidroxicorticosteroides que se baseiam na precipitação ácida ou em reação colorimétrica dos grupos carbonil.

### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O cetoprofeno solução injetável deve ser conservado em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz.

Depois de aberto, este medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se houver solução remanescente após o uso, descartar.

**O CETOPROFENO É FOTOSSENSÍVEL. A EXPOSIÇÃO À LUZ CAUSA DEGRADAÇÃO DA SUBSTÂNCIA E PERDA DO EFEITO. ESTE PRODUTO SÓ DEVE SER RETIRADO DA EMBALAGEM NO MOMENTO DO USO.**

**Aspectos físicos:** ampolas de vidro âmbar contendo 2mL.

**Características organolépticas:** cor levemente amarela a amarelada. Odor característico.

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

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

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

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

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

### 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O cetoprofeno solução injetável deve ser administrado somente por via intramuscular.

O cetoprofeno solução injetável deve ser aplicado lentamente e profundamente no quadrante superior externo da nádega e não deve ser misturado com outros medicamentos na mesma seringa. É importante aspirar antes de injetar para assegurar que a ponta da agulha não esteja em um vaso sanguíneo.

Não deve ser administrado em altas doses, ou por períodos prolongados, sem controle médico.

Administração de 1 ampola por via intramuscular, duas ou três vezes ao dia, a critério médico.

Dose máxima diária recomendada: 300mg.

#### Modo de usar:

#### POSIÇÃO ADEQUADA PARA ABERTURA DA AMPOLA COM ANEL DE RUPTURA (VIBRAC)



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



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

#### Populações especiais

- **Crianças:** a segurança e eficácia do uso de cetoprofeno solução injetável em crianças não foram estabelecidas.

- **Pacientes com insuficiência renal e idosos:** é aconselhável reduzir a dose inicial e manter estes pacientes com a menor dose eficaz. Um ajuste posológico individual deve ser considerado somente após ter apurado boa tolerância individual (vide “Advertências e Precauções” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

- **Pacientes com insuficiência hepática:** estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e deve-se manter a menor dose eficaz diária (vide “Advertências e Precauções” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

Não há estudos dos efeitos de cetoprofeno solução injetável administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intramuscular.

#### 9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ( $\geq 1/10$ ).

Reação comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ).

Reação incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ).

Reação rara ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ).

Reação muito rara ( $< 1/10.000$ ).

Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

A lista a seguir de reações adversas está relacionada a eventos apresentados com o uso de cetoprofeno no tratamento de condições agudas ou crônicas:

##### Distúrbios no sistema sanguíneo e linfático:

-Raro: anemia hemorrágica

-Desconhecida: agranulocitose, trombocitopenia, aplasia medular, anemia hemolítica, leucopenia, insuficiência da medula óssea.

##### Distúrbios no sistema imune:

-Desconhecida: reações anafiláticas, incluindo choque.

##### Distúrbios psiquiátricos:

-Desconhecida: depressão, alucinação, confusão, distúrbios de humor.

##### Distúrbios no sistema nervoso:

-Incomum: cefaleia, vertigem, sonolência.

-Raro: parestesia.

-Desconhecida: meningite asséptica, convulsões, disgeusia, vertigem.

##### Distúrbios visuais:

-Raro: visão embaçada, tal como visão borrada (vide “Advertências e Precauções”).

##### Distúrbios auditivos e do labirinto:

-Raro: tinnitus.

##### Distúrbios cardíacos:

-Desconhecida: exacerbação da insuficiência cardíaca, fibrilação atrial.

##### Distúrbios vasculares:

-Desconhecida: hipertensão, vasodilatação, vasculite (incluindo vasculite leucocitoclástica).

##### Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:

-Raro: asma.

-Desconhecida: broncoespasmo, principalmente em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao ácido acetilsalicílico e/ou a outros AINEs.

##### Distúrbios gastrintestinais:

- Comum: dispepsia, náusea, dor abdominal, vômito.
- Incomum: constipação, diarreia, flatulência e gastrite.
- Raro: estomatite, úlcera péptica.
- Desconhecida: exacerbação da colite e doença de Crohn, hemorragia e perfuração gastrintestinais, pancreatite.

**Distúrbios hepatobiliares:**

- Raro: hepatite, aumento dos níveis das transaminases.

**Distúrbios cutâneos e subcutâneos:**

- Incomum: erupção cutânea (*rash*), prurido.
- Desconhecida: reação de fotossensibilidade, alopecia, urticária, angioedema, erupções bolhosas incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa aguda generalizada.

**Distúrbios renais e urinários:**

- Desconhecida: insuficiência renal aguda, anormalidade nos testes da função renal, nefrite túbulo-intersticial e síndrome nefrótica.

**Distúrbios gerais e condições no local da administração:**

- Incomum: edema.
- Desconhecida: reações no local da injeção incluindo Embolia Cútis Medicamentosa (Síndrome de Nicolau).

**Distúrbios do metabolismo e nutrição:**

- Desconhecida: hiponatremia, hipopotassemia (vide "Advertências e Precauções" e "Interações Medicamentosas").

**Investigações:**

- Raro: ganho de peso.

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

## 10. SUPERDOSE

### Sintomas

Casos de superdose foram relatados com doses de até 2,5g de cetoprofeno. A maioria dos sintomas observados foram benignos e limitados à letargia, sonolência, náusea, vômito e dor epigástrica.

### Tratamento

Não existe nenhum antídoto específico para superdose com cetoprofeno. Em caso de suspeita de superdose, recomenda-se instituir tratamento sintomático e de suporte visando compensar a desidratação, monitorar a excreção urinária e corrigir a acidose, se presente.

Se ocorrer insuficiência renal, hemodiálise pode ser útil para remover o fármaco circulante.

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

### DIZERES LEGAIS

MS: 1.1343.0195

Farm. Resp. Dr. Renato Silva

CRF-MG: 10.042

HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.

Rod BR 262 - Km 12,3 Borges /Sabará - MG

CEP: 34.735-010

SAC 0800 031 1133

CNPJ: 19.570.720/0001-10

Indústria Brasileira

### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Rev.00

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/05/2018	NA – Objeto de pleito desta petição eletrônica	10459 – GENERICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Harmonização do texto de bula conforme bula do Medicamento Referência.	VPS	50mg/cmL: - Caixa contendo 50 amp x 2mL. - Caixa contendo 100 amp x 2mL.

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

## Detalhe do Produto: CETOPROFENO

<b>Nome da Empresa Detentora do Registro</b>	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	<b>CNPJ</b>	19.570.720/0001- 10	<b>Autorização</b>	1.01.343-0
<b>Processo</b>	25351.236215/2013- 18	<b>Categoria Regulatória</b>	Genérico	<b>Data do registro</b>	14/05/2018
<b>Nome Comercial</b>	CETOPROFENO	<b>Registro</b>	113430195	<b>Vencimento do registro</b>	05/2028
<b>Princípio Ativo</b>	CETOPROFENO			<b>Medicamento de referência</b>	PROFENID IM
<b>Classe Terapêutica</b>	ANTINFLAMATORIOS ANTIREUMATICOS			<b>ATC</b>	ANTINFLAMATORIOS ANTIREUMATICOS
<b>Parecer Público</b>	-			<b>Bulário Eletrônico</b>	<a href="#">Acesse aqui</a>

## Rotulagem

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	50 MG/ML SOL INJ IM CX 50 AMP VD AMB X 2 ML <b>ATIVA</b>	1134301950012	Solução Injetável	14/05/2018	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	50 MG/ML SOL INJ IM CX 100 AMP VD AMB X 2 ML <b>ATIVA</b>	1134301950020	Solução Injetável	14/05/2018	24 meses

**Princípio Ativo** CETOPROFENO

**Complemento Diferencial da Apresentação** -

**Embalagem**

- Primária - Ampola de vidro âmbar
- Secundária - Cartucho (Cartolina com colmeia)

**Local de Fabricação**

- Fabricante:** HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA
- CNPJ:** - 19.570.720/0001-10
- Endereço:** SABARÁ - MG - BRASIL
- Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo

**Via de Administração** INTRAMUSCULAR

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

<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica
<b>Restrição de uso</b>	Adulto
<b>Destinação</b>	Hospitalar
<b>Tarja</b>	Vermelha
<b>Apresentação fracionada</b>	Não



HYPOFARMA

fosfato dissódico de dexametasona  
"Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999"

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

Solução injetável

fosfato dissódico de dexametasona  
"Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999"

Solução injetável



### Forma farmacêutica e apresentações

Solução Injetável

Caixa com 50 ampolas de 1 mL (2mg/mL)

Caixa com 50 ampolas de 2,5 mL (4mg/mL)

**USO INTRAVENOSO, INTRAMUSCULAR, INTRA-ARTICULAR, INTRALESIONAL OU NOS TECIDOS MOLES**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

### COMPOSIÇÃO

Cada ampola de 1 mL de solução injetável contém:

fosfato dissódico de dexametasona.....2,19 mg  
(Equivalente a 2 mg de fosfato de dexametasona).

excipientes (citrato de sódio, edetato dissódico, metilparabeno, propilparabeno, bissulfito de sódio e água para injetáveis) q.s.p ..... 1 mL

Cada ampola de 2,5 mL de solução injetável contém por mL:

fosfato dissódico de dexametasona.....4,37 mg  
(Equivalente a 4 mg de fosfato de dexametasona).

excipientes (citrato de sódio, edetato dissódico, metilparabeno, propilparabeno, bissulfito de sódio e água para injetáveis) q.s.p..... 1 mL

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

O fosfato dissódico de dexametasona injetável é destinado ao tratamento de condições nas quais os efeitos anti-inflamatórios e imunossuppressores dos corticosteroides são desejados, especialmente para tratamento intensivo durante períodos mais curtos.

#### Indicações específicas:

**Por injeção intravenosa ou intramuscular, quando não seja viável a terapia oral:**

**Insuficiência adrenocortical primária:** fosfato dissódico de dexametasona injetável possui atividade predominantemente glicocorticoide, com baixa atividade mineralocorticoide. Por isso, não constitui terapia completa de substituição e seu uso deve ser suplementado com sal e/ou desoxicorticosterona. Quando assim suplementado, fosfato dissódico de dexametasona injetável é indicado na deficiência de toda atividade adrenocortical, como na insuficiência adrenocortical primária (doença de Addison) ou após adrenalectomia bilateral, que requer substituição da atividade glicocorticoide e mineralocorticoide.

**Insuficiência adrenocortical relativa:** na insuficiência adrenocortical relativa, que pode ocorrer após a cessação da terapia prolongada com doses supressivas de hormônios adrenocorticais, a secreção mineralocorticoide pode estar inalterada. A substituição por hormônio que atue predominantemente como glicocorticoide pode ser suficiente para restabelecer a função adrenocortical. Quando é imperativo instituir-se imediata proteção, fosfato dissódico de dexametasona injetável pode ser eficaz dentro de minutos após a aplicação e constituir medida capaz de salvar a vida.

**Proteção pré e pós-operatória:** pacientes submetidos à adrenalectomia bilateral ou hipofisectomia ou a qualquer outro procedimento cirúrgico, em que a reserva adrenocortical for duvidosa e no choque pós-operatório refratário à terapia convencional.

001994

#### **Tireoidite subaguda.**

**Choque:** fosfato dissódico de dexametasona injetável é recomendado para o tratamento auxiliar do choque, quando se necessitam altas doses (farmacológicas) de corticosteroides como, por exemplo, no choque grave de origem hemorrágica, traumática ou cirúrgica. O tratamento com fosfato dissódico de dexametasona injetável é auxiliar e não substituto das medidas específicas ou de apoio que o paciente possa requerer.

**Distúrbios reumáticos:** como terapia auxiliar na administração a curto prazo (durante episódio agudo ou exacerbação) em espondilose pós-traumática, sinovite da espondilose, artrite reumatoide, incluindo artrite reumatoide juvenil (casos selecionados podem requerer terapia de manutenção com baixas doses), bursite aguda e subaguda, epicondilite, tenossinovite aguda inespecífica, artrite gotosa aguda, artrite psoriática e espondilite anquilosante.

**Doença do colágeno:** durante exacerbação ou terapia de manutenção em casos selecionados de *lúpus* eritematoso disseminado [sistêmico] e cardite reumática aguda não especificada.

**Doenças dermatológicas:** pênfigo não especificado, eritema polimorfo grave (eritema multiforme), dermatite esfoliativa, dermatite herpetiforme bolhosa, dermatite seborreica grave não especificada, psoríase grave e micose fungoide.

**Estados alérgicos:** controle de afecções alérgicas graves ou incapacitantes, intratáveis com tentativas adequadas de tratamento convencional, asma brônquica, dermatite de contato não especificada, dermatite atópica não especificada, outras reações do soro, rinites alérgicas perenes ou sazonais, reações de hipersensibilidade a drogas, reações urticariformes por transfusão, edema da laringe não infeccioso agudo e choque anafilático não especificado (epinefrina é o medicamento de primeira escolha).

**Oftalmopatias:** graves processos alérgicos e inflamatórios, agudos e crônicos envolvendo os olhos e seus anexos, tais como: conjuntivite alérgica, ceratite não especificada, úlceras de córnea marginais alérgicas, herpes zoster oftálmico, irite e iridociclite não especificada, coriorretinite, uveíte posterior e coroidite difusas, neurite óptica, oftalmia simpática e inflamação do segmento anterior do olho.

**Doenças gastrintestinais:** para apoiar o tratamento durante o período crítico da doença em colite ulcerativa (terapia sistêmica) e doença de Crohn [enterite regional] (terapia sistêmica).

**Doenças respiratórias:** sarcoidose não especificada do pulmão sintomática, eosinofilia pulmonar, não classificada em outra parte (síndrome de Loeffler) não-controlável por outros meios, beriliose, tuberculose pulmonar fulminante ou disseminada, quando simultaneamente acompanhada de quimioterapia antituberculosa adequada e pneumonite devida a alimento ou vômito.

**Distúrbios hematológicos:** anemia hemolítica adquirida (autoimune), púrpura trombocitopênica idiopática em adultos (administração somente intravenosa; é contraindicada a via intramuscular), trombocitopenia secundária em adultos, aplasia pura da série vermelha, adquirida [eritroblastopenia] (anemia por deficiência de hemácias) e anemia hipoplástica constitucional (eritroide).

**Doenças neoplásicas:** no tratamento paliativo de distúrbios do metabolismo do cálcio associada ao câncer, leucemias e linfomas do adulto e leucemia aguda da infância.

**Estados edematosos:** para induzir diurese ou remissão da proteinúria na síndrome nefrótica sem uremia, do tipo idiopático ou devido ao *lúpus* eritematoso.

**Edema cerebral:** fosfato dissódico de dexametasona injetável pode ser usado para tratar pacientes com edema cerebral de várias causas: a) associado com tumores cerebrais primários ou metastáticos, b) associado com neurocirurgia, c) associado com lesão craniana ou pseudotumor cerebral, d) associado com acidente vascular cerebral ("ictus" cerebral), exceto hemorragia intracerebral. Também pode ser utilizado no pré-operatório de pacientes com hipertensão intracraniana secundária a tumores cerebrais ou como medida paliativa em pacientes com neoplasias cerebrais inoperáveis ou recidivantes. O uso de fosfato dissódico de dexametasona injetável no edema cerebral não constitui substituto de cuidadosa avaliação neurológica e tratamento definitivo, tal como neurocirurgia ou outros tratamentos específicos.

**Várias:** meningite tuberculosa com bloqueio subaracnoide ou bloqueio iminente, quando simultaneamente acompanhado por adequada quimioterapia antituberculosa, triquinose com comprometimento neurológico ou miocárdico.

#### **Prova Diagnóstica da Hiperfunção Adrenocortical**

**A. Síndrome da angústia respiratório do recém-nascido: profilaxia pré-natal.** O uso de fosfato dissódico de dexametasona injetável em mães com alto risco de parto prematuro mostrou reduzir a incidência da síndrome da angústia respiratória do recém-nascido.

**B. Por injeção intra-articular ou nos tecidos moles:** como terapia auxiliar para administração a curto prazo (para apoio do paciente durante episódio agudo ou exacerbação) em sinovite da osteoartrite, artrite reumatoide não especificada, bursite aguda e subaguda, artrite gotosa aguda, epicondilite, tenossinovite aguda inespecífica, osteoartrite pós-traumática.

**C. Por injeção intralesional:** cicatriz queloides, lesões inflamatórias localizadas hipertróficas, infiltradas de líquen plano, psoríase vulgar em placas, granuloma anular e líquen simples crônico (neurodermatite),

*lúpus crítematoso discoide, Necrobiosis lipoidica diabetícorum, alopecia areata. Pode também ser útil em tumores císticos de aponeurose ou tendão (gânglios).*

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo duplo cego foram randomizadas 123 crianças com suspeita de artrite bacteriana hematogena que receberam dexametasona ou soro por 4 dias. A terapia principal do agente etiológico com antibiótico foi adaptada de acordo com a idade e patógeno estabelecido. Das 123 crianças participantes, 61 foram designadas no grupo da dexametasona e 62 no grupo placebo. Concluiu-se que um período curto de dexametasona reduziu a disfunção residual e encurtou significativamente a duração dos sintomas nas crianças com comprovada artrite séptica hematogena. Estes resultados sugerem que com 4 dias de uso de dexametasona em baixas doses administradas precocemente, beneficia crianças com artrite séptica hematogena.

Em um estudo retrospectivo analítico o curso puerperal de 43 mulheres com síndrome HELLP pós-parto (hemólise, elevação das enzimas hepáticas e trombocitopenia) que foram tratadas com dexametasona, foram comparados com aqueles de 237 pacientes similares que não receberam corticosteroides. A dexametasona 10 mg por via intravenosa a cada 12 horas foi administrada até que a remissão da doença foi observada nos pacientes tratados, momento em que até duas doses adicionais de 5 mg por via intravenosa, foi administrada em intervalos de 12 horas. Concluiu-se que pacientes que receberam a dexametasona na síndrome HELLP pós-parto, tiveram um menor curso da doença, recuperação mais rápida, menor morbidade e menor necessidade de outra terapia intervencionista, quando comparado a pacientes com síndrome HELLP que não receberam a dexametasona.

Odio Carla M., et al. *Double blind, randomized, placebo-controlled study of dexamethasone therapy for hematogenous septic arthritis in children.* *Pediatr Infect Dis J*, 2003; 22:883-8. Martin J.N., et al. *Better maternal outcomes are achieved with dexamethasone therapy for postpartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia) syndrome.* *Am J Obstet Gynecol*, 1997;177:1011-7

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Propriedades farmacodinâmicas

O fosfato dissódico de dexametasona injetável é um corticosteroide potente, altamente eficaz e versátil, que por ser uma verdadeira solução, pode ser administrado pela via intravenosa, intramuscular, intra-articular ou intrabursal. É um dos mais ativos glicocorticoides, sendo aproximadamente 25 a 30 vezes mais potente do que a hidrocortisona. Em doses anti-inflamatórias equipotentes a dexametasona é quase completamente isenta da propriedade retentora de sódio da hidrocortisona e dos seus derivados intimamente relacionados a ela.

### Propriedades farmacocinéticas

O volume de distribuição da dexametasona é de 2 L/Kg. O metabolismo da dexametasona ocorre, em certa extensão no fígado. A excreção ocorre em larga extensão nos rins e em menor extensão, na bile. A meia-vida de eliminação é de 1,88 a 2,23 horas. O tempo médio estimado para início da ação terapêutica, em casos de reações alérgicas com a injeção intramuscular de fosfato dissódico de dexametasona injetável é de 8 a 24 horas.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

O fosfato dissódico de dexametasona injetável é contraindicado em infecções fúngicas sistêmicas (vide "Precauções e Advertências: anfotericina B"). Hipersensibilidade a sulfitos ou qualquer outro componente desta medicação. Administração de vacina de vírus vivo (vide "Advertências e Precauções").

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O fosfato dissódico de dexametasona contém bissulfito de sódio, um sulfito que pode provocar reações alérgicas, inclusive sintomas de anafilaxia e episódios asmáticos com risco de vida ou menos severos em alguns indivíduos suscetíveis. A prevalência global de sensibilidade a sulfito na população em geral é desconhecida e provavelmente baixa. A sensibilidade a sulfito é encontrada mais frequentemente em indivíduos asmáticos que nos não asmáticos.

Os corticosteroides podem exacerbar as infecções fúngicas sistêmicas e portanto, não devem ser usados na presença de tais infecções, a menos que sejam necessários para o controle de reações medicamentosas devido à anfotericina B. Além disso, foram reportados casos nos quais o uso concomitante de anfotericina

B e hidrocortisona foi seguido de hipertrofia cardíaca e insuficiência cardíaca congestiva. Relatos da literatura sugerem uma aparente associação entre o uso de corticosteroides e ruptura da parede livre do ventrículo esquerdo após infarto recente do miocárdio; portanto, terapêutica com corticosteroides deve ser utilizada com muita cautela nestes pacientes.

Doses médias e altas de hidrocortisona ou cortisona podem causar elevação da pressão arterial, retenção de sal e água e maior excreção de potássio. Tais efeitos são menos prováveis com os derivados sintéticos, salvo quando se utilizam altas doses. Pode ser necessária a restrição dietética de sal e suplementação de potássio. Todos os corticosteroides aumentam a excreção de cálcio.

Insuficiência adrenocortical secundária induzida por fármacos pode resultar da retirada muito rápida de corticosteroide e pode ser minimizada pela redução posológica gradual. Este tipo de insuficiência relativa pode persistir por meses após o término do tratamento, por isso, em qualquer situação de estresse que ocorra durante esse período, deve-se reinstaurar a terapia corticosteroide ou aumentar a posologia em uso.

Dada à possibilidade de prejudicar-se a secreção mineralocorticoide, deve-se administrar conjuntamente sal e/ou mineralocorticoide. Após terapia prolongada, a retirada dos corticosteroides pode resultar em sintomas de síndrome da retirada de corticosteroides, compreendendo febre, mialgia, artralgia e mal-estar. Isso pode ocorrer mesmo em pacientes sem sinais de insuficiência suprarrenal. Devido à ocorrência de raros casos de reações anafilactoides em pacientes sob tratamento corticosteroide por via parenteral, devem-se tomar medidas de precaução apropriadas antes da administração, especialmente quando o paciente tem antecedentes de alergia a qualquer medicamento. A administração de vacinas com vírus vivos é contraindicada em indivíduos recebendo doses imunossupressoras de corticosteroides. Se forem administradas vacinas com vírus ou bactérias inativadas em indivíduos recebendo doses imunossupressoras de corticosteroides, a resposta esperada de anticorpos séricos pode não ser obtida. Entretanto, pode ser feito procedimento de imunização em pacientes que estejam recebendo corticosteroides como terapia de substituição, como por exemplo, na doença de Addison.

O uso de fosfato dissódico de dexametasona injetável em altas dosagens ou por tempo prolongado pode causar imunossupressão semelhante a outros corticosteroides.

O uso de fosfato dissódico de dexametasona injetável na tuberculose ativa deve restringir-se aos casos de doença fulminante ou disseminada, em que se usa o corticosteroide para o controle da doença, em conjunção com o tratamento antituberculoso adequado. Se houver indicação de corticosteroides em pacientes com tuberculose latente ou reação à tuberculina, torna-se mais estreita observação, dada a possibilidade de ocorrer reativação da moléstia. Durante tratamento corticosteroide prolongado, esses pacientes devem receber quimioprofilaxia. Os esteroides devem ser utilizados com cautela na colite ulcerativa inespecífica, se houver probabilidade de iminente perfuração, abscessos ou outras infecções piogênicas, diverticulite, anastomose intestinal recente, úlcera péptica ativa ou latente, insuficiência renal, hipertensão, osteoporose e "miastenia gravis". Sinais de irritação peritoneal, após perfuração gastrointestinal, em pacientes recebendo grandes doses de corticosteroides, podem ser mínimos ou ausentes. Tem sido relatada embolia gordurosa como possível complicação do hipercortisonismo. Nos pacientes com hipotireoidismo e nos cirróticos há maior efeito dos corticosteroides. Em alguns pacientes os esteroides podem aumentar ou diminuir a motilidade e o número de espermatozoides. Os corticosteroides podem mascarar alguns sinais de infecção e novas infecções podem aparecer durante o seu uso. Na malária cerebral, o uso de corticosteroides está associado com prolongamento do coma e a maior incidência de pneumonia e hemorragia gastrointestinal. Os corticosteroides podem ativar amebíase latente ou estrogiloidíase ou exacerbar a moléstia ativa. Portanto, é recomendado excluir a amebíase latente ou ativa e a estrogiloidíase antes de iniciar a terapia com corticosteroide em qualquer paciente sob o risco ou com sintomas sugestivos dessas condições.

O uso prolongado dos corticosteroides pode produzir catarata subcapsular posterior, glaucoma com possível lesão do nervo óptico e estimular o desenvolvimento de infecções oculares secundárias devidas a fungos ou vírus. Os corticosteroides devem ser usados com cuidado em pacientes com herpes simples oftálmico devido à possibilidade de perfuração corneana.

As crianças de qualquer idade, em tratamento prolongado com corticosteroides, devem ser cuidadosamente observadas quanto ao seu crescimento e desenvolvimento. A injeção intra-articular de corticosteroide pode produzir efeitos sistêmicos e locais. Pronunciado aumento da dor acompanhado de tumefação local, maior restrição do movimento articular, febre e mal-estar são sugestivos de artrite séptica. Se ocorrer esta complicação e confirmar-se o diagnóstico de *sepsis*, deve-se instituir terapia antimicrobiana adequada. Deve-se evitar a injeção local de esteroide em área infectada. É necessário o exame adequado de qualquer líquido presente na articulação, a fim de se excluir processos sépticos. Frequentes injeções intra-articulares podem resultar em dano para os tecidos articulares. Os corticosteroides não devem ser injetados em articulações instáveis. Os pacientes devem ser energicamente advertidos sobre a importância de não usarem demasiadamente as articulações sintomaticamente beneficiadas enquanto o processo inflamatório permanecer ativo.

### **Gravidez e lactação**

**Categoria de risco na gravidez: C.**

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

Pelo fato de não se terem realizados estudos de reprodução humana com corticosteroides, o uso destas substâncias na gravidez ou na mulher em idade fértil requer que os benefícios previstos sejam confrontados com os possíveis riscos para a mãe e o embrião ou feto. Crianças nascidas de mães que receberam durante a gravidez doses substanciais de corticosteroides devem ser cuidadosamente observadas quanto a sinais de hipoadrenalismo. Os corticosteroides aparecem no leite materno e podem inibir o crescimento, interferir na produção endógena de corticosteroides ou causar outros efeitos indesejáveis. Mães que tomam doses farmacológicas de corticosteroides devem ser advertidas no sentido de não amamentarem.

**Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.**

**Este medicamento pode causar *doping*.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS RELACIONADAS À DEXAMETASONA:**

#### **Interação Medicamento-Medicamento:**

##### **- Gravidade maior:**

**Efeito da interação:** redução da eficácia anti-tumor.

**Medicamento:** aldesleucina.

**Efeito da interação:** redução do limiar de convulsão.

**Medicamento:** bupropiona.

**Efeito da interação:** redução das concentrações plasmáticas do outro medicamento.

**Medicamento:** darunavir, desatinibe, etavirina, fosamprenavir, imatinibe, ixabelpiona, lapatinibe, nilotinibe, praziquantel, quetiapina, romidepsina, sunitinibe, tensirolimus.

**Efeito da interação:** aumento do risco de infecção pelo microrganismo da vacina.

**Medicamento:** vacina de rotavirus vivo.

**Efeito da interação:** aumento do risco de desenvolver necrólise epidermoide bolhosa.

**Medicamento:** talidomida.

##### **- Gravidade moderada:**

**Efeito da interação:** aumento do risco de sangramento e/ou redução do efeito do outro medicamento.

**Medicamento:** acenocoumarol, dicumarol, fenprocoumona, fluindiona, varfarina.

**Efeito da interação:** aumento do risco de ruptura de tendão.

**Medicamento:** alatrofloxacino, balofloxacino, cinoxacino, ciprofloxacino, clinafloxacino, enoxacino, esparfloxacino, fleroxacino, flumequina, gemifloxacino, grepafloxacino, levofloxacino, lomefloxacino, mesilato de trovafloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, oflaxacino, pefloxacino, prulifloxacino, rosoxacino, rufloxacino, temafoxacino, tosufloxacino.

**Efeito da interação:** redução do efeito do outro medicamento, fraqueza muscular e miopatia prolongada.

**Medicamento:** alcurônio, atracúrio, cisatracúrio, doxacúrio, galamina, hexafluorônio, metocurine, mivacúrio, pancurônio, pipecurônio, rocurônio, tubecurarina, vecurônio.

**Efeito da interação:** redução da eficácia da dexametasona.

**Medicamento:** aminoglutatimida, carbamazepina, equinácia, fenitoína, fosfenitoína, Ma Huang, primidona, rifampicina, rifapentina.

**Efeito da interação:** prolongamento do efeito da dexametasona.

**Medicamento:** acetato de medroxiprogesterona, cipionato de estradiol, desogestrel, diacetato de etinodiol, dienogeste, drospirenona, etinilestradiol, etonogestrel, levonorgestrel, mestranol, norelgestromina, noretindrona, norgestimato, norgestrel, valerato de estradiol, Saiboku-To.

**Efeito da interação:** aumento do risco de hipocalcemia.

**Medicamento:** anfotericina B lipossomal.

**Efeito da interação:** redução das concentrações plasmáticas do outro medicamento.

**Medicamento:** amprenavir, caspofungina, indinavir, mifepristone, sorafenibe.

**Efeito da interação:** resposta imunológica inadequada.

**Medicamento:** vacina adsorvida de antrax, vacina do bacilo vivo de *Calmette & Guerin*, vacina adsorvida do toxoide diftérico, vacina de *Haemophilus B*, vacina inativada de hepatite A, vacina do vírus da Influenza, vacina da doença de *Lyme* (OspA recombinante), vacina de vírus vivo da sarampo vacina meningocócica, vacina de vírus vivo da caxumba, vacina da coqueluche, vacina conjugada difteria e pneumocócica, vacina pneumocócica polivalente, vacina do vírus vivo da poliomielite, vacina da raiva, vacina do vírus vivo da rubéola, vacina da varíola, toxoide tetânico, vacina tifoide, vacina do vírus da varicela, vacina do vírus da febre amarela.

**Efeito da interação:** aumento da exposição sistêmica à dexametasona.

**Medicamento:** aprepitante, fosaprepitante.

**Efeito da interação:** aumento do risco de ulceração gastrointestinal e concentrações séricas de aspirina subterapêuticas.

**Medicamento:** aspirina.

**Efeito da interação:** redução da eficácia do outro medicamento.

**Medicamento:** delavirdina, everolimus, mifepristone, saquinavir, tretinoína.

**Efeito da interação:** aumento do risco de linfocitopenia e/ou hiperglicemia.

**Medicamento:** irinotecano.

**Efeito da interação:** aumento da concentração plasmática da dexametasona e aumento do risco de seus efeitos adversos (miopatia, intolerância à glicose, Síndrome de *Cushing*).

**Medicamento:** itraconazol, licorice, ritonavir.

**Efeito da interação:** aumento dos efeitos mieloproliferativos do sargramostim.

**Medicamento:** sargramostim.

- **Gravidade menor: Efeito da interação:** aumento do risco de eventos adversos do albendazol.

**Medicamento:** albendazol.

**Efeito da interação:** redução da reatividade à tuberculina.

**Medicamento:** tuberculina.

#### **Interação Medicamento-Exame Laboratorial:**

- **Gravidade menor:**

**Efeito da interação:** falso aumento dos níveis séricos de digoxina

**Exames Laboratorial:** dosagem sérica de digoxina.

**Efeito da interação:** redução da retenção de  $I^{131}$  e da concentração de iodeto ligado à proteína.

**Exames Laboratorial:** cintilografia tireoidiana diagnóstica e de controle para tireoidites.

**Efeito da interação:** resultado falso-negativo.

**Exames Laboratorial:** teste de nitrotetrazólio azul, testes dermatológicos.

A literatura cita ainda as seguintes interações, apesar de não possuírem significância clínica relatada:

- o ácido acetilsalicílico deve ser usado com cautela em conjunto com corticosteroides em hipoprotrombinemia.

- fenitoína, fenobarbital, efedrina e rifampicina podem acentuar a depuração metabólica dos corticosteroides, resultando em níveis sanguíneos diminuídos e atividade fisiológica diminuída, requerendo portanto, ajuste na posologia de corticoesteroide.

- em pacientes que simultaneamente recebem corticosteroides e anticoagulantes cumarínicos, deve-se verificar frequentemente o tempo de protrombina, pois há referências ao fato de os corticosteroides alterarem a resposta a estes anticoagulantes. Quando os corticosteroides são ministrados simultaneamente com diuréticos depletadores de potássio, os pacientes devem ser estreitamente observados quanto ao desenvolvimento de hipocalcemia.

- pela ação hiperglicemiante do fosfato dissódico de dexametasona injetável, o uso com hipoglicemiantes orais e insulina necessita ajuste da dose de uma ou ambas as drogas.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

O fosfato dissódico de dexametasona deve ser armazenado em sua embalagem original, devendo ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

**Após diluição, a solução é estável por 24 horas em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).**

O fosfato dissódico de dexametasona apresenta-se na forma de solução injetável, estéril, límpida, incolor. Após diluição, a solução apresenta-se 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**

O fosfato dissódico de dexametasona injetável é apresentado nas seguintes concentrações: fosfato dissódico de dexametasona injetável 4 mg - cada mL contém 4,37 mg de fosfato de dexametasona; fosfato dissódico de dexametasona injetável injetável 2 mg - cada mL contém 219 mg de fosfato de dexametasona. Estes produtos, como muitas outras preparações contendo esteroides, são sensíveis ao calor. Portanto, quando se deseja esterilizar externamente a ampola, não se deve autoclavá-la. Proteger contra o congelamento. Esta preparação pode ser retirada diretamente da ampola para aplicação, sem necessidade de mistura ou diluição. Ou se preferido, pode ser adicionada a solução fisiológica ou glicosada, sem perda de potência, e administrado gota a gota por via intravenosa. Soluções utilizadas para administração intravenosa, ou diluição posterior deste produto, não devem conter preservativos quando usadas no neonato, especialmente na criança prematura. Quando fosfato dissódico de dexametasona injetável é adicionado à solução de infusão intravenosa, a mistura deve ser utilizada dentro de 24 horas, pois soluções de infusão não contém conservantes. Devem observar-se as técnicas de assepsia usualmente indicadas para injeções. A segurança e eficácia de fosfato dissódico de dexametasona injetável somente é garantida na administração pelas vias INTRAVENOSA, INTRAMUSCULAR, INTRA-ARTICULAR, INTRALESIONAL OU NOS TECIDOS MOLES.

**INJEÇÃO INTRAVENOSA E INTRAMUSCULAR** - a posologia inicial de fosfato dissódico de dexametasona usualmente utilizada pode variar de 0,5 a 20 mg por dia, dependendo da doença específica a ser tratada. Geralmente, a faixa posológica parenteral é um terço ou a metade da dose oral, dada a cada 12 horas. Entretanto, em certas situações agudas, desesperadoras, com risco de vida, foram administradas doses maiores do que as recomendadas. Nestas circunstâncias, deve-se ter em mente que a absorção é mais lenta pela via intramuscular.

**DEVE SER RESSALTADO QUE AS EXIGÊNCIAS POSOLÓGICAS SÃO VARIÁVEIS E DEVEM SER INDIVIDUALIZADAS COM BASE NA DOENÇA A SER TRATADA E NA RESPOSTA DO PACIENTE.**

Se o uso do medicamento tiver que ser suspenso depois de administrado durante alguns dias, recomenda-se fazê-lo gradual e não subitamente. Em emergências, a dose usual de fosfato dissódico de dexametasona para injeção intravenosa (IV) ou intramuscular (IM) é de 1 a 5 mL (4 a 20 mg): no choque deve ser utilizada apenas a via IV. Esta dose pode ser repetida até observar-se resposta adequada. Após melhora inicial, doses únicas de 0,5 a 1,0 mL (2 a 4 mg) devem ser repetidas segundo as necessidades. A posologia total diária geralmente não precisa exceder 20 mL (80 mg), ainda que se trate de afecção grave. Quando se deseja efeito máximo e constante, a posologia deve ser repetida com intervalos de três a quatro horas, ou mantidas gota a gota por via IV lenta. As injeções intravenosas e intramusculares são aconselhadas nas doenças agudas. Uma vez superada a fase aguda, e tão logo seja possível, substitui-se as injeções pela terapia esteroide por via oral.

**Choque** (de origem hemorrágica, traumática ou cirúrgica): a dose usual é de 2 a 6 mg/kg de peso corpóreo, dada de uma só vez, em injeção intravenosa. Pode ser repetida após 2 a 6 horas, se o choque persistir. Como alternativa administram-se de uma só vez 2 a 6 mg/kg de peso corpóreo de fosfato dissódico de dexametasona em injeção intravenosa, seguida imediatamente pela mesma dose em gotejamento intravenoso. A terapia com fosfato dissódico de dexametasona é auxiliar e não substituta da terapia convencional (vide "Precauções e Advertências").

A administração de terapia corticosteroide em altas doses deve ser continuada apenas até que a condição do paciente tenha se estabilizado, o que usualmente não vai além de 48 a 72 horas.

**Edema cerebral:** associado com tumor cerebral primário ou metastático, neurocirurgia, trauma craniano, pseudotumor cerebral ou no pré-operatório de pacientes com aumento da pressão intracraniana secundária a tumor cerebral: inicialmente 10 mg (2,5 mL) de fosfato dissódico de dexametasona pela via intravenosa, seguidos de 4 mg (1 mL) pela via intramuscular a cada 6 horas, até cederem os sintomas do edema cerebral. Usualmente, nota-se a resposta dentro de 12 a 24 horas; após 2 a 4 dias pode-se reduzir gradualmente a posologia até cessar a administração no período de 5 a 7 dias. Altas doses de fosfato dissódico de dexametasona são recomendadas para iniciar terapia intensiva a curto prazo do edema cerebral agudo, com risco de vida. Após o esquema posológico "de ataque" do primeiro dia de tratamento, a posologia é reduzida gradualmente durante o período de 7-10 dias, e a seguir, reduzida a zero nos próximos 7-10 dias. Quando se requer terapia de manutenção, deve-se passar para fosfato dissódico de dexametasona oral, tão logo seja possível.

Sugestão de esquema posológico em altas doses no edema cerebral (vide Quadro abaixo).

***Esquema de altas doses proposto para edema cerebral***

	<b>Adultos</b>	<b>Crianças (35kg ou mais)</b>	<b>Crianças (menos de 35kg)</b>
<b>Dose inicial</b>	<b>50 mg IV</b>	<b>25 mg IV</b>	<b>20 mg IV</b>
<b>1º dia</b>	8 mg IV a cada 2 horas	4 mg IV cada 2 horas	4 mg IV cada 3 horas
<b>2º dia</b>	8 mg IV a cada 2 horas	4 mg IV cada 2 horas	4 mg IV cada 3 horas
<b>3º dia</b>	8 mg IV a cada 2 horas	4 mg IV cada 2 horas	4 mg IV cada 3 horas
<b>4º dia</b>	4 mg IV a cada 2 horas	4 mg IV a cada 4 horas	4 mg IV cada 6 horas
<b>5º – 8º dia</b>	4 mg IV a cada 4 horas	4 mg IV a cada 6 horas	2 mg IV cada 6 horas
<b>após este período</b>	Reduzir 4 mg diariamente	Reduzir 2 mg diariamente	Reduzir 1 mg diariamente

No controle paliativo de pacientes com tumores cerebrais recidivantes ou inoperáveis: o tratamento de manutenção deve ser individualizado com fosfato dissódico de dexametasona injetável, fosfato dissódico de dexametasona comprimidos ou fosfato dissódico de dexametasona elixir. A posologia de 2 mg, 2 a 3 vezes por dia, pode ser eficaz.

**Associado com acidente vascular cerebral agudo** (excluindo hemorragia intracerebral): inicialmente 10 mg (2,5 mL) de fosfato dissódico de dexametasona pela via intravenosa, seguidos de 4 mg pela via intramuscular a cada 6 horas, durante 10 dias. Nos 7 dias subsequentes, as doses devem ser gradualmente ajustadas até chegar a zero. Deve-se utilizar a menor posologia necessária para o edema cerebral.

**TERAPIA COMBINADA:** nos distúrbios alérgicos agudos autolimitados ou nos surtos agudos dos distúrbios alérgicos crônicos (por exemplo: rinites alérgicas agudas, acessos de asma brônquica alérgica sazonal, urticária medicamentosa e dermatose de contato), sugere-se o seguinte esquema posológico combinando as terapias parenteral e oral:

**1º dia:** injeção intramuscular de 1 ou 2 mL (4 ou 8 mg) de fosfato dissódico de dexametasona injetável. Posologia total diária: 4 ou 8 mg.

**2º dia:** 2 comprimidos de 0,5 mg de fosfato dissódico de dexametasona, duas vezes por dia. Posologia total diária: 4 comprimidos.

**3º dia:** 2 comprimidos de 0,5 mg de fosfato dissódico de dexametasona, duas vezes por dia. Posologia total diária: 4 comprimidos.

**4º dia:** 1 comprimido de 0,5 mg de fosfato dissódico de dexametasona, duas vezes por dia. Posologia total diária: 2 comprimidos.

**5º dia:** 1 comprimido de 0,5 mg de fosfato dissódico de dexametasona, duas vezes por dia. Posologia total diária: 2 comprimidos.

**6º dia:** 1 comprimido de 0,5 mg de fosfato dissódico de dexametasona, por dia. Posologia total diária: 1 comprimido.

**7º dia:** 1 comprimido de 0,5 mg de fosfato dissódico de dexametasona, por dia. Posologia total diária: 1 comprimido.

**8º dia:** exame clínico de controle.

**Injeções intra-articulares, intralesionais e nos tecidos moles:** as injeções intra- articulares, intralesionais e nos tecidos moles geralmente são utilizadas quando as articulações ou áreas afetadas limitam-se a um ou dois locais.

Eis algumas das doses únicas usuais:

Local da injeção	Volume da injeção (mL)	Quantidade de fosfato dissódico de dexametasona (mg)
Grandes articulações (ex. joelho)	0,5 a 1	2 a 4
Pequenas articulações (ex. interfalangeanas, temporomandibular)	0,2 a 0,25	0,8 a 1
Bolsas sinoviais	0,5 a 0,75	2 a 3
Bainhas tendinosas	0,1 a 0,25	0,4 a 1
Infiltração nos tecidos	0,5 a 1,5	2 a 6
Glânglios (cistos)	0,25 a 0,5	1 a 2

A frequência da injeção varia desde uma vez, cada 3 a 5 dias, até uma vez, cada 2 a 3 semanas, dependendo da resposta ao tratamento.

**Síndrome da angústia respiratória do recém nascido:** profilaxia pré-natal.

A posologia recomendada de fosfato dissódico de dexametasona é de 5 mg (1,25 mL), administrado por via intramuscular na mãe cada 12 horas até o total de quatro doses. A administração deve ser iniciada de preferência entre 24 horas a sete dias antes da data estimada do parto.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações abaixo são descritas na literatura, mas sem dados da frequência de ocorrência:

**Distúrbios hidroeletrólíticos:** Retenção de sódio, retenção de líquido, insuficiência cardíaca congestiva em pacientes suscetíveis, perda de potássio, alcalose hipocalêmica, hipertensão.

**Musculoesqueléticos:** Fraqueza muscular, miopatia esteroide, perda de massa muscular, osteoporose, fraturas por compressão vertebral, necrose asséptica das cabeças femorais e umerais, fratura patológica dos ossos longos, ruptura de tendão.

**Gastrintestinais:** úlcera péptica com eventual perfuração e hemorragia, perfuração de intestino grosso e delgado, particularmente em pacientes com doença intestinal inflamatória, pancreatite, distensão abdominal e esofagite ulcerativa.

**Dermatológicos:** Retardo na cicatrização de feridas, adelgaçamento e fragilidade da pele, petéquias e equimoses, eritema, hipersudorese, pode suprimir as reações aos testes cutâneos, ardor ou formigamento, mormente na área perineal (após injeção intravenosa), outras reações cutâneas, tais como dermatite alérgica, urticária, edema angioneurótico.

**Neurológicos:** Convulsões, aumento da pressão intracraniana com papiledema (pseudotumor cerebral), geralmente após tratamento, vertigem, cefaleia, distúrbios psíquicos.

**Endócrinos:** Irregularidades menstruais, desenvolvimento de estado cushingoide, supressão do crescimento da criança, ausência da resposta secundária adrenocortical e hipofisária, particularmente por ocasião de situação estressante, como nos traumas, na cirurgia ou nas enfermidades, diminuição da tolerância aos carboidratos, manifestação do diabete melito latente, aumento das necessidades de insulina ou de agentes hipoglicemiantes orais em diabéticos e hirsutismo.

**Oftálmicos:** Catarata subcapsular posterior, aumento da pressão intraocular, glaucoma e exoftalmia.

**Metabólicos:** Balanço nitrogenado negativo devido ao catabolismo proteico.

**Cardiovasculares:** Ruptura do miocárdio após infarto recente do miocárdio, cardiomiopatia hipertrófica em crianças nascidas abaixo do peso (ver item “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

**Outros:** reações anafilactoides ou de hipersensibilidade, tromboembolia, ganho de peso, aumento de apetite, náusea, mal-estar, soluços. As seguintes reações adversas adicionais são relacionadas com o tratamento corticosteroide parenteral: raros casos de cegueira associados com tratamento intralesional na região da face e da cabeça, hiperpigmentação ou hipopigmentação, atrofia subcutânea e cutânea, abscesso estéril, flogacho após injeção (em seguida ao uso intra-articular), artropatia do tipo charcot.

Durante a experiência pós-comercialização com o fosfato dissódico de dexametasona injetável, foram observadas as seguintes reações adversas com incidência muito rara (<1/1000): edema no local de aplicação, dor no local de aplicação, edema facial, edema periorbitário, irritação nos olhos, edema, erupção eritematosa, alteração da visão, palpitações, sonolência, tremor, pânico, depressão ardor anal, dor ou ardor vaginal, sensação de frio, sensação de ardor, palidez e vômito.

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

## **10. SUPERDOSE**

São raros os relatos de toxicidade aguda e/ou morte por superdose de glicocorticoides. Para a eventualidade de ocorrer superdose não há antídoto específico, o tratamento é de suporte e sintomático. A DL 50 oral de dexametasona em camundongos fêmeas foi de 6,5 g/kg. A DL 50 intravenosa de fosfato dissódico de dexametasona em camundongos fêmeas foi de 794 mg/kg.

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

## **DIZERES LEGAIS**

M.S. 1.0387.0047

Farmacêutico Responsável: Dr. Augusto César Garoufo de Andrade

CRF – MG 13603

Registrado e fabricado por:

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**



002004

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/08/2016	2188808/16-6	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	—	—	—	—	Inclusão inicial de texto de bula em conformidade com a RDC 60/2012	VP/VPS	Todas
05/11/2018	*será gerado após a presente transação eletrônica	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	—	—	—	—	Harmonização de Texto de Bula em conformidade com a Bula do Medicamento Referência publicada no Bulário Eletrônico em 21/08/2018 sob expediente nº 0825062/18-6	VP/VPS	Todas

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

## Detalhe do Produto: FOSFATO DISSODICO DE DEXAMETASONA

<b>Nome da Empresa Detentora do Registro</b>	HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA	<b>CNPJ</b>	17.174.657/0001-78	<b>Autorização</b>	1.00.387-7
<b>Processo</b>	25351.033364/0135	<b>Categoria Regulatória</b>	Genérico	<b>Data do registro</b>	13/03/2002
<b>Nome Comercial</b>	FOSFATO DISSODICO DE DEXAMETASONA	<b>Registro</b>	103870047	<b>Vencimento do registro</b>	03/2027
<b>Princípio Ativo</b>	FOSFATO DISSÓDICO DE DEXAMETASONA			<b>Medicamento de referência</b>	Decadron
<b>Classe Terapêutica</b>	GLICOCORTICOIDES SISTEMICOS			<b>ATC</b>	GLICOCORTICOIDES SISTEMICOS
<b>Parecer Público</b>	-	<b>Bula Paciente</b>		<b>Bula Profissional</b>	

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	2 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 1 ML <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">ATIVA</span>	1038700470010	SOLUÇÃO INJETAVEL	13/03/2002	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	FOSFATO DISSÓDICO DE DEXAMETASONA				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE</li> <li>• Secundária - CAIXA DE PAPELÃO ( )</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	-				
<b>Via de Administração</b>	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA INTRA-ARTICULAR INTRALESIONAL INTRAMUSCULAR				
<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				

**Restrição de prescrição** Venda sob Prescrição Médica

**Destinação** Comercial

**Tarja** -

**Apresentação fracionada** Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	4 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2,5 ML <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">ATIVA</span>	1038700470029	SOLUÇÃO INJETAVEL	13/03/2002	24 meses

**Princípio Ativo** FOSFATO DISSÓDICO DE DEXAMETASONA

**Complemento Diferencial da Apresentação** -

**Embalagem**

- Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE
- Secundária - CAIXA DE PAPELÃO COM COLMEIA ()

**Local de Fabricação** -

**Via de Administração** ENDOVENOSA/INTRAVENOSA  
INTRA-ARTICULAR  
INTRALESIONAL  
INTRAMUSCULAR

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

**Restrição de prescrição** Venda sob Prescrição Médica

**Destinação** Comercial

**Tarja** -

**Apresentação fracionada** Não

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

## Detalhe do Produto: DICLOFENACO SÓDICO

<b>Nome da Empresa Detentora do Registro</b>	HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA	<b>CNPJ</b>	17.174.657/0001-78	<b>Autorização</b>	1.00.387-7
<b>Processo</b>	25351.054455/2003-47	<b>Categoria Regulatória</b>	Genérico	<b>Data do registro</b>	26/08/2004
<b>Nome Comercial</b>	DICLOFENACO SÓDICO	<b>Registro</b>	103870052	<b>Vencimento do Registro</b>	08/2029
<b>Princípio Ativo</b>	DICLOFENACO SÓDICO			<b>Medicamento de referência</b>	VOLTAREN
<b>Classe Terapêutica</b>	ANTINFLAMATORIOS			<b>ATC</b>	ANTINFLAMATORIOS
<b>Parecer Público</b>	-	<b>Bula Paciente</b>		<b>Bula Profissional</b>	

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	25 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 3 ML <b>ATIVA</b>	1038700520018	SOLUÇÃO INJETAVEL	26/08/2004	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	DICLOFENACO SÓDICO				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE</li> <li>Secundária - CAIXA DE PAPELÃO COM COLMEIA</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA - 17.174.657/0001-78 - RIBEIRÃO DAS NEVES - MG - BRASIL</li> </ul>				
<b>Via de Administração</b>	INTRAMUSCULAR				
<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica				
<b>Destinação</b>	Hospitalar				
<b>Tarja</b>	-				
<b>Apresentação fracionada</b>	Não				



HYPOFARMA

**diclofenaco sódico**

“Medicamento genérico, Lei Nº 9787, de 1999”

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia  
25 mg/mL

**diclofenaco sódico**  
"Medicamento genérico, Lei N.º. 9.787, de 1999"



**APRESENTAÇÕES**

diclofenaco sódico 3 mL - caixa contendo 100 ampolas (cada ampola contém 75 mg de diclofenaco sódico).

**VIA INTRAMUSCULAR  
USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada mL de solução injetável contém:

diclofenaco sódico ..... 25 mg  
excipientes (manitol, bissulfito de sódio, hidróxido de sódio, edetato dissódico, álcool benzílico, ácido clorídrico, propilenoglicol, e água para injetáveis) qsp. .... 1 mL

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

Este medicamento está indicado para o tratamento de:

- exacerbação de formas degenerativas e inflamatórias de reumatismo: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, osteoartrite, espondilartrite; síndromes dolorosas da coluna vertebral; reumatismo não articular;
- crises agudas de gota;
- cólica renal e biliar;
- dor pós-operatória e pós-traumática, inflamação e edema.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

O diclofenaco sódico injetável é um produto bem estabelecido.

O diclofenaco sódico tem efeito efetivo especialmente na dor relativa à inflamação tecidual.

Estudos demonstram a diminuição do consumo de narcóticos devido ao decréscimo de dores pós-operatórias, quando 75 mg de diclofenaco sódico é administrado, por via intramuscular, uma ou duas vezes ao dia, ou a mesma dose, por via endovenosa, em infusão de 5 mg/hora. O diclofenaco sódico – entérico e comprimidos – é efetivo na supressão dos sinais de inflamação pós-operatória, especialmente de cirurgia dentária.

Três doses diárias de diclofenaco, 50 mg, aliviaram as dores de diversos tipos de danos teciduais quando comparadas ao placebo em estudo multicêntrico, duplo-cego com 229 pacientes.

Síndromes dolorosas da coluna têm sua intensidade diminuída quando tratadas com diclofenaco, como demonstrou estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego entre 227 pacientes.

Formas degenerativas e inflamatórias de reumatismo podem ser tratadas por diclofenaco. Estudos controlados por placebo demonstraram que o diclofenaco age no tratamento de artrite reumatoide com doses diárias de 75 a 200 mg.

A eficácia de comprimidos de liberação lenta de 100 mg de diclofenaco foi avaliada entre 414 pacientes com distúrbios reumáticos, incluindo reumatismo não articular. Observou-se resposta terapêutica satisfatória em 89,4% dos pacientes no 10º dia de tratamento e de 94,7% no 20º dia.

No tratamento de osteoartrite, segundo revisão da literatura internacional (n=15.000), observa-se eficácia na utilização de diclofenaco.

Na espondilite anquilosante observa-se eficácia do tratamento agudo e crônico com diclofenaco para o alívio dos sintomas, sendo ele o agente mais bem tolerado pelos pacientes.

Condições ginecológicas dolorosas, principalmente dismenorreia, são aliviadas pela administração de diclofenaco sódico entre 75 e 150 mg diários.

No tratamento de crises de gota entre 57 pacientes observou-se alívio da dor após 48 horas de tratamento com diclofenaco injetável.

Estudos abertos e controlados demonstraram que anti-inflamatórios não esteroidais, entre eles o diclofenaco sódico, são efetivos no tratamento da cólica biliar.

A administração de 75 mg de diclofenaco, por via oral, foi efetiva no tratamento de 91% dos pacientes com cólica renal aguda após uma hora, em estudo randomizado prospectivo. O alívio foi observado até 3 horas após a administração. A administração de 50 mg ou 75 mg de diclofenaco intramuscular tem a mesma eficácia do estudo acima, mas com início de ação observado após 30 minutos.

## Referências bibliográficas

1. Burian M, Tegeder I, Seegel M, Geisslinger G. Peripheral and central antihyperalgesic effects of diclofenac in model of human inflammatory pain. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74 (2): 113-20.
2. Rhodes M, Conacher I, Morrill G et al: Nonsteroidal antiinflammatory drugs for postthoracotomy pain: a prospective controlled trial after lateral thoractomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103:17-20.
3. Laitinen J & Nuutinen L: Intravenous diclofenac coupled with PCA fentanyl for pain relief after total hip replacement. *Anesthesiology* 1992; 76:194-198.
4. Anderson SK & al Shaikh BA: Diclofenac in combination with opiate infusion after joint replacement surgery. *Anaesth Intensive Care* 1991; 19:535-538.
5. Hodsman NB, Burns J, Blyth A et al: The morphine sparing effects of diclofenac sodium following abdominal surgery. *Anaesthesia* 1987; 42:1005-1008.
6. Casali R, Silvestri V, Pagni AM et al: Effetto analgesico del diclofenac in chirurgia toracica (Italian). *Acta Anaest Ital* 1985; 36:123-127.
7. Tsuzuki M, Yoshida S, Takata S et al: Clinical trial of GP 45,840-a new analgesic antiinflammatory agent. *Shikai Tenbo* (Prospect of Dental Field) 1973; 41:14.
8. Kantor TG: Use of diclofenac in analgesia. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B):64-69.
9. Matthews RW, Scully CM & Levers BG: The efficacy of diclofenac sodium (Voltrol(R)) with and without paracetamol in the control of post-surgical dental pain. *Br Dent J* 1984; 157:357-359.
10. Mayer M & Weiss P: A double-blind trial of the anti-inflammatory and analgesic action of diclofenac sodium following maxillary surgery. *Dtsch Zahnarzt Z* 1980; 35:559-563.
11. Mayer M & Weiss P: Results of an intra-individual comparative double-blind study on the effect of diclofenac sodium (Voltaren(R)) versus placebo in bilateral wisdom tooth extraction. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 1980a;4:106-109.
12. Bakshi R, Rotman H, Shaw M et al: Double-blind, multicenter evaluation of the efficacy and tolerability of diclofenac dispersible in the treatment of acute soft-tissue injuries. *Clin Ther* 1995; 17:30-37.
13. Schattenkirchner M & Milachowski KA. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial compare the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol*, 2003. 22(2): 127-35.
14. Abrams GJ, Solomon L & Meyers OL: A long-term study of diclofenac sodium in the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *S Afr Med J* 1978; 53:442.
15. Caldwell JR: Efficacy and safety of diclofenac sodium in rheumatoid arthritis: experience in the United States. *Am J Med* 1986; 80:43-47.
16. Weisman MH: Double-blind randomized trial of diclofenac sodium versus placebo in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 1986; 8:427-438.
17. Al-Sharkawi MS: A multicentre study of diclofenac sodium slow-release (Voltaren(R) Retard) in the treatment of rheumatic disorders in the kingdom of Saudi Arabia. *J Int Med Res* 1984; 12:244-249.
18. Altman R: International experiences with diclofenac in osteoarthritis. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B):48-52.
19. Ward JR: Efficacy of diclofenac in osteoarthritis: experience in the United States. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B):53-57.
20. Manz G & Franke M: Diclofenac-Na bei ankylosierender spondylitis. *Fortschr Med* 1977; 95:1706.
21. Nahir AM & Scharf Y: A comparative study of diclofenac and sulindac in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Rehabil* 1980; 19:193-198.
22. Khan MA: Diclofenac in the treatment of ankylosing spondylitis: review of worldwide clinical experience and report of a double-blind comparison with indomethacin. *Semin Arthritis Rheum* 1985; 15(suppl 1):80-84.
23. Calabro JJ: Efficacy of diclofenac in ankylosing spondylitis. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B):58-63.
24. McKenna F: Efficacy of diclofenac/misoprostol vs diclofenac in the treatment of ankylosing spondylitis. *Drugs* 1993; 45(suppl):24-30.
25. Rihiluoma R, Wuolijoki E & Pulkinen MO: Treatment of primary dysmenorrhea with diclofenac sodium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1981; 12:189-194.
26. Ingemanson CA, Carrington B & Silkstrom B: Diclofenac in the treatment of primary dysmenorrhea. *Curr Ther Res* 1981; 30:632-639.
27. Gillberg LE, Harsten AS & Stahl LB: Preoperative diclofenac sodium reduces post-laparoscopy pain. *Can J Anaesth* 1993; 40:406-408.
28. Holman RM & Celinska E: Voltarol in the treatment of acute gout - a double-blind trial in general practice, in Chiswell RJ & Birdwood GFB (eds): Current Themes in Rheumatology. Condensed Report of a Geigy Symposium, Albufeira, Portugal. *Cambridge Medical Publications*, 1981; pp 14-15.
29. Akriviadis EA, Hatzigavriel M, Kapnias D et al: Treatment of biliary colic with diclofenac: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1997; 113:225-231.
30. Brogginini M, Corbetta E, Grossi E et al: Diclofenac sodium in biliary colic: a double-blind trial. *Br Med J* 1984; 288:1042.
31. Lundstam S, Tveit E & Kral JG: Prostaglandin synthesis inhibition by diclofenac-Na in biliary pain (abstract). *Eur*

*J Clin Invest* 1983; 13:A1.

32. Thornell E, Jansson R, Kral JG et al: Inhibition of prostaglandin synthesis as a treatment for biliary pain. *Lancet* 1979; 1:584.

33. Induhara R, Vaidyanathan S & Sankaranerayanan A: Oral diclofenac sodium in the treatment of acute renal colic: a prospective randomized study. *Clin Trials J* 1990; 27:295-300

34. Lundstam SO, Wahlander LA, Leissner KH et al: Prostaglandin-synthetase inhibition with diclofenac sodium in treatment of renal colic: comparison with use of a narcotic analgesic. *Lancet* 1982; 1:1096-1097.

35. Vignoni A, Fierro A, Moreschini G et al: Diclofenac sodium in ureteral colic: a double-blind comparison trial with placebo. *J Int Med Res* 1983; 11:303-307.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: anti-inflamatórios e antirreumáticos, não esteroidais, derivados do ácido acético e substâncias relacionadas (AINEs) (código ATC M01AB05).

#### Mecanismo de ação

O diclofenaco sódico, substância não esteroide, com acentuadas propriedades antirreumática, anti-inflamatória, analgésica e antipirética.

A inibição da biossíntese de prostaglandina, que foi demonstrada em experimentos, é considerada fundamental no seu mecanismo de ação. As prostaglandinas desempenham um importante papel na causa da inflamação, da dor e da febre. O diclofenaco sódico in vitro não suprime a biossíntese de proteoglicanos na cartilagem, em concentrações equivalentes às concentrações atingidas no homem.

#### Farmacodinâmica

Em doenças reumáticas, as propriedades anti-inflamatória e analgésica de diclofenaco sódico fazem com que haja resposta clínica, caracterizada por acentuado alívio de sinais e sintomas, como dor em repouso, dor ao movimento, rigidez matinal e inflamação das articulações, bem como melhora funcional.

Em condições inflamatórias pós-operatórias e pós-traumáticas, diclofenaco sódico alivia rapidamente tanto a dor espontânea quanto a relacionada ao movimento e diminui o inchaço inflamatório e o edema do ferimento.

Estudos clínicos demonstraram que diclofenaco sódico também exerce um pronunciado efeito analgésico na dor moderada e na grave de origem não reumática, atingido dentro de 15 a 30 minutos.

Quando usado concomitantemente com opiáceos, para tratamento de dor pós-operatória, diclofenaco sódico injetável reduz significativamente a necessidade de opiáceos.

O diclofenaco sódico injetável é particularmente adequado para o tratamento inicial de doenças reumáticas inflamatórias e degenerativas, bem como para o tratamento de estados dolorosos causados por inflamação de origem não reumática.

#### Farmacocinética

##### - Absorção

Após a administração de 75 mg de diclofenaco por injeção intramuscular, a absorção é imediata e o pico médio das concentrações plasmáticas de 2,5 mcg/mL (8 mmol/L) são atingidos após aproximadamente 20 minutos.

Quando 75 mg de diclofenaco são administrados como infusão intravenosa, até 2 horas, o pico médio das concentrações plasmáticas é cerca de 1,9 mcg/mL (5,9 mmol/L). Infusões mais curtas resultam em picos mais altos de concentração plasmática, enquanto infusões mais longas proporcionam concentrações em platôs proporcionais à velocidade de infusão, após 3 a 4 horas. As concentrações plasmáticas reduzem-se rapidamente, uma vez que os picos tenham sido atingidos após injeção intramuscular ou administração de comprimidos gastroresistentes.

A área sob a curva (AUC), após administração intravenosa ou intramuscular, é cerca de 2 vezes a AUC, após administração oral ou retal, porque cerca de metade da substância ativa é metabolizada durante a primeira passagem através do fígado (efeito de "primeira passagem"), quando administrada via oral ou retal.

O comportamento farmacocinético não se altera após administrações repetidas. Não ocorre acúmulo, desde que sejam observados os intervalos de dose recomendados.

##### - Distribuição

99,7% do diclofenaco liga-se às proteínas séricas, predominantemente à albumina (99,4%). O volume de distribuição aparente calculado é de 0,12-0,17 L/kg. O diclofenaco penetra no fluido sinovial, onde as concentrações máximas são medidas de 2-4 horas após serem atingidos os valores de pico plasmático. A meia-vida aparente de eliminação do fluido sinovial é de 3-6 horas. Duas horas após atingidos os valores de pico plasmático, as concentrações da substância ativa já são mais altas no fluido sinovial que no plasma, permanecendo mais altas por até 12 horas.

O diclofenaco foi detectado em baixa concentração (100 ng/mL) no leite materno em uma lactante. A quantidade estimada ingerida por uma criança que consome leite materno é equivalente a 0,03 mg/kg/dia de dose.

##### - Biotransformação/metabolismo

A biotransformação do diclofenaco ocorre parcialmente por glicuronidação da molécula intacta, mas principalmente por hidroxilação e metoxilação simples e múltipla, resultando em vários metabólitos fenólicos (3'-hidroxi-, 4'-hidroxi-, 5-hidroxi-, 4',5'-hidroxi- e 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenaco), a maioria dos quais são convertidos a conjugados glicurônicos. Dois desses metabólitos fenólicos são biologicamente ativos, mas em extensão muito menor que o diclofenaco.

#### - Eliminação

O clearance (depuração) sistêmico total do diclofenaco do plasma é de  $263 \pm 56$  mL/min (valor médio  $\pm$  DP). A meia-vida terminal no plasma é de 1-2 horas. Quatro dos metabólitos, incluindo os dois ativos, também têm meia-vida plasmática curta de 1-3 horas. Um metabólito, 3'-hidroxi- 4'-metoxi-diclofenaco, tem meia-vida plasmática mais longa. Entretanto, esse metabólito é virtualmente inativo.

Cerca de 60% da dose administrada é excretada na urina como conjugado glicurônico da molécula intacta e como metabólitos, a maioria dos quais são também convertidos a conjugados glicurônicos. Menos de 1% é excretado como substância inalterada. O restante da dose é eliminado como metabólitos através da bile nas fezes.

#### - Linearidade/não linearidade

A quantidade absorvida é linearmente relacionada à dose.

#### - Populações especiais

**Pacientes geriátricos:** não foram observadas diferenças idade-dependente relevantes na absorção, metabolismo ou excreção do fármaco.

**Insuficiência renal:** em pacientes com insuficiência renal não se pode inferir, a partir da cinética de dose única, o acúmulo da substância ativa inalterada quando se aplica o esquema normal de dose. A um clearance (depuração) de creatinina  $< 10$  mL/min, os níveis plasmáticos de steady-state (estado de equilíbrio) calculados dos hidróxi metabólitos são cerca de 4 vezes maiores que em indivíduos normais. Entretanto, os metabólitos são, ao final, excretados através da bile.

**Insuficiência hepática:** em pacientes com hepatite crônica ou cirrose não descompensada, a cinética e metabolismo do diclofenaco é a mesma que em pacientes sem doença hepática.

#### Dados de segurança pré-clínicos

Dados pré-clínicos de estudos de toxicidade com doses agudas ou repetidas, bem como estudos de genotoxicidade, mutagenicidade, carcinogenicidade com diclofenaco relevaram que diclofenaco nas doses terapêuticas recomendadas não causa nenhum dano específico para humanos. Em estudos pré-clínicos padrão, não houve nenhuma evidência de que diclofenaco possui potencial efeito teratogênico em camundongos, ratos e coelhos.

O diclofenaco não influencia a fertilidade das matrizes (ratos). Exceto pelos efeitos fetais em doses maternas tóxicas o desenvolvimento pré, peri e pós-natal da prole também não foi afetado.

A administração de AINEs (incluindo diclofenaco) inibiu a ovulação de coelho e implantação e placentação em ratos, e levou a um fechamento prematuro do canal arterial em ratas grávidas. Doses maternas tóxicas de diclofenaco foram associadas com distocia, gestação prolongada, diminuição da sobrevivência fetal e retardo do crescimento intrauterino em ratos. Os leves efeitos do diclofenaco sobre os parâmetros de reprodução e parto, bem como a constrição do canal arterial no útero são consequências farmacológicas desta classe de inibidores da síntese de prostaglandinas (vide "Contraindicações", "Gravidez e lactação").

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para:

- Hipersensibilidade conhecida à substância ativa, ao bissulfito de sódio ou a qualquer outro componente da formulação (vide "Advertências e precauções" e "Reações adversas");
- Úlcera gástrica ou intestinal ativa, sangramento ou perfuração;
- No último trimestre de gravidez (vide "Gravidez" e "Amamentação");
- Insuficiência hepática;
- Insuficiência renal ( $GFR < 15$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>);
- Insuficiência cardíaca grave (vide "Advertências e precauções");
- Como outros agentes anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), diclofenaco sódico também é contraindicado em pacientes nos quais o uso de ácido acetilsalicílico ou outras AINEs pode provocar asma, angioedema, urticária ou rinite aguda (isto é, reatividade cruzada induzidas por AINE) (vide "Advertências e precauções" e "Reações adversas").

**Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com falência hepática e falência renal.**

**Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência cardíaca grave (vide "Advertências e precauções").**

No 1º e 2º trimestres este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez C, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

No 3º trimestre este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez D, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

### Efeitos gastrintestinais

Sangramento, ulcerações ou perfuração gastrintestinal, que podem ser fatais, foram relatados com todos os AINEs, incluindo diclofenaco, podendo ocorrer a qualquer momento durante o tratamento com ou sem sintomas de advertência ou história prévia de eventos gastrintestinais sérios. Estes, em geral, apresentam consequências mais sérias em pacientes idosos. Se ocorrer sangramento ou ulceração gastrintestinal em pacientes recebendo diclofenaco sódico, o tratamento deve ser descontinuado.

Assim como com outros AINEs, incluindo diclofenaco, acompanhamento médico rigoroso é imprescindível e deve-se ter cautela particular quando prescrever diclofenaco sódico a pacientes com sintomas indicativos de distúrbios gastrintestinais ou histórico sugestivo de ulceração gástrica ou intestinal, sangramento ou perfuração (vide "Reações adversas"). O risco de sangramento gastrintestinal é maior com o aumento das doses de AINEs e em pacientes com histórico de úlcera, complicando particularmente em casos de hemorragia ou perfuração, e em pacientes idosos.

Para reduzir o risco de toxicidade gastrintestinal em pacientes com histórico de úlcera, complicando particularmente em casos de hemorragia ou perfuração, e em pacientes idosos, o tratamento deve ser iniciado e mantido com a menor dose eficaz.

Para estes pacientes, uma terapia concomitante com agentes protetores (ex.: inibidores da bomba de próton) deve ser considerada, e também para pacientes que precisam usar concomitantemente ácido acetilsalicílico em baixa dose ou outros medicamentos que podem aumentar o risco gastrintestinal.

Pacientes com histórico de toxicidade gastrintestinal, particularmente os idosos, devem reportar quaisquer sintomas abdominais não usuais (especialmente sangramento gastrintestinal). Para pacientes tomando medicações concomitantes que podem aumentar o risco de ulceração ou sangramento, como por exemplo, corticoides sistêmicos, anticoagulantes, agentes antiplaquetários ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina recomenda-se cuidado especial ao usar diclofenaco sódico (vide "Interações medicamentosas").

Acompanhamento médico estreito e cautela devem ser exercidos em pacientes com colite ulcerativa ou doença de Crohn, uma vez que esta condição pode ser exacerbada (vide "Reações adversas").

Os AINEs, incluindo o diclofenaco, podem estar associados ao aumento do risco de vazamento da anastomose gastrintestinal. Recomenda-se acompanhamento médico cuidadoso e cautela ao usar diclofenaco sódico após cirurgia gastrintestinal.

### Efeitos cardiovasculares

O tratamento com AINEs, incluindo o diclofenaco, particularmente em dose elevada e em períodos prolongados, pode ser associado com um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos cardiovasculares graves (incluindo infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral).

O tratamento com diclofenaco sódico geralmente não é recomendado a pacientes com doença cardiovascular estabelecida (insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica, doença arterial periférica) ou hipertensão não controlada.

Se necessário, os pacientes com doença cardiovascular estabelecida, hipertensão não controlada, ou fatores de risco significativos para doença cardiovascular (ex.: hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e tabagismo) devem ser tratados com diclofenaco sódico só depois de cuidadosa avaliação e apenas em doses  $\leq 100$  mg ao dia, quando o tratamento com diclofenaco sódico injetável continuar por exemplo, com diclofenaco sódico comprimidos revestidos, diclofenaco sódico ou Retard, diclofenaco sódico SR por mais de 4 semanas.

Como os riscos cardiovasculares do diclofenaco podem aumentar com a dose e duração da exposição, a menor dose diária efetiva deve ser utilizada no menor período possível. A necessidade do paciente para o alívio sintomático e a resposta à terapia deve ser reavaliada periodicamente, especialmente quando o tratamento inicial com diclofenaco sódico injetável, continuar, por exemplo, com diclofenaco sódico comprimidos revestidos, diclofenaco sódico Retard ou diclofenaco sódico SR por mais de 4 semanas.

Os pacientes devem estar atentos para os sinais e sintomas de eventos aterotrombóticos sérios (ex.: dor no peito, falta de ar, fraqueza, fala arrastada), que podem ocorrer sem avisos. Os pacientes devem ser instruídos a procurar o médico imediatamente em caso de um evento como estes.

### Efeitos hematológicos

Durante o tratamento prolongado com diclofenaco sódico, assim como com outros AINEs, é recomendado o monitoramento do hemograma.

Assim como outros AINEs, diclofenaco pode inibir temporariamente a agregação plaquetária. Os pacientes com distúrbios hemostáticos devem ser cuidadosamente monitorados.

### Efeitos respiratórios (asma pré-existente)

Em pacientes com asma, rinites alérgicas sazonais, inchaço na mucosa nasal (ex.: pólipos nasais), doenças pulmonares obstrutivas crônicas ou infecções crônicas do trato respiratório (especialmente se relacionado à sintomas alérgicos como rinites), reações devido aos AINEs como exacerbação da asma (chamada como intolerância a analgésicos/asma induzida por analgésicos), edema de Quinke ou urticária, são mais frequentes que em outros pacientes. Desta forma, recomenda-

se precaução especial para estes pacientes (prontidão para emergência). Esta recomendação aplica-se também a pacientes alérgicos a outras substâncias, como por exemplo, aparecimento de reações cutâneas, prurido ou urticária.

### **Efeitos hepatobiliares**

Acompanhamento médico estreito é necessário quando prescrito diclofenaco sódico a pacientes com função hepática debilitada, uma vez que esta condição pode ser exacerbada.

Do mesmo modo que com outros AINEs, incluindo diclofenaco, pode ocorrer elevação dos níveis de uma ou mais enzimas hepáticas. Durante tratamentos prolongados com diclofenaco sódico (por exemplo, na forma de comprimidos), é recomendado o monitoramento constante da função hepática como medida preventiva. Se os testes anormais para a função hepática persistirem ou piorarem, se os sinais e sintomas clínicos consistentes com a doença hepática se desenvolverem, ou se outras manifestações ocorrerem (ex.: eosinofilia, rash), diclofenaco sódico deve ser descontinuado. Hepatite poderá ocorrer com o uso de diclofenaco sem sintomas prodrômicos.

Deve-se ter cautela ao administrar diclofenaco sódico a pacientes com porfiria hepática, uma vez que o medicamento pode desencadear uma crise.

### **Reações cutâneas**

Reações cutâneas sérias, algumas delas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram relatadas muito raramente associadas ao uso de AINEs, incluindo diclofenaco sódico (vide “Reações adversas”). Os pacientes aparentemente tem maior risco para estas reações logo no início do tratamento, com o início da reação ocorrendo, na maioria dos casos, no primeiro mês de tratamento. O diclofenaco sódico deve ser descontinuado no primeiro aparecimento de rash cutâneo, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Assim como com outros AINEs, reações alérgicas incluindo reações anafiláticas/anafilactoides, podem também ocorrer em casos raros com diclofenaco, sem exposição prévia ao medicamento.

### **Efeitos renais**

Como retenção de líquidos e edema foram reportados em associação à terapia com AINEs, incluindo diclofenaco, deve ser dedicada atenção especial a pacientes com deficiência da função cardíaca ou renal, história de hipertensão, pacientes idosos, pacientes sob tratamento concomitante com diuréticos ou outros medicamentos que podem impactar significativamente na função renal e àqueles com depleção substancial do volume extracelular de qualquer origem, por exemplo, nas condições pré ou pós-operatória no caso de cirurgias de grande porte (vide “Contraindicações”). Nestes casos, ao utilizar diclofenaco sódico, é recomendado o monitoramento da função renal como medida preventiva. A descontinuação do tratamento é seguida pela recuperação do estado de pré-tratamento.

### **Interações com AINEs**

O uso concomitante de diclofenaco sódico com outros AINEs sistêmicos incluindo inibidores seletivos da COX-2 deve ser evitado devido ao potencial aumento de reações adversas (vide “Interações medicamentosas”).

### **Mascarando sinais de infecções**

Assim como outros AINEs, diclofenaco pode mascarar os sinais e sintomas de infecção devido a suas propriedades farmacodinâmicas.

### **Excipientes especiais**

O bissulfito de sódio na solução para injeção pode causar reações de hipersensibilidade e broncoespasmo isolados e graves.

### **Pacientes idosos**

Recomenda-se precaução em idosos por motivos médicos básicos, especialmente em pacientes idosos debilitados ou naqueles com baixo peso corporal.

**Crianças e adolescentes:** devido a sua dosagem, diclofenaco sódico injetável não é indicado para crianças e adolescentes.

**O diclofenaco não é indicado para crianças abaixo de 14 anos, com exceção de casos de artrite juvenil crônica.**

### **Gravidez e lactação**

#### **- Mulheres em idade fértil**

Não há dados para sugerir qualquer recomendação para mulheres em idade fértil.

#### **- Gravidez**

Não há dados suficientes sobre o uso de diclofenaco em mulheres grávidas. Alguns estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de aborto espontâneo após o uso de um inibidor de síntese de prostaglandina (como os AINEs) no

início da gravidez, no entanto, os dados gerais são inconclusivos. O diclofenaco sódico não deve ser usado nos 2 primeiros trimestres de gravidez a não ser que o benefício esperado para mãe justifique o risco potencial para o feto. Assim como outros AINEs, uso de diclofenaco, é contraindicado nos três últimos meses de gestação pela possibilidade de ocorrer inércia uterina, insuficiência renal fetal com oligodrâmios subsequentes e/ou fechamento prematuro do canal arterial (vide "Contraindicações" e "Dados de segurança pré-clínicos").

No 1º e 2º trimestres este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez C, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

No 3º trimestre este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez D, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

#### - Lactação

Assim como outros AINEs, pequenas quantidades de diclofenaco passam para o leite materno. Desta forma, diclofenaco sódico não deve ser administrado durante a amamentação para evitar efeitos indesejáveis na criança.

#### - Fertilidade

Assim como outros AINEs, o uso de diclofenaco sódico pode prejudicar a fertilidade feminina e por isto, deve ser evitado por mulheres que estão tentando engravidar. Para mulheres que tenham dificuldade de engravidar ou cuja fertilidade está sob investigação, a descontinuação do diclofenaco sódico deve ser considerada.

#### Habilidade de dirigir e/ou operar máquinas

É improvável que o uso de diclofenaco sódico afete a capacidade de dirigir, operar máquinas ou fazer outras atividades que requeiram atenção especial.

**Atenção: diclofenaco sódico injetável deve ser aplicado exclusivamente no glúteo. Não injetar no braço.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações a seguir incluem aquelas observadas com diclofenaco sódico injetável e/ou outras formas farmacêuticas contendo diclofenaco:

#### Interações observadas a serem consideradas

- **inibidores da CYP2C9:** recomenda-se precaução ao prescrever diclofenaco com inibidores da CYP2C9 (tais como voriconazol), o que poderia resultar em um aumento significativo nas concentrações de pico plasmático e exposição ao diclofenaco;
- **lítio:** se usados concomitantemente, diclofenaco pode elevar as concentrações plasmáticas de lítio. Neste caso, recomenda-se monitoramento do nível de lítio sérico;
- **digoxina:** se usados concomitantemente, diclofenaco pode elevar as concentrações plasmáticas de digoxina. Neste caso, recomenda-se monitoramento do nível de digoxina sérica;
- **diuréticos e agentes anti-hipertensivos:** assim como outros AINEs, o uso concomitante de diclofenaco com diuréticos ou anti-hipertensivos (ex.: betabloqueadores, inibidores da ECA), pode diminuir o efeito anti-hipertensivo. Desta forma, esta combinação deve ser administrada com cautela e pacientes, especialmente idosos, devem ter sua pressão sanguínea periodicamente monitorada. Os pacientes devem estar adequadamente hidratados e deve-se considerar o monitoramento da função renal após o início da terapia concomitante e periodicamente durante o tratamento, particularmente para diuréticos e inibidores da ECA, devido ao aumento do risco de nefrotoxicidade (vide "Advertências e precauções");
- **ciclosporina e tacrolimo:** diclofenaco, assim como outros AINEs, pode aumentar a toxicidade nos rins, causada pela ciclosporina e tacrolimo, devido ao seu efeito nas prostaglandinas renais. Desta forma, diclofenaco deve ser administrado em doses inferiores àquelas usadas em pacientes que não estão em tratamento com ciclosporina ou tacrolimo;
- **medicamentos conhecidos por causar hipercalcemia:** o tratamento concomitante com diuréticos poupadores de potássio, ciclosporina, tacrolimo ou trimetoprima podem ser associados com o aumento dos níveis séricos de potássio, que deve ser monitorado frequentemente (vide "Advertências e precauções");
- **antibacterianos quinolônicos:** houve relatos isolados de convulsões que podem estar associadas ao uso concomitante de quinolonas e AINEs.

#### Interações previstas a serem consideradas

- **outros AINEs e corticoides:** a administração concomitante de diclofenaco com outros AINEs sistêmicos ou corticoides, pode aumentar a frequência de efeitos gastrointestinais indesejados (vide "Advertências e precauções");
- **anticoagulantes e agentes antiplaquetários:** deve-se ter cautela no uso concomitante uma vez que pode aumentar o risco de hemorragias (vide "Advertências e precauções"). Embora investigações clínicas não indiquem que diclofenaco possa afetar a ação dos anticoagulantes, existem relatos do aumento do risco de hemorragia em pacientes recebendo diclofenaco e anticoagulantes concomitantemente. Desta maneira, recomenda-se monitoramento próximo nestes

pacientes;

- **inibidores seletivos da recaptação da serotonina:** a administração concomitante com AINEs sistêmicos, incluindo diclofenaco e inibidores seletivos da recaptação da serotonina, pode aumentar o risco de sangramento gastrointestinal (vide "Advertências e precauções");

- **antidiabéticos:** estudos clínicos têm demonstrado que o diclofenaco pode ser administrado juntamente com agentes antidiabéticos orais sem influenciar em seus efeitos clínicos. Entretanto, existem relatos isolados de efeitos hipo e hiperglicemiantes, determinando a necessidade de ajuste posológico dos agentes antidiabéticos durante o tratamento com diclofenaco. Por esta razão, o monitoramento dos níveis de glicose no sangue deve ser realizado como medida preventiva durante a terapia concomitante;

Houve também relatos isolados de acidose metabólica quando diclofenaco foi coadministrado com metformina, principalmente em pacientes com insuficiência renal pré-existente.

- **fenitoína:** quando se utiliza fenitoína concomitantemente com o diclofenaco, o acompanhamento das concentrações plasmáticas de fenitoína é recomendado devido a um esperado aumento na exposição à fenitoína;

- **metotrexato:** deve-se ter cautela quando AINEs, incluindo diclofenaco, são administrados menos de 24 horas antes ou após tratamento com metotrexato uma vez que pode elevar a concentração sérica do metotrexato, aumentando a sua toxicidade.

- **indutores da CYP2C9:** cautela é recomendada na coprescrição de diclofenaco e indutores da CYP2C9 (tais como a rifampicina), o que poderia resultar em uma diminuição significativa na concentração plasmática e exposição do diclofenaco.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser guardado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

O diclofenaco sódico 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 usar

Como uma recomendação geral, a dose deve ser individualmente ajustada. As reações adversas podem ser minimizadas utilizando a menor dose efetiva no período de tempo mais curto necessário para controlar os sintomas (vide "Advertências e precauções").

A solução injetável não pode ser administrada por mais de 2 dias. Estes cuidados devem ser tomados com a injeção intramuscular, para evitar lesão no nervo ou outro tecido no local da aplicação (podendo resultar em fraqueza muscular, paralisia muscular e hipoestesia).

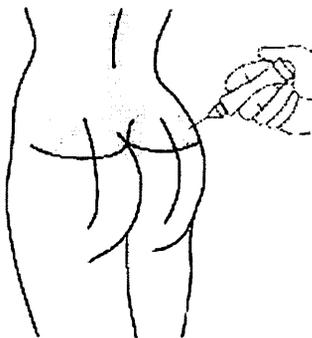
Como regra, diclofenaco injetável não deve ser misturado com outras soluções injetáveis.

### Cuidados na aplicação de injeções intramusculares:

- 1 - Aplicar exclusivamente no glúteo. Não aplicar no braço.

- 2 - Fazer a higiene rigorosa com álcool no local onde será aplicada a injeção.

- 3 - Aplicar no quadrante superior externo da região glútea, utilizando técnica asséptica, conforme a figura:



- 4 - A agulha deve ser posicionada perpendicularmente à pele e introduzida profundamente no músculo.

- 5 - Evitar áreas de tecido adiposo abundante, pois o medicamento não deve ser administrado na região subcutânea.

- 6 - É obrigatória a aspiração do êmbolo, após a introdução da agulha, para certificar-se de que não houve perfuração de vaso sanguíneo. Se for aspirado sangue ou se ocorrer dor intensa, interromper imediatamente a aplicação.

7 - Aplicar a injeção lentamente.

Estes cuidados devem ser tomados com a injeção intramuscular, para evitar-se lesão no nervo ou outro tecido no local da injeção.

### **Posologia**

#### **População alvo geral: adultos**

Geralmente, a dose é de 1 ampola de 75 mg por dia, injetada profundamente no quadrante superior externo da região glútea. Não deve ser dado por mais de dois dias, se necessário, o tratamento pode ser continuado com diclofenaco sódico comprimidos (vide “Modo de usar”).

Excepcionalmente, em casos graves (ex.: cólica) 2 ampolas de 75 mg, separadas por um intervalo de algumas horas, podem ser administradas por dia (uma em cada nádega).

Alternativamente, é possível combinar uma ampola de 75 mg com outras formas de diclofenaco sódico (por exemplo, comprimidos), até a dose máxima de 150 mg por dia.

### **Populações especiais**

#### **Pacientes pediátricos (menores de 18 anos de idade)**

Devido a sua dosagem, diclofenaco sódico injetável não é indicado para crianças e adolescentes.

#### **Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)**

Em geral, nenhum ajuste na dose inicial é necessário para pacientes idosos. Entretanto, precaução é indicada por razões médicas básicas, especialmente para pacientes idosos debilitados ou aqueles com baixo peso corporal (vide “Advertências e precauções”).

#### **Doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco cardiovascular significativos**

O tratamento com diclofenaco sódico geralmente não é recomendado em pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou hipertensão não controlada. Se necessário, pacientes com doença cardiovascular estabelecida, hipertensão não controlada, ou fatores de risco significativos para doenças cardiovasculares, devem ser tratados com diclofenaco sódico somente após avaliação cuidadosa e somente para doses diárias  $\leq 100$  mg, quando o tratamento com diclofenaco sódico injetável continuar, por exemplo com diclofenaco sódico comprimidos revestidos, diclofenaco sódico Retard ou diclofenaco sódico SR por mais de 4 semanas (vide “Advertências e precauções”).

#### **Insuficiência renal**

O diclofenaco sódico é contraindicado a pacientes com insuficiência renal ( $GFR < 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ) (vide “Contraindicações”). Não foram realizados estudos específicos em pacientes com insuficiência renal, portanto não pode ser feita recomendação no ajuste específico da dose. Recomenda-se cautela quando diclofenaco sódico é administrado a pacientes com insuficiência renal (vide “Advertências e precauções”).

#### **Insuficiência hepática**

O diclofenaco sódico é contraindicado a pacientes com insuficiência hepática (vide “Contraindicações”). Não foram realizados estudos específicos em pacientes com insuficiência hepática, portanto não pode ser feita recomendação no ajuste específico da dose. Recomenda-se cautela quando diclofenaco sódico é administrado a pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (vide “Advertências e precauções”).

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

As reações adversas a medicamento de estudos clínicos, relatos espontâneos e casos de literatura estão listados pelo sistema MedDRA de classe de órgão. Dentro de cada classe de órgão, as reações adversas estão ordenadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro.

Dentro de cada grupo de frequência, as reações estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa segue a seguinte convenção (CIOMS III):

Muito comum:  $> 1/10$

Comum:  $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$

Incomum:  $\geq 1/1.000$ ;  $< 1/100$

Rara:  $\geq 1/10.000$ ;  $< 1/1.000$

Muito rara:  $< 1/10.000$

As reações adversas a seguir incluem aquelas reportadas com diclofenaco sódico injetável e/ou outras formas farmacêuticas contendo diclofenaco em uso por curto ou longo prazo.

#### **- Infecções e infestações**

Muito rara: abscesso no local da aplicação.

#### **- Sangue e distúrbios do sistema linfático**

Muito rara: trombocitopenia, leucopenia, anemia (incluindo hemolítica e aplástica) e agranulocitose.

**- Distúrbios do sistema imunológico**

Rara: reações de hipersensibilidade, anafiláticas e anafilactoides (incluindo hipotensão e choque).

Muito rara: angioedema (incluindo edema facial).

**- Distúrbios psiquiátricos**

Muito rara: desorientação, depressão, insônia, pesadelos, irritabilidade, distúrbios psicóticos.

**- Distúrbios do sistema nervoso**

Comum: cefaleia, tontura.

Rara: sonolência.

Muito rara: parestesia, distúrbios da memória, convulsões, ansiedade, tremores, meningite asséptica, disgeusia, acidente cerebrovascular.

**- Distúrbios oculares**

Muito rara: deficiência visual, visão borrada, diplopia.

**- Distúrbios do labirinto e do ouvido**

Comum: vertigem.

Muito rara: zumbido, deficiência auditiva.

**- Distúrbios cardíacos**

Incomum\*: infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, palpitação, dores no peito.

Frequência desconhecida: Síndrome de Kounis

**- Distúrbios vasculares**

Muito rara: hipertensão, vasculite.

**- Distúrbios mediastinal, torácico e respiratório**

Rara: asma (incluindo dispneia).

Muito rara: pneumonite.

**- Distúrbios do trato gastrointestinal**

Comum: náusea, vômito, diarreia, dispepsia, cólicas abdominais, flatulência, diminuição do apetite.

Rara: gastrites, sangramento gastrointestinal, hematêmese, diarreia sanguinolenta, úlcera gastrointestinal (com ou sem sangramento, estenose gastrointestinal ou perfuração, podendo conduzir a peritonite).

Muito rara: colites (incluindo colite hemorrágica, colite isquêmica e exacerbação da colite ulcerativa ou doença de Crohn), constipação, estomatite, glossite, distúrbios esofágicos, doença intestinal diafragmática, pancreatite.

**- Distúrbios hepatobiliares**

Comum: elevação das transaminases.

Rara: hepatite, icterícia, distúrbios hepáticos.

Muito rara: hepatite fulminante, necrose hepática, insuficiência hepática.

**- Pele e distúrbios dos tecidos subcutâneos**

Comum: rash.

Rara: urticária.

Muito rara: dermatite bolhosa, eczema, eritema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell (necrólise epidérmica tóxica), dermatite esfoliativa, alopecia, reação de fotossensibilidade, púrpura, púrpura de Henoch-Schoenlein e prurido.

**- Distúrbios urinários e renais**

Muito rara: lesão renal aguda (insuficiência renal aguda), hematúria, proteinúria, síndrome nefrótica, nefrite tubulointersticial, necrose papilar renal.

**- Distúrbios gerais e no local da administração**

Comum: reação no local da aplicação, dor no local da aplicação, rigidez do local da aplicação.

Rara: edema, necrose no local da aplicação.

\* A frequência reflete os dados do tratamento a longo prazo com uma dose elevada (150 mg por dia).

**Descrição das reações adversas selecionadas**

**Eventos aterotrombóticos**

Dados de meta-análise e farmacoepidemiológicos apontam em relação a um pequeno aumento do risco de eventos aterotrombóticos (ex.: infarto do miocárdio), associado ao uso de diclofenaco, particularmente em doses elevadas (150 mg por dia) e durante tratamento a longo prazo (vide “Advertências e precauções”).

#### **Efeitos visuais**

Distúrbios visuais, tais como deficiência visual, visão borrada ou diplopia, parecem ser efeitos da classe AINEs e são geralmente reversíveis com a descontinuação. Um mecanismo provável para os distúrbios visuais é a inibição da síntese das prostaglandinas e outros compostos relacionados que alteram a regulação do fluxo sanguíneo da retina resultando em potenciais alterações da visão. Se estes sintomas ocorrem durante o tratamento com diclofenaco, um exame oftalmológico pode ser considerado para excluir outras causas.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

### **Sintomas**

Não há quadro clínico típico associado à superdose com diclofenaco.

A superdose pode causar sintomas tais como vômito, hemorragia gastrointestinal, diarreia, tontura, zumbido ou convulsões. No caso de intoxicação significativa, insuficiência aguda nos rins e insuficiência no fígado podem ocorrer.

### **Tratamento**

O tratamento de intoxicações agudas com AINEs, incluindo diclofenaco, consiste essencialmente em medidas sintomáticas e de suporte. Tratamento sintomático e de suporte deve ser administrado em caso de complicações tais como hipotensão, insuficiência renal, convulsões, distúrbios gastrointestinal e depressão respiratória.

Medidas específicas tais como diurese forçada, diálise ou hemoperfusão provavelmente não ajudam na eliminação de AINEs, incluindo diclofenaco, devido a seu alto índice de ligação a proteínas e metabolismo extenso.

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

## **DIZERES LEGAIS**

MS 1.0387.0052

Farmacêutico Responsável: Dr. Augusto César Garoufo de Andrade

CRF – MG 13603

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



**Anexo B**  
**Histórico de Alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
—	—	—	03/07/2012	05486611/21	1418 - GENÉRICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	05/07/2012	Adequação do texto da bula em conformidade com a RDC 47/2009.	VP / VPS	25 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 3 ML
03/01/2014	00026381/47	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	—	—	—	—	Adequação do texto da bula em conformidade com a RDC 60/2012.	VP / VPS	25 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 3 ML
—	—	—	08/01/2014	00132281/44	1418 - GENÉRICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	10/01/2014	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 04/10/2013 e em conformidade com a RDC 47/2009.	VP / VPS	25 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 3 ML
14/04/2016	15571911/62	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 26/03/2014 e em conformidade com a RDC 60/2012.	VP / VPS	25 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 3 ML

002022

24/07/2018	0590273/18-8	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 09/04/2018 e em conformidade com a RDC 60/2012.	VP / VPS	25 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 3 ML
30/10/2019	*será gerado após a presente transação eletrônica	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	—	—	—	—	- Alteração dos dizeres legais e adequação a formatação. - Inclusão da frase de alerta VIGIMED no item reações adversas	VP / VPS	25 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 3 ML



# **dipirona monoidratada**

**Santisa Laboratório Farmacêutico S.A.**

**Solução Injetável**

**500 mg/mL**

**(Versão Profissional de Saúde)**



## dipirona monoidratada

### Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999

#### APRESENTAÇÕES

Solução injetável 500 mg/mL: 100 ampolas de 1 mL.  
Solução injetável 500 mg/mL: 100 ampolas de 2 mL.  
Solução injetável 500 mg/mL: 100 ampolas de 5 mL.

**USO INTRAVENOSO. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO.**  
**USO INTRAMUSCULAR. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES.**

#### COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável contém 500 mg de dipirona monoidratada.  
Excipiente: água para injetáveis.

#### 1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado como analgésico e antitérmico.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A dipirona injetável foi comparada com placebo em estudos clínicos.

Um estudo comparou dipirona 1 g IV versus placebo para cefaleia tensional em 60 pacientes. Os pacientes que receberam dipirona mostraram uma melhora estatisticamente significante da dor ( $p < 0,05$ ) comparada com o placebo aos 30 minutos após administração. O ganho terapêutico foi de 30% em 30 minutos e 40% em 60 minutos, com resultados significativamente superiores para dipirona. Foram observadas reduções significativas na reincidência (dipirona = 25%, placebo = 50%) e uso de medicação de resgate (dipirona = 20%, placebo = 47,6%) para o grupo dipirona (Bigal ME, 2002). Outro estudo comparou dipirona 1 g IV com placebo para o alívio da cefaléia tipo migrânea com aura e sem aura. Foram utilizados sete parâmetros de avaliação analgésica e uma escala analógica para avaliar náuseas, fotofobia e fonofobia. Os pacientes sem aura que receberam dipirona demonstraram uma melhora estatisticamente superior com 30 minutos (29,5% no grupo dipirona versus 10% no grupo placebo) e 60 minutos (65,9% com dipirona e 16,7% com placebo) ( $p < 0,05$ ). Os pacientes que apresentavam aura tiveram comportamento semelhante com 30% de melhora no grupo dipirona versus 3,3% no grupo placebo com 30 minutos e 63,3% versus 13,3% para dipirona e placebo, respectivamente com 60 minutos ( $p < 0,05$ ). Houve melhora também em todos os sintomas associados quando comparados com indivíduos controle (Bigal ME, 2002).

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous dipyrone for the acute treatment of episodic tension-type headache: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Braz J Med Biol Res.* 2002 Oct;35(10):1139-45. Epub 2002 Oct 13.  
- Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Intravenous dipyrone in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Headache.* 2002 Oct;42(9):862-71.

#### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

##### Propriedades farmacodinâmicas

A dipirona é um derivado pirazolônico não narcótico com efeitos analgésico, antipirético e espasmolítico.

A dipirona é uma pró-droga cuja metabolização gera a formação de vários metabólitos entre os quais há 2 com propriedades analgésicas: 4-metilaminoantipirina (4-MAA) e o 4-amino-antipirina (4-AA).

Como a inibição da ciclo-oxigenase (COX-1, COX-2 ou ambas) não é suficiente para explicar este efeito antinociceptivo, outros mecanismos alternativos foram propostos, tais como: inibição de síntese de prostaglandinas preferencialmente no sistema nervoso central, dessensibilização dos nociceptores periféricos envolvendo atividade via óxido nítrico-GMPc no nociceptor, uma possível variante de COX-1 do sistema nervoso central seria o alvo específico e, mais recentemente, a proposta de que a dipirona inibiria uma outra isoforma da ciclo-oxigenase, a COX-3. Os efeitos analgésico e antipirético podem ser esperados em 30 a 60 minutos após a administração e geralmente duram cerca de 4 horas.

##### Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da dipirona e de seus metabólitos não está completamente elucidada, mas as seguintes informações podem ser fornecidas:

Após administração oral, a dipirona é completamente hidrolisada em sua porção ativa, 4-N-metilaminoantipirina (MAA). A biodisponibilidade absoluta da MAA é de aproximadamente 90%, sendo um pouco maior após administração oral quando comparada à administração intravenosa. A farmacocinética da MAA não se altera em qualquer extensão quando a dipirona é administrada concomitantemente a alimentos.

Principalmente a MAA, mas também a 4-aminoantipirina (AA), contribuem para o efeito clínico. Os valores de AUC para AA constituem aproximadamente 25% do valor de AUC para MAA. Os metabólitos 4-N-acetilaminoantipirina (AAA) e 4-N-formilaminoantipirina (FAA) parecem não apresentar efeito clínico. São observadas farmacocinéticas não lineares para todos os metabólitos. São necessários estudos adicionais antes que se chegue a uma conclusão sobre o significado clínico destes resultados. O acúmulo de metabólitos apresenta pequena relevância clínica em tratamentos de curto prazo. O grau de ligação às proteínas plasmáticas é de 58% para MAA, 48% para AA, 18% para FAA e 14% para AAA.

Após administração intravenosa, a meia-vida plasmática é de aproximadamente 14 minutos para a dipirona. Aproximadamente 96% e 6% da dose radiomarcada administrada por via intravenosa foram excretadas na urina e fezes, respectivamente. Foram identificados 85% dos metabólitos que são excretados na urina, quando da administração oral de dose única, obtendo-se  $3\% \pm 1\%$  para MAA,  $6\% \pm 3\%$  para AA,  $26\% \pm 8\%$  para AAA e  $23\% \pm 4\%$  para FAA. Após administração oral de dose única de 1 g de dipirona, o clearance renal foi de  $5 \text{ mL} \pm 2 \text{ mL/min}$  para MAA,  $38 \text{ mL} \pm 13 \text{ mL/min}$  para AA,  $61 \text{ mL} \pm 8 \text{ mL/min}$  para AAA, e  $49 \text{ mL} \pm 5 \text{ mL/min}$  para FAA. As meias-vidas plasmáticas correspondentes foram de  $2,7 \pm 0,5$  horas para MAA,  $3,7 \pm 1,3$  horas para AA,  $9,5 \pm 1,5$  horas para AAA, e  $11,2 \pm 1,5$  horas para FAA.

Em pacientes idosos, a exposição (AUC) aumenta 2 a 3 vezes. Em pacientes com cirrose hepática, após administração oral de dose única, a meia-vida de MAA e FAA aumentou 3 vezes (10 horas), enquanto para AA e AAA este aumento não foi tão marcante.

Os pacientes com insuficiência renal não foram extensivamente estudados até o momento. Os dados disponíveis indicam que a eliminação de alguns metabólitos (AAA e FAA) é reduzida.

#### Dados de segurança pré-clínicos

##### Toxicidade aguda

As doses mínimas letais de dipirona em camundongos e ratos são: aproximadamente 4000 mg/kg de peso corporal por via oral, aproximadamente 2300 mg de dipirona por kg de peso corporal ou 400 mg de MAA por kg de peso corporal por via intravenosa. Os sinais de intoxicação foram sedação, taquipneia e convulsões pré-morte.

##### Toxicidade crônica

As injeções intravenosas de dipirona em ratos (peso corporal 150 mg/kg por dia) e cães (50 mg/kg de peso corporal por dia) durante um período de 4 semanas foram toleradas. Foram realizados estudos de toxicidade oral crônica ao longo de um período de 6 meses em ratos e cães: doses diárias de até 300 mg de peso corporal/kg em ratos e até 100 mg/kg de peso corporal de peso em cães não causaram sinais de intoxicação. Doses mais elevadas em ambas espécies causaram alterações químicas do soro e hemossiderose no fígado e baço, também foram detectados sinais de anemia e toxicidade da medula óssea.

##### Mutagenicidade

Estão descritos na literatura tanto resultados positivos bem como negativos. No entanto, estudos *in vitro* e *in vivo* com material específico grau Hoechst não deu indicação de um potencial mutagênico.

##### Carcinogenicidade

Estudos de tempo de vida com dipirona em ratos e camundongos NMRI não mostraram efeitos cancerígenos.

##### Toxicidade reprodutiva

Estudos em ratos e coelhos não indicam potencial teratogênico.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

dipirona monodratada não deve ser administrada a pacientes:

- com hipersensibilidade à dipirona ou a qualquer um dos componentes da formulação ou a outras pirazolonas ou a pirazolidinas (ex.: fenazona, propifenazona, isopropilaminofenazona, fenilbutazona, oxfibutazona) incluindo, por exemplo, experiência prévia de agranulocitose com uma destas substâncias;
- com função da medula óssea prejudicada (ex.: após tratamento citostático) ou doenças do sistema hematopoiético;
- que tenham desenvolvido broncoespasmo ou outras reações anafilactoides (ex.: urticária, rinite, angioedema) com analgésicos tais como salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno.
- com porfiria hepática aguda intermitente (risco de indução de crises de porfiria);
- com deficiência congênita da glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) (risco de hemólise);
- gravidez e lactação (vide "Advertências e Precauções – Gravidez e Lactação").

Em crianças com idade entre 3 e 11 meses ou pesando menos de 9 kg, dipirona monodratada não deve ser administrada por via intravenosa; dipirona monodratada não deve ser administrada por via parenteral em pacientes com hipotensão ou hemodinâmica instável.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 3 meses ou pesando menos de 5kg, para uso intramuscular e não deve ser usado intravenoso em menores de 11 meses.**

**Categoria de risco na gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**Agranulocitose:** induzida pela dipirona é uma casualidade de origem imunoalérgica, durável por pelo menos 1 semana. Embora essa reação seja muito rara, pode ser grave e fatal. Não é dose dependente e pode ocorrer em qualquer momento durante o tratamento. Todos os pacientes devem ser advertidos a interromper o uso da medicação e consultar seu médico imediatamente se alguns dos seguintes sinais ou sintomas, possivelmente relacionados à neutropenia, ocorrerem: febre, calafrios, dor de garganta, ulceração na cavidade oral. Em caso de ocorrência de neutropenia (menos de 1500 neutrófilos/mm<sup>3</sup>) o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e a contagem sanguínea completa deve ser urgentemente controlada e monitorada até retornar aos níveis normais.

**Pancitopenia:** em caso de pancitopenia o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e uma completa monitorização sanguínea deve ser realizada até normalização dos valores. Todos os pacientes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediato se desenvolverem sinais e sintomas sugestivos de discrasias do sangue (ex.: mal-estar geral, infecção, febre persistente, hematomas, sangramento, palidez) durante o uso de medicamentos contendo dipirona.

**Choque anafilático:** essa reação ocorre principalmente em pacientes sensíveis. Portanto, a dipirona deve ser usada com cautela em pacientes que apresentem alergia atópica ou asma (vide "Contra-indicações").

**Reações cutâneas graves:** reações cutâneas com risco à vida, como síndrome de Stevens – Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) têm sido relatadas com o uso de dipirona. Se desenvolverem sinais ou sintomas de SSJ ou NET (tais como exantema progressivo muitas vezes com bolhas ou lesões da mucosa), o tratamento com a dipirona deve ser descontinuado imediatamente e não deve ser retomado. Os pacientes devem ser avisados dos sinais e sintomas e acompanhados de perto para reações de pele, particularmente nas primeiras semanas de tratamento.

##### Reações anafiláticas/anafilactoides

Quando da escolha da via de administração, deve-se considerar que a via parenteral (via intravenosa ou intramuscular) está associada a um maior risco de reações anafiláticas/anafilactoides.

Em particular, os seguintes pacientes apresentam risco especial para possíveis reações anafiláticas graves relacionadas à dipirona (vide "Contra-indicações"):

- pacientes com síndrome da asma analgésica ou intolerância analgésica do tipo urticária-angioedema;
- pacientes com asma brônquica, particularmente aqueles com rinosinusite poliposa concomitante;
- pacientes com urticária crônica;
- pacientes com intolerância ao álcool, por exemplo, pacientes que reagem até mesmo a pequenas quantidades de bebidas alcoólicas, apresentando sintomas como espirros, lacrimejamento e rubor pronunciado da face. A intolerância ao álcool pode ser indicativa da síndrome de asma analgésica prévia não diagnosticada.

- pacientes com intolerância a corantes ou a conservantes (ex.: tartrazina e/ou benzoatos).

Antes da administração de dipirona monodratada, os pacientes devem ser questionados especificamente. Em pacientes que estão sob risco potencial para reações anafiláticas, dipirona monodratada só deve ser administrada após cuidadosa avaliação dos possíveis riscos em relação aos benefícios esperados. Se dipirona monodratada for administrada em tais circunstâncias, é requerido que seja realizado sob supervisão médica e recursos para tratamento de emergência devem estar disponíveis.

Os pacientes que apresentaram uma reação anafilática ou outra reação imunológica a outras pirazolidas, pirazolidinas e outros analgésicos não narcóticos, também apresentam risco alto de responder de forma semelhante à dipirona monodratada.

#### **Reações hipotensivas isoladas**

A administração de dipirona pode causar reações hipotensivas isoladas (vide "Reações Adversas"). Essas reações são possivelmente dose-dependentes e ocorrem com maior probabilidade após administração parenteral.

Para evitar as reações hipotensivas graves desse tipo:

- a injeção deve ser administrada lentamente;

- reverter a hemodinâmica em pacientes com hipotensão pré-existente, em pacientes com redução dos fluidos corpóreos ou desidratação, ou com instabilidade circulatória ou com insuficiência circulatória incipiente;

- deve-se ter cautela em pacientes com febre alta.

Nestes pacientes, a dipirona deve ser utilizada com extrema cautela e a administração de dipirona monodratada em tais circunstâncias deve ser realizada sob cuidadosa supervisão médica. Podem ser necessárias medidas preventivas (como estabilização da circulação) para reduzir o risco de reação hipotensiva.

A dipirona só deve ser utilizada sob cuidadoso monitoramento hemodinâmico em pacientes nos quais a diminuição da pressão sanguínea deve ser evitada, tais como pacientes com doença cardíaca coronariana grave ou estenose dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro.

dipirona monodratada deve ser utilizada sob orientação médica em pacientes com insuficiência renal ou hepática, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes (vide "Posologia e Modo de Usar").

A injeção intravenosa deve ser administrada muito lentamente (sem exceder 1 mL por minuto) para assegurar que a injeção possa ser interrompida ao primeiro sinal de reação anafilática/anafilactoide (vide "Reações Adversas") e para minimizar os riscos de reações hipotensivas isoladas.

#### **Lesão hepática induzida por drogas**

Casos de hepatite aguda de padrão predominantemente hepatocelular foram relatados em pacientes tratados com dipirona com início de alguns dias a alguns meses após o início do tratamento. Os sinais e sintomas incluem enzimas hepáticas séricas elevadas com ou sem icterícia, frequentemente no contexto de outras reações de hipersensibilidade a drogas (por exemplo, erupção cutânea, discrasias sanguíneas, febre e eosinofilia) ou acompanhadas por características de hepatite autoimune. A maioria dos pacientes se recuperou com a descontinuação do tratamento com dipirona; entretanto, em casos isolados, foi relatada progressão para insuficiência hepática aguda com necessidade de transplante hepático.

O mecanismo de lesão hepática induzida por dipirona não está claramente elucidado, mas os dados indicam um mecanismo imuno-alérgico.

Os pacientes devem ser instruídos a entrar em contato com seu médico caso ocorram sintomas sugestivos de lesão hepática. Nesses pacientes, a dipirona deve ser interrompida e a função hepática avaliada.

A dipirona não deve ser reintroduzida em pacientes com um episódio de lesão hepática durante o tratamento com dipirona para o qual nenhuma outra causa de lesão hepática foi determinada.

#### **Gravidez**

A dipirona atravessa a barreira placentária. Não existem evidências de que o medicamento seja prejudicial ao feto: a dipirona não apresentou efeitos teratogênicos em ratos e coelhos, e fetotoxicidade foi observada apenas com doses muito elevadas que foram tóxicas às mães. Entretanto, não existem dados clínicos suficientes sobre o uso de dipirona monodratada durante a gravidez.

Recomenda-se não utilizar dipirona monodratada durante os primeiros 3 meses da gravidez. Durante o segundo trimestre da gravidez só deve ocorrer o uso de dipirona monodratada após cuidadosa avaliação do potencial risco/benefício pelo médico.

dipirona monodratada não deve ser utilizada durante os 3 últimos meses da gravidez, uma vez que, embora a dipirona seja uma fraca inibidora da síntese de prostaglandinas, a possibilidade de fechamento prematuro do ducto arterial e de complicações perinatais devido ao prejuízo da agregação plaquetária da mãe e do recém-nascido não pode ser excluída.

#### **Lactação**

Os metabólitos da dipirona são excretados no leite materno. A lactação deve ser evitada durante e por até 48 horas após a administração de dipirona monodratada.

#### **Populações especiais**

**Pacientes idosos e pacientes debilitados:** deve-se considerar a possibilidade das funções hepática e renal estarem prejudicadas.

**Crianças:** crianças menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg não devem ser tratadas com dipirona monodratada. Crianças com idade inferior a 1 ano ou pesando menos de 9 kg não devem ser tratadas com dipirona monodratada por via intravenosa (vide Posologia).

**Outros grupos de risco:** vide "Contraindicações" e "Advertências".

#### **Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Para as doses recomendadas, nenhum efeito adverso na habilidade de se concentrar e reagir é conhecido. Entretanto, pelo menos com doses elevadas, deve-se levar em consideração que as habilidades para se concentrar e reagir podem estar prejudicadas, constituindo risco em situações onde estas habilidades são de importância especial (ex.: operar carros ou máquinas), especialmente quando álcool foi consumido.

#### **Sensibilidade cruzada**

Pacientes que apresentam reações anafilactoides à dipirona podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outros analgésicos não narcóticos.

Pacientes que apresentam reações anafiláticas ou outras imunologicamente-mediadas, ou seja, reações alérgicas (ex.: agranulocitose) à dipirona podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outras pirazolidonas ou pirazolidinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

#### **Indução farmacocinética de enzimas metabolizadoras:**

A dipirona pode induzir enzimas metabolizadoras, incluindo CYP2B6 e CYP3A4.

A co-administração de dipirona com substratos do CYP2B6 e/ou CYP3A4, como bupropiona, efavirenz, metadona, ciclosporina, tacrolimus ou sertralina,

pode causar uma redução nas concentrações plasmáticas destes medicamentos.

Portanto, recomenda-se cautela quando dipirona e substrato de CYP2B6 e/ou CYP3A4 são administrados concomitantemente; a resposta clínica e/ou os níveis do medicamento devem ser seguidos de monitoramento terapêutico do medicamento.

**valproato:** A dipirona pode diminuir os níveis séricos de valproato quando coadministrado, o que pode resultar em eficácia potencialmente diminuída do valproato. Os prescritores devem monitorar a resposta clínica (controladas convulsões ou controle do humor) e considerar o monitoramento dos níveis séricos de valproato, conforme apropriado.

Adicionar dipirona ao metotrexato pode aumentar a hematotoxicidade do metotrexato, particularmente em pacientes idosos. Portanto, esta combinação deve ser evitada.

A dipirona pode reduzir o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária, quando tomado concomitantemente. Portanto, esta combinação deve ser usada com cautela em pacientes que tomam ácido acetilsalicílico em baixas doses para proteção cardiovascular.

**Medicamento-alimentos:** não há dados disponíveis até o momento sobre a administração concomitante de alimentos e dipirona.

**Medicamento-medicamento:** a dipirona pode causar redução dos níveis de ciclosporina no sangue. As concentrações de ciclosporina devem, portanto, ser monitoradas quando a dipirona é administrada concomitantemente.

O uso concomitante de dipirona com metotrexato pode aumentar a toxicidade sanguínea do metotrexato particularmente em pacientes idosos. Portanto, esta combinação deve ser evitada.

A dipirona pode reduzir o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária (união das plaquetas que atuam na coagulação), quando administrados concomitantemente. Portanto, essa combinação deve ser usada com precaução em pacientes que tomam baixa dose de ácido acetilsalicílico para cardioproteção.

A dipirona pode causar a redução na concentração sanguínea de bupropiona. Portanto, recomenda-se cautela quando a dipirona e a bupropiona são administradas concomitantemente.

**Medicamento-exames laboratoriais:** foram reportadas interferências em testes laboratoriais que utilizam reações de Trinder (por exemplo: testes para medir níveis séricos de creatinina, triglicérides, colesterol HDL e ácido úrico) em pacientes utilizando dipirona.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

dipirona monodratada Injetável deve ser mantida em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz.

**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.**

**Após abertas, as ampolas de dipirona monodratada devem ser utilizadas imediatamente. A solução remanescente após o uso deve ser descartada.**

### Características físicas e organolépticas

Solução límpida, homogênea e de cor amarelada.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

dipirona monodratada injetável pode ser administrada por via intravenosa ou intramuscular.

Para assegurar que a administração parenteral de dipirona possa ser interrompida ao primeiro sinal de reação anafilática/anafilatoide e para minimizar o risco de reações hipotensivas isoladas (vide "Reações Adversas"), é necessário que os pacientes estejam deitados e sob supervisão médica. Além disto, a administração intravenosa deve ser muito lenta, a uma velocidade de infusão que não exceda 1 mL (500 mg de dipirona)/minuto, para prevenir reações hipotensivas.

### Incompatibilidades/compatibilidades

dipirona monodratada pode ser diluído em solução de glicose a 5%, solução de cloreto de sódio a 0,9% ou solução de Ringer-lactato. Entretanto, tais soluções devem ser administradas imediatamente, uma vez que suas estabilidades são limitadas.

Devido à possibilidade de incompatibilidade, a solução de dipirona não deve ser administrada juntamente com outros medicamentos injetáveis.

### Posologia

A princípio, a dose e a via de administração escolhidas dependem do efeito analgésico desejado e das condições do paciente. Em muitos casos, a administração oral (dipirona comprimidos, solução oral ou gotas) ou retal (dipirona supositórios) é suficiente para obter analgesia satisfatória.

Quando for necessário um efeito analgésico de início rápido ou quando a administração por via oral ou retal é contraindicada, recomenda-se a administração de dipirona monodratada injetável por via intravenosa ou intramuscular.

O tratamento pode ser interrompido a qualquer instante sem provocar danos ao paciente, inerentes à retirada da medicação.

Quando da escolha da via de administração, deve-se considerar que a via parenteral está associada com maior risco de reações anafiláticas/anafilatoides.

Caso a administração parenteral de dipirona seja considerada em crianças entre 3 e 11 meses de idade, deve-se utilizar apenas a via intramuscular.

Para todas as formas farmacêuticas, os efeitos analgésico e antipirético são alcançados 30 a 60 minutos após a administração e geralmente duram cerca de 4 horas.

Visto que reações de hipotensão após administração da forma injetável podem ser dose-dependentes, a indicação de doses únicas maiores do que 1 g de dipirona por via parenteral deve ser cuidadosamente considerada.

Se o efeito de uma única dose for insuficiente ou após o efeito analgésico ter diminuído, a dose pode ser repetida respeitando-se a posologia e a dose máxima diária, conforme descrito abaixo.

- As seguintes dosagens são recomendadas

**Adultos e adolescentes acima de 15 anos:** em dose única de 2 a 5 mL (IV ou IM); dose máxima diária de 10 mL.

**Crianças e lactentes:** em crianças com idade inferior a 1 ano, dipirona monoidratada Injetável deve ser administrada somente pela via intramuscular. As crianças devem receber dipirona monoidratada Injetável conforme seu peso segundo a orientação deste esquema:

Peso	Intravenosa (IV)	Intramuscular (IM)
Lactentes de 5 a 8 kg	--	0,1 - 0,2 mL
Crianças de 9 a 15 kg	0,2 - 0,5 mL	
Crianças de 16 a 23 kg	0,3 - 0,8 mL	
Crianças de 24 a 30 kg	0,4 - 1,0 mL	
Crianças de 31 a 45 kg	0,5 - 1,5 mL	
Crianças de 46 a 53 kg	0,8 - 1,8 mL	

Caso necessário, dipirona monoidratada Injetável pode ser administrada até 4 vezes ao dia.

Não há estudos dos efeitos de dipirona monoidratada Injetável administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa ou intramuscular.

#### Populações especiais

**Em pacientes com insuficiência renal ou hepática** recomenda-se que o uso de altas doses de dipirona seja evitado, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes. Entretanto, para tratamento em curto prazo não é necessária redução da dose. Não existe experiência com o uso de dipirona em longo prazo em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

**Em pacientes idosos e pacientes debilitados** deve-se considerar a possibilidade das funções hepática e renal estarem prejudicadas.

### 9. REAÇÕES ADVERSAS

As frequências das reações adversas estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção:

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

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

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

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

#### Distúrbios cardíacos

Síndrome de Kounis (aparecimento simultâneo de eventos coronarianos agudos e reações alérgicas ou anafilactoides. Engloba conceitos como infarto alérgico e angina alérgica).

#### Distúrbios do sistema imunológico

A dipirona pode causar choque anafilático, reações anafiláticas/anafilactoides que podem se tornar graves com risco à vida e, em alguns casos, serem fatais. Estas reações podem ocorrer mesmo após dipirona monoidratada ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões, sem complicações.

Estas reações medicamentosas podem desenvolver-se durante a injeção de dipirona ou horas mais tarde; contudo, a tendência normal é que estes eventos ocorram na primeira hora após a administração.

Normalmente, reações anafiláticas/anafilactoides leves manifestam-se na forma de sintomas cutâneos ou nas mucosas (tais como: prurido, ardor, rubor, urticária, edema), dispnéia e, menos frequentemente, doenças/sintomas gastrointestinais.

Estas reações leves podem progredir para formas graves com urticária generalizada, angioedema grave (até mesmo envolvendo a laringe), broncoespasmo grave, arritmias cardíacas, queda da pressão sanguínea (algumas vezes precedida por aumento da pressão sanguínea) e choque circulatório.

Em pacientes com síndrome da asma analgésica, reações de intolerância aparecem tipicamente na forma de crises asmáticas.

#### Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Além das manifestações de mucosas e cutâneas de reações anafiláticas/anafilactoides mencionadas acima, podem ocorrer ocasionalmente erupções medicamentosas fixas, raramente exantema e, em casos isolados, síndrome de Stevens-Johnson (reação alérgica grave, envolvendo erupção cutânea na pele e mucosas) ou síndrome de Lyell ou Necrólise Epidérmica Tóxica (síndrome bolhosa rara e grave, caracterizada clinicamente por necrose em grandes áreas da epiderme. Confere ao paciente aspecto de grande queimadura) (vide "Advertências e Precauções"). Deve-se interromper imediatamente o uso de medicamentos suspeitos.

#### Distúrbios do sangue e sistema linfático

Anemia aplástica, agranulocitose e pancitopenia, incluindo casos fatais, leucopenia e trombocitopenia. Estas reações são consideradas imunológicas por natureza. Elas podem ocorrer mesmo após dipirona monoidratada ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões, sem complicações.

Os sinais típicos de agranulocitose incluem lesões inflamatórias na mucosa (ex.: orofaríngea, anorretal, genital), inflamação na garganta, febre (mesmo inesperadamente persistente ou recorrente). Entretanto, em pacientes recebendo terapia com antibiótico, os sinais típicos de agranulocitose podem ser mínimos. A taxa de sedimentação eritrocitária é extensivamente aumentada, enquanto que o aumento de nódulos linfáticos é tipicamente leve ou ausente.

Os sinais típicos de trombocitopenia incluem uma maior tendência para sangramento e aparecimento de petéquias na pele e membranas mucosas.

#### Distúrbios vasculares

Reações hipotensivas isoladas

Podem ocorrer ocasionalmente após a administração, reações hipotensivas transitórias isoladas (possivelmente por mediação farmacológica e não acompanhadas por outros sinais de reações anafiláticas/anafilactoides); em casos raros, estas reações apresentam-se sob a forma de queda crítica da pressão sanguínea. A administração intravenosa rápida pode aumentar o risco de reações hipotensivas.

#### Distúrbios renais e urinários



Em casos muito raros, especialmente em pacientes com histórico de doença renal, pode ocorrer piora aguda da função renal (insuficiência renal aguda), em alguns casos com oligúria, anúria ou proteinúria. Em casos isolados, pode ocorrer nefrite intersticial aguda.

#### **Distúrbios gerais e no local da administração**

Reações locais e dor podem aparecer no local da injeção, incluindo flebites.

Uma coloração avermelhada pode ser observada algumas vezes na urina. Isso pode ocorrer devido à presença do metabólito ácido rubazônico em baixas concentrações.

#### **Distúrbios gastrointestinais**

Foram reportados casos de sangramento gastrointestinal.

#### **Distúrbios hepatobiliares**

Lesão hepática induzida por medicamentos, incluindo hepatite aguda, icterícia, aumento das enzimas hepáticas podem ocorrer com frequência desconhecida (vide "Advertências e Precauções").

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

## **10. SUPERDOSE**

#### **Sintomas**

Após superdose aguda foram registradas reações como: náuseas, vômito, dor abdominal, deficiência da função renal/insuficiência renal aguda (ex.: devido à nefrite intersticial) e, mais raramente, sintomas do sistema nervoso central (vertigem, sonolência, coma, convulsões) e queda da pressão sanguínea (algumas vezes progredindo para choque) bem como arritmias cardíacas (taquicardia). Após a administração de doses muito elevadas, a excreção de um metabólito inofensivo (ácido rubazônico) pode provocar coloração avermelhada na urina.

#### **Tratamento**

Não existe antídoto específico conhecido para dipirona. Em caso de administração recente, deve-se limitar a absorção sistêmica adicional do princípio ativo por meio de procedimentos primários de desintoxicação, como lavagem gástrica ou aqueles que reduzem a absorção (ex.: carvão vegetal ativado). O principal metabólito da dipirona (4-N-metilaminoantipirina) pode ser eliminado por hemodiálise, hemofiltração, hemoperfusão ou filtração plasmática.

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

## **DIZERES LEGAIS**

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

MS 1.0186.0036.002-2

MS 1.0186.0036.003-0

MS 1.0186.0036.004-9

Resp. Técnico: Marry C. C. Sant'Anna

CRF-SP N° 57.095

Registrado e Fabricado por:

**Santisa Laboratório Farmacêutico S.A.**

Rua Monsenhor Claro, 6-90

CEP 17015-130 – Bauru – SP

Telefone (14) 2108-4900

CNPJ 04.099.395/0001-82

Indústria Brasileira

**Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 080 0121**

**sac@santisa.com.br**

**www.santisa.com.br**

VE012022



**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 08/03/2021.**

**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 do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/04/2022	Gerado no momento do peticionamento	10459 GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2022	Gerado no momento do peticionamento	10459 GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2022	Versão inicial.	VP VPS	Solução Injetável 500mg/mL

## Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: dipirona

<b>Nome da Empresa Detentora do Registro</b>	SANTISA LABORATÓRIO FARMACÊUTICO S/A	<b>CNPJ</b>	04.099.395/0001-82	<b>Autorização</b>	1.00.186-2
<b>Processo</b>	25351.096733/2022-04	<b>Categoria Regulatória</b>	Genérico	<b>Data do registro</b>	04/04/2022
<b>Nome Comercial</b>	dipirona	<b>Registro</b>	101860036	<b>Vencimento do registro</b>	04/2032
<b>Princípio Ativo</b>	DIPIRONA			<b>Medicamento de referência</b>	NOVALGINA
<b>Classe Terapêutica</b>	ANALGESICOS			<b>ATC</b>	ANALGESICOS
<b>Parecer Público</b>	-			<b>Bulário Eletrônico</b>	Acesse aqui
<b>Rotulagem</b>					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	500 MG COM CX 50 ENV AL POLIET X 10 <b>CANCELADA OU CADUCA</b>	1018600360014	COMPRIMIDO SIMPLES	04/04/2022	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	500 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML <b>ATIVA</b>	1018600360022	SOLUÇÃO INJETAVEL	04/04/2022	24 meses

**Princípio Ativo** DIPIRONA

**Complemento Diferencial da Apresentação** -

**Embalagem**

- Primária - AMPOLA DE VIDRO AMBAR
- Secundária - CAIXA DE PAPELÃO COM COLMEIA ( )

**Local de Fabricação**

- **Fabricante:** SANTISA LABORATÓRIO FARMACÊUTICO S/A
- CNPJ:** - 04.099.395/0001-82
- Endereço:** BAURU - SP - BRASIL
- Etapas de Fabricação:** Processo produtivo completo

**Via de Administração** ENDOVENOSA/INTRAVENOSA  
INTRAMUSCULAR

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

**Restrição de prescrição** Venda sob Prescrição Médica

**Restrição de uso** Adulto e Pediátrico acima de 3 meses

**Destinação** Hospitalar

**Tarja** Sem Tarja

**Apresentação fracionada** Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	500 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 1 ML <b>ATIVA</b>	1018600360030	SOLUÇÃO INJETAVEL	04/04/2022	24 meses

**Princípio Ativo** DIPIRONA

**Complemento Diferencial da Apresentação** -

**Embalagem**

- Primária - AMPOLA DE VIDRO AMBAR
- Secundária - CAIXA DE PAPELÃO COM COLMEIA ( )

**Local de Fabricação**

- **Fabricante:** SANTISA LABORATÓRIO FARMACÊUTICO S/A
- CNPJ:** - 04.099.395/0001-82
- Endereço:** BAURU - SP - BRASIL
- Etapas de Fabricação:** Processo produtivo completo

<b>Via de Administração</b>	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA INTRAMUSCULAR
<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica
<b>Restrição de uso</b>	Adulto e Pediátrico acima de 3 meses
<b>Destinação</b>	Hospitalar
<b>Tarja</b>	Sem Tarja
<b>Apresentação fracionada</b>	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	500 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 5 ML <b>ATIVA</b>	1018600360049	SOLUÇÃO INJETAVEL	04/04/2022	24 meses

**Princípio Ativo**      DIPIRONA

**Complemento Diferencial da Apresentação**      -

**Embalagem**

- Primária - AMPOLA DE VIDRO AMBAR
- Secundária - CAIXA DE PAPELÃO COM COLMEIA ( )

**Local de Fabricação**

- **Fabricante:** SANTISA LABORATÓRIO FARMACÊUTICO S/A  
**CNPJ:** - 04.099.395/0001-82  
**Endereço:** BAURU - SP - BRASIL  
**Etapas de Fabricação:** Processo produtivo completo

<b>Via de Administração</b>	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA INTRAMUSCULAR
<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica

<b>Restrição de uso</b>	Adulto e Pediátrico acima de 3 meses
<b>Destinação</b>	Hospitalar
<b>Tarja</b>	Sem Tarja
<b>Apresentação fracionada</b>	Não



**DIPIFARMA**

dipirona monoidratada

Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense LTDA

Solução Injetável

500 mg/mL

002036

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### DIPIFARMA

dipirona monodratada



### APRESENTAÇÕES

Solução injetável 500 mg/mL: Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 1 mL (Embalagem Hospitalar).

Solução injetável 500 mg/mL: Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 2 mL (Embalagem Hospitalar).

Solução injetável 500 mg/mL: Caixa com 100 ampolas de vidro âmbar com 2 mL (Embalagem Hospitalar).

**USO INTRAVENOSO. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO.**

**USO INTRAMUSCULAR. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES.**

### COMPOSIÇÃO:

Cada mL da solução injetável contém 500 mg de dipirona monodratada.

Excipientes: edetato dissódico, metabissulfito de sódio e água para injetáveis.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado como analgésico e antitérmico.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A dipirona injetável foi comparada com placebo em estudos clínicos.

Um estudo comparou dipirona 1 g IV versus placebo para cefaléia tensional em 60 pacientes. Os pacientes que receberam dipirona mostraram uma melhora estatisticamente significativa da dor ( $p < 0,05$ ) comparada com o placebo aos 30 minutos após administração. O ganho terapêutico foi de 30% em 30 minutos e 40% em 60 minutos, com resultados significativamente superiores para dipirona. Foram observadas reduções significativas na reincidência (dipirona = 25%, placebo = 50%) e uso de medicação de resgate (dipirona = 20%, placebo = 47,6%) para o grupo dipirona (Bigal ME, 2002).

Outro estudo comparou dipirona 1 g IV com placebo para o alívio da cefaleia tipo migrânea com aura e sem aura. Foram utilizados sete parâmetros de avaliação analgésica e uma escala analógica para avaliar náuseas, fotofobia e fonofobia. Os pacientes sem aura que receberam dipirona demonstraram uma melhora estatisticamente superior com 30 minutos (29,5% no grupo dipirona versus 10% no grupo placebo) e 60 minutos (65,9% com dipirona e 16,7% com placebo) ( $p < 0,05$ ). Os pacientes que apresentavam aura tiveram comportamento semelhante com 30% de melhora no grupo dipirona versus 3,3% no grupo placebo com 30 minutos e 63,3% versus 13,3% para dipirona e placebo, respectivamente com 60 minutos ( $p < 0,05$ ). Houve melhora também em todos os sintomas associados quando comparados com indivíduos controle (Bigal ME, 2002).

### Referências bibliográficas

Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous dipyron for the acute treatment of episodic tension-type headache: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Braz J Med Biol Res.* 2002 Oct;35(10):1139-45. Epub 2002 Oct 13.

Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Intravenous dipyron in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Headache.* 2002 Oct;42(9):862-71.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

A dipirona é um derivado pirazolônico não narcótico com efeitos analgésico, antipirético e espasmolítico.

A dipirona é uma pró-droga cuja metabolização gera a formação de vários metabólitos entre os quais há 2 com propriedades analgésicas: 4-metil-aminoantipirina (4-MAA) e o 4-amino-antipirina (4-AA).

Como a inibição da ciclo-oxigenase (COX-1, COX-2 ou ambas) não é suficiente para explicar este efeito antinociceptivo, outros mecanismos alternativos foram propostos, tais como: inibição de síntese de prostaglandinas preferencialmente no sistema nervoso central, dessensibilização dos nociceptores periféricos envolvendo atividade via óxido nítrico-GMPc no nociceptor, uma possível variante de COX-1 do sistema nervoso central seria o alvo específico e, mais recentemente, a proposta de que a dipirona inibiria uma outra isoforma da ciclo-oxigenase, a COX-3.

Os efeitos analgésico e antipirético podem ser esperados em 30 a 60 minutos após a administração e geralmente duram cerca de 4 horas.

#### Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da dipirona e de seus metabólitos não está completamente elucidada, mas as seguintes informações podem ser fornecidas: Após administração oral, a dipirona é completamente hidrolisada em sua porção ativa, 4-N-metilaminoantipirina (MAA). A biodisponibilidade absoluta da MAA é de aproximadamente 90%, sendo um pouco maior após administração oral quando comparada à administração intravenosa. A farmacocinética da MAA não se altera em qualquer extensão quando a dipirona é administrada concomitantemente a alimentos.

Principalmente a MAA, mas também a 4-aminoantipirina (AA), contribuem para o efeito clínico. Os valores de AUC para AA constituem aproximadamente 25% do valor de AUC para MAA. Os metabólitos 4-N-acetilaminoantipirina (AAA) e 4-Nformilaminoantipirina (FAA) parecem não apresentar efeito clínico. São observadas farmacocinéticas não lineares para todos os metabólitos. São necessários estudos adicionais antes que se chegue a uma conclusão sobre o significado clínico destes resultados. O acúmulo de metabólitos apresenta pequena relevância clínica em tratamentos de curto prazo.

O grau de ligação às proteínas plasmáticas é de 58% para MAA, 48% para AA, 18% para FAA e 14% para AAA.

Após administração intravenosa, a meia-vida plasmática é de aproximadamente 14 minutos para a dipirona. Aproximadamente 96% e 6% da dose radiomarcada administrada por via intravenosa foram excretadas na urina e fezes, respectivamente. Foram identificados 85% dos metabólitos que são excretados na urina, quando da administração oral de dose única, obtendo-se  $3\% \pm 1\%$  para MAA,  $6\% \pm 3\%$  para AA,  $26\% \pm 8\%$  para AAA e  $23\% \pm 4\%$  para FAA. Após administração oral de dose única de 1 g de dipirona, o clearance renal foi de  $5 \text{ mL} \pm 2 \text{ mL/min}$  para MAA,  $38 \text{ mL} \pm 13 \text{ mL/min}$  para AA,  $61 \text{ mL} \pm 8 \text{ mL/min}$  para AAA, e  $49 \text{ mL} \pm 5 \text{ mL/min}$  para FAA. As meias-vidas

plasmáticas correspondentes foram de  $2,7 \pm 0,5$  horas para MAA,  $3,7 \pm 1,3$  horas para AA,  $9,5 \pm 1,5$  horas para AAA, e  $11,2 \pm 1,5$  horas para FAA.

Em pacientes idosos, a exposição (AUC) aumenta 2 a 3 vezes. Em pacientes com cirrose hepática, após administração oral de dose única, a meia-vida de MAA e FAA aumentou 3 vezes (10 horas), enquanto para AA e AAA este aumento não foi tão marcante.

Os pacientes com insuficiência renal não foram extensivamente estudados até o momento. Os dados disponíveis indicam que a eliminação de alguns metabólitos (AAA e FAA) é reduzida.

#### Dados de segurança pré-clínicos

##### Toxicidade aguda

As doses mínimas letais de dipirona em camundongos e ratos são: aproximadamente 4000 mg/Kg de peso corporal por via oral, aproximadamente 2300 mg de dipirona por Kg de peso corporal ou 400 mg de MAA por Kg de peso corporal por via intravenosa. Os sinais de intoxicação foram sedação, taquipneia e convulsões pré-morte.

##### Toxicidade crônica

As injeções intravenosas de dipirona em ratos (peso corporal 150 mg/Kg por dia) e cães (50 mg/Kg de peso corporal por dia) durante um período de 4 semanas foram toleradas. Foram realizados estudos de toxicidade oral crônica ao longo de um período de 6 meses em ratos e cães: doses diárias de até 300 mg de peso corporal/Kg em ratos e até 100 mg/Kg de peso corporal de peso em cães não causaram sinais de intoxicação. Doses mais elevadas em ambas espécies causaram alterações químicas do soro e hemossiderose no fígado e baço, também foram detectados sinais de anemia e toxicidade da medula óssea.

##### Mutagenicidade

Estão descritos na literatura tanto resultados positivos bem como negativos. No entanto, estudos *in vitro* e *in vivo* com material específico grau Hoechst não deu indicação de um potencial mutagênico.

##### Carcinogenicidade

Estudos de tempo de vida com dipirona em ratos e camundongos NMRI não mostraram efeitos cancerígenos.

##### Toxicidade reprodutiva

Estudos em ratos e coelhos não indicam potencial teratogênico.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

DIPIFARMA não deve ser administrada a pacientes:

- com hipersensibilidade à dipirona ou a qualquer um dos componentes da formulação ou a outras pirazolonas ou pirazolidinas (ex.: fenazona, propifenazona, isopropilaminofenazona, fenilbutazona, oxifembutazona) incluindo, por exemplo, experiência prévia de agranulocitose com uma destas substâncias;
- com função da medula óssea prejudicada (ex.: após tratamento citostático) ou doenças do sistema hematopoiético;
- que tenham desenvolvido broncoespasmo ou outras reações anafilactoides (ex.: urticária, rinite, angioedema) com analgésicos tais como salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno;
- com porfiria hepática aguda intermitente (risco de indução de crises de porfiria);
- com deficiência congênita da glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) (risco de hemólise);
- gravidez e lactação (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Gravidez e Lactação").

Em crianças com idade entre 3 e 11 meses ou pesando menos de 9 Kg, DIPIFARMA não deve ser administrada por via intravenosa; DIPIFARMA não deve ser administrada por via parenteral em pacientes com hipotensão ou hemodinâmica instável.

Este medicamento é contraindicado para menores de 3 meses ou pesando menos de 5 Kg, para uso intramuscular e não deve ser usado intravenoso em menores de 11 meses.

**Categoria de risco na gravidez: D.** Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**Agranulocitose:** induzida pela dipirona é uma casualidade de origem imunoalérgica, durável por pelo menos 1 semana. Embora essa reação seja muito rara, pode ser grave e fatal. Não é dose dependente e pode ocorrer em qualquer momento durante o tratamento. Todos os pacientes devem ser advertidos a interromper o uso da medicação e consultar seu médico imediatamente se alguns dos seguintes sinais ou sintomas, possivelmente relacionados à neutropenia, ocorrerem: febre, calafrios, dor de garganta, ulceração na cavidade oral. Em caso de ocorrência de neutropenia (menos de 1500 neutrófilos/mm<sup>3</sup>) o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e a contagem sanguínea completa deve ser urgentemente controlada e monitorada até retomar aos níveis normais.

**Pancitopenia:** em caso de pancitopenia o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e uma completa monitorização sanguínea deve ser realizada até normalização dos valores. Todos os pacientes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediato se desenvolverem sinais e sintomas sugestivos de discrasias do sangue (ex.: mal-estar geral, infecção, febre persistente, hematomas, sangramento, palidez) durante o uso de medicamentos contendo dipirona.

**Choque anafilático:** essa reação ocorre principalmente em pacientes sensíveis. Portanto, a dipirona deve ser usada com cautela em pacientes que apresentem alergia atópica ou asma (vide "CONTRAINDICAÇÕES").

**Reações cutâneas graves:** reações cutâneas com risco à vida, como síndrome de Stevens – Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) têm sido relatadas com o uso de dipirona. Se desenvolverem sinais ou sintomas de SSJ ou NET (tais como exantema progressivo muitas vezes com bolhas ou lesões da mucosa), o tratamento com a dipirona deve ser descontinuado imediatamente e não deve ser retomado.

Os pacientes devem ser avisados dos sinais e sintomas e acompanhados de perto para reações de pele, particularmente nas primeiras semanas de tratamento.

#### **Reações anafiláticas/anafilactoides**

Quando da escolha da via de administração, deve-se considerar que a via parenteral (via intravenosa ou intramuscular) está associada a um maior risco de reações anafiláticas/anafilactoides.

Em particular, os seguintes pacientes apresentam risco especial para possíveis reações anafiláticas graves relacionadas à dipirona (vide "CONTRAINDICAÇÕES"):

- pacientes com síndrome de asma analgésica ou intolerância analgésica do tipo urticária-angioedema;
- pacientes com asma brônquica, particularmente aqueles com rinossinusite poliposa concomitante;
- pacientes com urticária crônica;
- pacientes com intolerância ao álcool, por exemplo, pacientes que reagem até mesmo a pequenas quantidades de bebidas alcoólicas, apresentando sintomas como espirros, lacrimejamento e rubor pronunciado da face. A intolerância ao álcool pode ser indicativa da síndrome de asma analgésica prévia não diagnosticada.
- pacientes com intolerância a corantes ou a conservantes (ex.: tartrazina e/ou benzoatos).

Antes da administração de DIPIFARMA, os pacientes devem ser questionados especificamente. Em pacientes que estão sob risco potencial para reações anafiláticas, DIPIFARMA só deve ser administrada após cuidadosa avaliação dos possíveis riscos em relação aos benefícios esperados. Se DIPIFARMA for administrada em tais circunstâncias, é requerido que seja realizada sob supervisão médica e recursos para tratamento de emergência devem estar disponíveis.

Os pacientes que apresentaram uma reação anafilática ou outra reação imunológica a outras pirazolidas, pirazolidinas e outros analgésicos não narcóticos, também apresentam risco alto de responder de forma semelhante à DIPIFARMA.

#### **Reações hipotensivas isoladas**

A administração de dipirona pode causar reações hipotensivas isoladas (vide "REAÇÕES ADVERSAS"). Essas reações são possivelmente dose-dependentes e ocorrem com maior probabilidade após administração parenteral.

Para evitar as reações hipotensivas graves desse tipo:

- a injeção deve ser administrada lentamente;
- reverter a hemodinâmica em pacientes com hipotensão pré-existente, em pacientes com redução dos fluidos corporais ou desidratação, ou com instabilidade circulatória ou com insuficiência circulatória incipiente;
- deve-se ter cautela em pacientes com febre alta.

Nestes pacientes, a dipirona deve ser utilizada com extrema cautela e a administração de DIPIFARMA em tais circunstâncias deve ser realizada sob cuidadosa supervisão médica. Podem ser necessárias medidas preventivas (como estabilização da circulação) para reduzir o risco de reação hipotensiva.

A dipirona só deve ser utilizada sob cuidadoso monitoramento hemodinâmico em pacientes nos quais a diminuição da pressão sanguínea deve ser evitada, tais como pacientes com doença cardíaca coronariana grave ou estenose dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro.

DIPIFARMA deve ser utilizada sob orientação médica em pacientes com insuficiência renal ou hepática, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes (vide "POSOLOGIA E MODO DE USAR").

A injeção intravenosa deve ser administrada muito lentamente (sem exceder 1 mL por minuto) para assegurar que a injeção possa ser interrompida ao primeiro sinal de reação anafilática/anafilactóide (vide "REAÇÕES ADVERSAS") e para minimizar os riscos de reações hipotensivas isoladas.

#### **Lesão hepática induzida por drogas**

Casos de hepatite aguda de padrão predominantemente hepatocelular foram relatados em pacientes tratados com dipirona com início de alguns dias a alguns meses após o início do tratamento. Os sinais e sintomas incluem enzimas hepáticas séricas elevadas com ou sem icterícia, frequentemente no contexto de outras reações de hipersensibilidade a drogas (por exemplo, erupção cutânea, discrasias sanguíneas, febre e cosinofilia) ou acompanhadas por características de hepatite autoimune. A maioria dos pacientes se recuperou com a descontinuação do tratamento com dipirona; entretanto, em casos isolados, foi relatada progressão para insuficiência hepática aguda com necessidade de transplante hepático.

O mecanismo de lesão hepática induzida por dipirona não está claramente elucidado, mas os dados indicam um mecanismo imuno-alérgico. Os pacientes devem ser instruídos a entrar em contato com seu médico caso ocorram sintomas sugestivos de lesão hepática. Nesses pacientes, a dipirona deve ser interrompida e a função hepática avaliada.

A dipirona não deve ser reintroduzida em pacientes com um episódio de lesão hepática durante o tratamento com dipirona para o qual nenhuma outra causa de lesão hepática foi determinada.

#### **Gravidez**

A dipirona atravessa a barreira placentária. Não existem evidências de que o medicamento seja prejudicial ao feto: a dipirona não apresentou efeitos teratogênicos em ratos e coelhos, e fetotoxicidade foi observada apenas com doses muito elevadas que foram tóxicas às mães. Entretanto, não existem dados clínicos suficientes sobre o uso de DIPIFARMA durante a gravidez.

Recomenda-se não utilizar DIPIFARMA durante os primeiros 3 meses da gravidez. Durante o segundo trimestre da gravidez só deve ocorrer o uso de DIPIFARMA após cuidadosa avaliação do potencial risco/benefício pelo médico.

DIPIFARMA não deve ser utilizada durante os 3 últimos meses da gravidez, uma vez que, embora a dipirona seja uma fraca inibidora da síntese de prostaglandinas, a possibilidade de fechamento prematuro do ducto arterial e de complicações perinatais devido ao prejuízo da agregação plaquetária da mãe e do recém-nascido não pode ser excluída.

#### **Lactação**

Os metabólitos da dipirona são excretados no leite materno. A lactação deve ser evitada durante e por até 48 horas após a administração de DIPIFARMA.

#### **Populações especiais**

**Pacientes idosos e pacientes debilitados:** deve-se considerar a possibilidade das funções hepática e renal estarem prejudicadas.

**Crianças:** crianças menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 Kg não devem ser tratadas com DIPIFARMA. Crianças com idade inferior a 1 ano ou pesando menos de 9 Kg não devem ser tratadas com DIPIFARMA por via intravenosa (vide “**POSOLOGIA**”).

**Outros grupos de risco:** (vide “**CONTRAINDICAÇÕES**” e “**ADVERTÊNCIAS**”).

#### **Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Para as doses recomendadas, nenhum efeito adverso na habilidade de se concentrar e reagir é conhecido. Entretanto, pelo menos com doses elevadas, deve-se levar em consideração que as habilidades para se concentrar e reagir podem estar prejudicadas, constituindo risco em situações onde estas habilidades são de importância especial (ex.: operar carros ou máquinas), especialmente quando álcool foi consumido.

#### **Sensibilidade cruzada**

Pacientes que apresentam reações anafilactóides à dipirona podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outros analgésicos não narcóticos.

Pacientes que apresentam reações anafiláticas ou outras imunologicamente-mediadas, ou seja, reações alérgicas (ex.: agranulocitose) à dipirona podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outras pirazolonas ou pirazolidinas.

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

#### **Indução farmacocinética de enzimas metabolizadoras:**

A dipirona pode induzir enzimas metabolizadoras, incluindo CYP2B6 e CYP3A4.

A coadministração de dipirona com substratos do CYP2B6 e/ou CYP3A4, como bupropiona, efavirenz, metadona, ciclosporina, tacrolimus ou sertralina, pode causar uma redução nas concentrações plasmáticas destes medicamentos.

Portanto, recomenda-se cautela quando dipirona e substrato de CYP2B6 e/ou CYP3A4 são administrados concomitantemente; a resposta clínica e/ou os níveis do medicamento devem ser seguidos de monitoramento terapêutico do medicamento.

**valproato:** A dipirona pode diminuir os níveis séricos de valproato quando coadministrado, o que pode resultar em eficácia potencialmente diminuída do valproato. Os prescritores devem monitorar a resposta clínica (controle das convulsões ou controle do humor) e considerar o monitoramento dos níveis séricos de valproato, conforme apropriado.

Adicionar dipirona ao metotrexato pode aumentar a hematotoxicidade do metotrexato, particularmente em pacientes idosos. Portanto, esta combinação deve ser evitada.

A dipirona pode reduzir o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária, quando tomado concomitantemente. Portanto, esta combinação deve ser usada com cautela em pacientes que tomam ácido acetil salicílico em baixas doses para proteção cardiovascular.

**Medicamento-alimentos:** não há dados disponíveis até o momento sobre a administração concomitante de alimentos e dipirona.

**Medicamento-medicamento:** a dipirona pode causar redução dos níveis de ciclosporina no sangue. As concentrações da ciclosporina devem, portanto, ser monitoradas quando a dipirona é administrada concomitantemente.

O uso concomitante de dipirona com metotrexato pode aumentar a toxicidade sanguínea do metotrexato particularmente em pacientes idosos. Portanto, esta combinação deve ser evitada.

A dipirona pode reduzir o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária (união das plaquetas que atuam na coagulação), quando administrados concomitantemente. Portanto, essa combinação deve ser usada com precaução em pacientes que tomam baixa dose de ácido acetilsalicílico para cardioproteção.

A dipirona pode causar a redução na concentração sanguínea de bupropiona. Portanto, recomenda-se cautela quando a dipirona e a bupropiona são administradas concomitantemente.

**Medicamento-exames laboratoriais:** foram reportadas interferências em testes laboratoriais que utilizam reações de Trinder (por exemplo: testes para medir níveis séricos de creatinina, triglicérides, colesterol HDL e ácido úrico) em pacientes utilizando dipirona.

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

DIPIFARMA injetável deve ser mantida em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz e umidade. Proteger do calor.

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

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

**Após abertas, as ampolas de DIPIFARMA devem ser utilizadas imediatamente. A solução remanescente após o uso deve ser descartada.**

#### **Características físicas e organolépticas**

Solução límpida, amarelada, acondicionada em recipiente de vidro âmbar, livre de partículas em suspensão.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

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

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

DIPIFARMA injetável pode ser administrada por via intravenosa ou intramuscular.

Para assegurar que a administração parenteral de dipirona possa ser interrompida ao primeiro sinal de reação anafilática/anafilactóides e para minimizar o risco de reações hipotensivas isoladas (vide “**REAÇÕES ADVERSAS**”), é necessário que os pacientes estejam deitados e sob supervisão médica. Além disto, a administração intravenosa deve ser muito lenta, a uma velocidade de infusão que não exceda 1 mL (500 mg de dipirona) /minuto, para prevenir reações hipotensivas.

**Incompatibilidades/compatibilidades:**

DIPIFARMA pode ser diluída em solução de glicose a 5%, solução de cloreto de sódio a 0,9% ou solução de Ringer-lactato. Entretanto, tais soluções devem ser administradas imediatamente, uma vez que suas estabilidades são limitadas. Devido à possibilidade de incompatibilidade, a solução de dipirona não deve ser administrada juntamente com outros medicamentos injetáveis.

#### Posologia

A princípio, a dose e a via de administração escolhidas dependem do efeito analgésico desejado e das condições do paciente. Em muitos casos, a administração oral (dipirona monodratada comprimidos, solução oral ou gotas) ou retal (dipirona monodratada supositórios) é suficiente para obter analgesia satisfatória.

Quando for necessário um efeito analgésico de início rápido ou quando a administração por via oral ou retal é contraindicada, recomenda-se a administração de DIPIFARMA injetável por via intravenosa ou intramuscular.

O tratamento pode ser interrompido a qualquer instante sem provocar danos ao paciente, inerentes à retirada da medicação.

Quando da escolha da via de administração, deve-se considerar que a via parenteral está associada com maior risco de reações anafiláticas/anafilactoides.

Caso a administração parenteral de dipirona seja considerada em crianças entre 3 e 11 meses de idade, deve-se utilizar apenas a via intramuscular.

Para todas as formas farmacêuticas, os efeitos analgésico e antipirético são alcançados 30 a 60 minutos após a administração e geralmente duram cerca de 4 horas.

Visto que reações de hipotensão após administração da forma injetável podem ser dose-dependentes, a indicação de doses únicas maiores do que 1 g de dipirona por via parenteral deve ser cuidadosamente considerada.

Se o efeito de uma única dose for insuficiente ou após o efeito analgésico ter diminuído, a dose pode ser repetida respeitando-se a posologia e a dose máxima diária, conforme descrito abaixo.

#### • As seguintes dosagens são recomendadas

**Adultos e adolescentes acima de 15 anos:** em dose única de 2 a 5 mL (IV ou IM); dose máxima diária de 10 mL.

**Crianças e lactentes:** em crianças com idade inferior a 1 ano, DIPIFARMA injetável deve ser administrada somente pela via intramuscular. As crianças devem receber DIPIFARMA injetável conforme seu peso segundo a orientação deste esquema:

Peso	Intravenosa (IV)	Intramuscular (IM)
Lactentes de 5 a 8 Kg	--	0,1 - 0,2 mL
Crianças de 9 a 15 Kg	0,2 - 0,5 mL	
Crianças de 16 a 23 Kg	0,3 - 0,8 mL	
Crianças de 24 a 30 Kg	0,4 - 1,0 mL	
Crianças de 31 a 45 Kg	0,5 - 1,5 mL	
Crianças de 46 a 53 Kg	0,8 - 1,8 mL	

Caso necessário, DIPIFARMA injetável pode ser administrada até 4 vezes ao dia.

Não há estudos dos efeitos de DIPIFARMA injetável administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa ou intramuscular.

#### Populações especiais

**Em pacientes com insuficiência renal ou hepática** recomenda-se que o uso de altas doses de dipirona seja evitado, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes. Entretanto, para tratamento em curto prazo não é necessária redução da dose. Não existe experiência com o uso de dipirona em longo prazo em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

**Em pacientes idosos e pacientes debilitados** deve-se considerar a possibilidade das funções hepática e renal estarem prejudicadas.

#### 9. REAÇÕES ADVERSAS

As frequências das reações adversas estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção:

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

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

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

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

#### Distúrbios cardíacos

Síndrome de Kounis (aparecimento simultâneo de eventos coronarianos agudos e reações alérgicas ou anafilactoides. Engloba conceitos como infarto alérgico e angina alérgica).

#### **Distúrbios do sistema imunológico**

A dipirona pode causar choque anafilático, reações anafiláticas/anafilactoides que podem se tornar graves com risco à vida e, em alguns casos, serem fatais. Estas reações podem ocorrer mesmo após DIPIFARMA ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões sem complicações.

Estas reações medicamentosas podem desenvolver-se durante a injeção de dipirona ou horas mais tarde; contudo, a tendência normal é que estes eventos ocorram na primeira hora após a administração.

Normalmente, reações anafiláticas/anafilactoides leves manifestam-se na forma de sintomas cutâneos ou nas mucosas (tais como: prurido, ardor, rubor, urticária, edema), dispnéia e, menos frequentemente, doenças/sintomas gastrintestinais.

Estas reações leves podem progredir para formas graves com urticária generalizada, angioedema grave (até mesmo envolvendo a laringe), broncoespasmo grave, arritmias cardíacas, queda da pressão sanguínea (algumas vezes precedida por aumento da pressão sanguínea) e choque circulatório.

Em pacientes com síndrome da asma analgésica, reações de intolerância aparecem tipicamente na forma de crises asmáticas.

#### **Distúrbios da pele e tecido subcutâneo**

Além das manifestações de mucosas e cutâneas de reações anafiláticas/anafilactoides mencionadas acima, podem ocorrer ocasionalmente erupções medicamentosas fixas, raramente exantema e, em casos isolados, síndrome de Stevens-Johnson (reação alérgica grave, envolvendo erupção cutânea na pele e mucosas) ou síndrome de Lyell ou Necrólise Epidérmica Tóxica (síndrome bolhosa rara e grave, caracterizada clinicamente por necrose em grandes áreas da epiderme. Confere ao paciente aspecto de grande queimadura) (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"). Deve-se interromper imediatamente o uso de medicamentos suspeitos.

#### **Distúrbios do sangue e sistema linfático**

Anemia aplástica, agranulocitose e pancitopenia, incluindo casos fatais, leucopenia e trombocitopenia. Estas reações são consideradas imunológicas por natureza. Elas podem ocorrer mesmo após DIPIFARMA ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões, sem complicações.

Os sinais típicos de agranulocitose incluem lesões inflamatórias na mucosa (ex.: orofaríngea, anorretal, genital), inflamação na garganta, febre (mesmo inesperadamente persistente ou recorrente). Entretanto, em pacientes recebendo terapia com antibiótico, os sinais típicos de agranulocitose podem ser mínimos. A taxa de sedimentação eritrocitária é extensivamente aumentada, enquanto que o aumento de nódulos linfáticos é tipicamente leve ou ausente.

Os sinais típicos de trombocitopenia incluem uma maior tendência para sangramento e aparecimento de petéquias na pele e membranas mucosas.

#### **Distúrbios vasculares**

##### **Reações hipotensivas isoladas**

Podem ocorrer ocasionalmente após a administração, reações hipotensivas transitórias isoladas (possivelmente por mediação farmacológica e não acompanhadas por outros sinais de reações anafiláticas/anafilactoides); em casos raros, estas reações apresentam-se sob a forma de queda crítica da pressão sanguínea. A administração intravenosa rápida pode aumentar o risco de reações hipotensivas.

##### **Distúrbios renais e urinários**

Em casos muito raros, especialmente em pacientes com histórico de doença renal, pode ocorrer piora aguda da função renal (insuficiência renal aguda), em alguns casos com oligúria, anúria ou proteinúria. Em casos isolados, pode ocorrer nefrite intersticial aguda.

##### **Distúrbios gerais e no local da administração**

Reações locais e dor podem aparecer no local da injeção, incluindo flebites.

Uma coloração avermelhada pode ser observada algumas vezes na urina. Isso pode ocorrer devido à presença do metabólito ácido rubazônico em baixas concentrações.

##### **Distúrbios gastrointestinais**

Foram reportados casos de sangramento gastrointestinal.

##### **Distúrbios hepatobiliares**

Lesão hepática induzida por medicamentos, incluindo hepatite aguda, icterícia, aumento das enzimas hepáticas podem ocorrer com frequência desconhecida (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

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

## **10. SUPERDOSE**

### **Sintomas**

Após superdose aguda foram registradas reações como: náuseas, vômito, dor abdominal, deficiência da função renal/insuficiência renal aguda (ex.: devido à nefrite intersticial) e, mais raramente, sintomas do sistema nervoso central (vertigem, sonolência, coma, convulsões) e queda da pressão sanguínea (algumas vezes progredindo para choque) bem como arritmias cardíacas (taquicardia). Após a administração de doses muito elevadas, a excreção de um metabólito inofensivo (ácido rubazônico) pode provocar coloração avermelhada na urina.

### **Tratamento**

Não existe antídoto específico conhecido para dipirona. Em caso de administração recente, deve-se limitar a absorção sistêmica adicional do princípio ativo por meio de procedimentos primários de desintoxicação, como lavagem gástrica ou aqueles que reduzem a absorção (ex.: carvão vegetal ativado). O principal metabólito da dipirona (4-N-metilaminoantipirina) pode ser eliminado por hemodiálise, hemofiltração, hemoperfusão ou filtração plasmática.

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

## **III - DIZERES LEGAIS**

M.S.: 110850018  
Farm. Resp.: Dra. Ana Raquel Macedo Nunes - CRF-CE nº 3378  
Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense Ltda.  
Rod. Dr. Antônio Lirio Callou, KM 02.  
Barbalha - CE - CEP 63.180-000  
CNPJ. 06.628.333/0001-46  
Indústria Brasileira  
SAC: 0800-2802828

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

**Essa bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 08/03/2021.**



BU007-PR. f

002043

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
31/07/2014	06217661444	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos (Submissão Inicial do texto de bula em adequação a RDC 47/2009)	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável (500mg/mL). Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 1mL. Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 2mL. (Embalagem Hospitalar). Caixa com 100 ampolas de vidro âmbar com 2mL. (Embalagem Hospitalar).
13/11/2014	1025817145	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	-	-	-	Identificação do medicamento e Apresentações (Atualização de DCB)	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável (500mg/mL). Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 1mL. Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 2mL. (Embalagem Hospitalar). Caixa com 100 ampolas de vidro âmbar com 2mL. (Embalagem Hospitalar).
18/12/2018	1188663183	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	-	-	-	Alteração de texto de bula para harmonização com a sua Bula Padrão 2. Como este medicamento funciona? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? 8. Quais os males que este	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável (500mg/mL). Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 1mL. Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 2mL. (Embalagem Hospitalar). Caixa com 100 ampolas de vidro âmbar com 2mL. (Embalagem Hospitalar).

							<p>medicamento pode me causar?</p> <p>9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior que a indicada deste medicamento?</p> <p>3. Características farmacológicas.</p> <p>4. Contraindicações.</p> <p>5. Advertências e precauções.</p> <p>6. Interações medicamentosas.</p> <p>8. Posologia e modo de usar.</p> <p>9. Reações adversas</p>		
15/01/2021	0195341219	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula	--	--	--	--	<p>3. Quando não devo usar este medicamento?</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>4. Contraindicações</p> <p>5. Advertências e precauções</p>	Bula VP e VPS	<p>Solução injetável 500mg/mL: Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 1mL (Embalagem Hospitalar); Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 2mL (Embalagem Hospitalar); Caixa com 100 ampolas de vidro âmbar com 2mL (Embalagem Hospitalar).</p>
--	--	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula	--	--	--	--	<p>Notificação de Alteração de Texto de Bula de acordo com a bula padrão (RDC 47/2009 e RDC 60/2012):</p> <p>VP:</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>VPS:</p> <p>5. Advertências e precauções</p> <p>6. Interações medicamentosas</p> <p>9. Reações adversas</p>	Bula VP e VPS	<p>Solução injetável 500mg/mL: Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 1mL (Embalagem Hospitalar); Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 2mL (Embalagem Hospitalar); Caixa com 100 ampolas de vidro âmbar com 2mL (Embalagem Hospitalar).</p>

## Consultas / Medicamentos / Medicamentos

## Detalhe do Produto: DIPIRONA SÓDICA

<b>Nome da Empresa Detentora do Registro</b>	FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA	<b>CNPJ</b>	06.628.333/0001-46	<b>Autorização</b>	1.01.085-1
<b>Processo</b>	25351.329759/2005-35	<b>Categoria Regulatória</b>	Genérico	<b>Data do registro</b>	21/11/2005
<b>Nome Comercial</b>	DIPIRONA SÓDICA	<b>Registro</b>	110850030	<b>Vencimento do registro</b>	11/2025
<b>Princípio Ativo</b>	dipirona monoidratada			<b>Medicamento de referência</b>	NOVALGINA
<b>Classe Terapêutica</b>	ANALGESICOS NAO NARCOTICOS			<b>ATC</b>	ANALGESICOS NAO NARCOTICOS
<b>Parecer Público</b>	-	<b>Bula do Paciente</b>		<b>Bula do Profissional</b>	

 MEDIDA CAUTELAR

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	500 MG/ML SOL OR CT FR GOT PLAST OPC X 10 ML <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">ATIVA</span>	1108500300019	SOLUÇÃO ORAL	21/11/2005	24 meses

**Princípio Ativo** dipirona monoidratada

**Complemento Diferencial da Apresentação** -

**Embalagem**

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO GOTEJADOR
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ( )

**Local de Fabricação**

- **Fabricante:** FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA
- CNPJ:** - 06.628.333/0001-46
- Endereço:** BARBALHA - CE - BRASIL
- Etapa de Fabricação:**

<b>Via de Administração</b>	ORAL
<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE PROTEGER DO CALOR
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sem Prescrição Médica
<b>Destinação</b>	Comercial
<b>Tarja</b>	-
<b>Apresentação fracionada</b>	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	500 MG/ML SOL OR CX 100 FR GOT PLAST OPC X 10 ML (EMB HOSP) <b>ATIVA</b>	1108500300027	SOLUÇÃO ORAL	21/11/2005	24 meses

**Princípio Ativo** dipirona monoidratada

**Complemento Diferencial da Apresentação** -

**Embalagem**

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO GOTEJADOR
- Secundária - CAIXA DE PAPELÃO SEM COLMEIA ( )

**Local de Fabricação**

- **Fabricante:** FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA  
**CNPJ:** - 06.628.333/0001-46  
**Endereço:** BARBALHA - CE - BRASIL  
**Etapas de Fabricação:**

**Via de Administração** ORAL

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

**Restrição de prescrição** Venda sem Prescrição Médica

**Destinação** Comercial

**Tarja** -

**Apresentação fracionada** Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	500 MG/ML SOL OR CX 200 FR GOT PLAST OPC X 10 ML (EMB HOSP) <b>ATIVA</b>	1108500300035	SOLUÇÃO ORAL	21/11/2005	24 meses

**Princípio Ativo** dipirona monoidratada

**Complemento Diferencial da Apresentação** -

**Embalagem**

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO GOTEJADOR
- Secundária - CAIXA DE PAPELÃO SEM COLMEIA ()

**Local de Fabricação**

- **Fabricante:** FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÉUTICA CEARENSE LTDA  
**CNPJ:** - 06.628.333/0001-46  
**Endereço:** BARBALHA - CE - BRASIL  
**Etapas de Fabricação:**

**Via de Administração** ORAL

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

**Restrição de prescrição** Venda sem Prescrição Médica

**Destinação** Comercial

**Tarja** -

**Apresentação fracionada** Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	500 MG/ML SOL OR CT FR GOT VD AMB X 10 ML <b>ATIVA</b>	1108500300043	SOLUÇÃO ORAL	21/11/2005	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	dipirona monoidratada				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR GOTEJADOR</li> <li>Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ( )</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Fabricante:</b> FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA</li> <li><b>CNPJ:</b> - 06.628.333/0001-46</li> <li><b>Endereço:</b> BARBALHA - CE - BRASIL</li> <li><b>Etapa de Fabricação:</b></li> </ul>				
<b>Via de Administração</b>	ORAL				
<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE PROTEGER DO CALOR				
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sem Prescrição Médica				
<b>Destinação</b>	Comercial				
<b>Tarja</b>	-				
<b>Apresentação fracionada</b>	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	500 MG/ML SOL OR CX 100 FR GOT VD AMB X 10 ML (EMB HOSP) <b>ATIVA</b>	1108500300051	SOLUÇÃO ORAL	21/11/2005	24 meses

**Princípio Ativo** dipirona monoidratada

**Complemento Diferencial da Apresentação** -

**Embalagem**

- Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR GOTEJADOR
- Secundária - CAIXA DE PAPELÃO SEM COLMEIA ()

**Local de Fabricação**

- **Fabricante:** FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA
- CNPJ:** - 06.628.333/0001-46
- Endereço:** BARBALHA - CE - BRASIL
- Etapa de Fabricação:**

**Via de Administração** ORAL

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

**Restrição de prescrição** Venda sem Prescrição Médica

**Destinação** Comercial

**Tarja** -

**Apresentação fracionada** Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	500 MG/ML SOL OR CX 200 FR GOT VD AMB X 10 ML (EMB HOSP) <b>ATIVA</b>	1108500300061	SOLUÇÃO ORAL	21/11/2005	24 meses

**Princípio Ativo** dipirona monoidratada

**Complemento Diferencial da Apresentação** -

**Embalagem**

- Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR GOTEJADOR
- Secundária - CAIXA DE PAPELÃO SEM COLMEIA ()

**Local de  
Fabricação**

- **Fabricante:** FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA
- CNPJ:** - 06.628.333/0001-46
- Endereço:** BARBALHA - CE - BRASIL
- Etapa de Fabricação:**

**Via de  
Administração**

ORAL

**Conservação**

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

**Restrição de  
prescrição**

Venda sem Prescrição Médica

**Destinação**

Comercial

**Tarja**

-

**Apresentação  
fracionada**

Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	500 MG/ML SOL OR CT FR GOT PLAST OPC X 20 ML <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">ATIVA</span>	1108500300078	SOLUÇÃO ORAL	21/11/2005	24 meses

**Princípio  
Ativo**

dipirona monoidratada

**Complemento  
Diferencial da  
Apresentação**

-

**Embalagem**

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO GOTEJADOR
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

**Local de  
Fabricação**

- **Fabricante:** FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA
- CNPJ:** - 06.628.333/0001-46
- Endereço:** BARBALHA - CE - BRASIL
- Etapa de Fabricação:**

**Via de  
Administração**

ORAL

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

**Restrição de prescrição** Venda sem Prescrição Médica

**Destinação** Comercial

**Tarja** -

**Apresentação fracionada** Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	500 MG/ML SOL OR CX 100 FR GOT PLAST OPC X 20 ML (EMB HOSP) <b>ATIVA</b>	1108500300086	SOLUÇÃO ORAL	21/11/2005	24 meses

**Princípio Ativo** dipirona monoidratada

**Complemento Diferencial da Apresentação** -

**Embalagem**

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO GOTEJADOR
- Secundária - CAIXA DE PAPELÃO SEM COLMEIA ( )

**Local de Fabricação**

- **Fabricante:** FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA  
**CNPJ:** - 06.628.333/0001-46  
**Endereço:** BARBALHA - CE - BRASIL  
**Etapa de Fabricação:**

**Via de Administração** ORAL

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

**Restrição de prescrição** Venda sem Prescrição Médica

**Destinação** Comercial

<b>Tarja</b>	-				
<b>Apresentação fracionada</b>	Não				
<b>Nº</b>	<b>Apresentação</b>	<b>Registro</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Data de Publicação</b>	<b>Validade</b>
9	500 MG/ML SOL OR CX 200 FR GOT PLAST OPC X 20 ML (EMB HOSP) <b>ATIVA</b>	1108500300094	SOLUÇÃO ORAL	21/11/2005	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	dipirona monoidratada				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO GOTEJADOR</li> <li>• Secundária - CAIXA DE PAPELÃO SEM COLMEIA ()</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fabricante:</b> FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÉUTICA CEARENSE LTDA</li> <li><b>CNPJ:</b> - 06.628.333/0001-46</li> <li><b>Endereço:</b> BARBALHA - CE - BRASIL</li> <li><b>Etapa de Fabricação:</b></li> </ul>				
<b>Via de Administração</b>	ORAL				
<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE PROTEGER DO CALOR				
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sem Prescrição Médica				
<b>Destinação</b>	Comercial				
<b>Tarja</b>	-				
<b>Apresentação fracionada</b>	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	500 MG/ML SOL OR CT FR GOT VD AMB X 20 ML <b>ATIVA</b>	1108500300108	SOLUÇÃO ORAL	21/11/2005	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	dipirona monoidratada				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR GOTEJADOR</li> <li>• Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ( )</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fabricante:</b> FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA</li> <li><b>CNPJ:</b> - 06.628.333/0001-46</li> <li><b>Endereço:</b> BARBALHA - CE - BRASIL</li> <li><b>Etapas de Fabricação:</b></li> </ul>				
<b>Via de Administração</b>	ORAL				
<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE PROTEGER DO CALOR				
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sem Prescrição Médica				
<b>Destinação</b>	Comercial				
<b>Tarja</b>	-				
<b>Apresentação fracionada</b>	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	500 MG/ML SOL OR CX 100 FR GOT VD AMB X 20 ML (EMB HOSP) <b>ATIVA</b>	1108500300116	SOLUÇÃO ORAL	21/11/2005	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	dipirona monoidratada				

**Complemento Diferencial da Apresentação** -

**Embalagem**

- Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR GOTEJADOR
- Secundária - CAIXA DE PAPELÃO SEM COLMEIA ()

**Local de Fabricação**

- **Fabricante:** FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA
- CNPJ:** - 06.628.333/0001-46
- Endereço:** BARBALHA - CE - BRASIL
- Etapa de Fabricação:**

**Via de Administração**

ORAL

**Conservação**

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

**Restrição de prescrição**

Venda sem Prescrição Médica

**Destinação**

Comercial

**Tarja**

-

**Apresentação fracionada**

Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	500 MG/ML SOL OR CX 200 FR GOT VD AMB X 20 ML (EMB HOSP) <b>ATIVA</b>	1108500300124	SOLUÇÃO ORAL	21/11/2005	24 meses

**Princípio Ativo**

dipirona monoidratada

**Complemento Diferencial da Apresentação** -

**Embalagem**

- Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR GOTEJADOR
- Secundária - CAIXA DE PAPELÃO SEM COLMEIA ()

**Local de Fabricação**

- **Fabricante:** FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA
- CNPJ:** - 06.628.333/0001-46
- Endereço:** BARBALHA - CE - BRASIL
- Etapa de Fabricação:**

**Via de Administração** ORAL

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

**Restrição de prescrição** Venda sem Prescrição Médica

**Destinação** Comercial

**Tarja** -

**Apresentação fracionada** Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
13	500 MG/ML SOL OR CX 50 FR GOT PLAST OPC X 10 ML (EMB HOSP) <b>ATIVA</b>	1108500300132	SOLUÇÃO ORAL	21/11/2005	24 meses

**Princípio Ativo** dipirona monoidratada

**Complemento Diferencial da Apresentação** -

**Embalagem**

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO GOTEJADOR
- Secundária - CAIXA DE PAPELÃO SEM COLMEIA ()

**Local de Fabricação**

- **Fabricante:** FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA
- CNPJ:** - 06.628.333/0001-46
- Endereço:** BARBALHA - CE - BRASIL
- Etapa de Fabricação:**

**Via de Administração** ORAL

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

**Restrição de prescrição** Venda sem Prescrição Médica

**Destinação** Comercial

**Tarja** -

**Apresentação fracionada** Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
14	500 MG/ML SOL OR CX 50 FR GOT VD AMB X 10 ML (EMB HOSP) <b>ATIVA</b>	1108500300140	SOLUÇÃO ORAL	21/11/2005	24 meses

**Princípio Ativo** dipirona monoidratada

**Complemento Diferencial da Apresentação** -

**Embalagem**

- Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR GOTEJADOR
- Secundária - CAIXA DE PAPELÃO SEM COLMEIA ( )

**Local de Fabricação**

- **Fabricante:** FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA
- CNPJ:** - 06.628.333/0001-46
- Endereço:** BARBALHA - CE - BRASIL
- Etapa de Fabricação:**

**Via de Administração** ORAL

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

**Restrição de prescrição** Venda sem Prescrição Médica

**Destinação** Comercial

<b>Tarja</b>	-				
<b>Apresentação fracionada</b>	Não				
<b>Nº</b>	<b>Apresentação</b>	<b>Registro</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Data de Publicação</b>	<b>Validade</b>
15	500 MG/ML SOL OR CX 50 FR GOT PLAST OPC X 20 ML (EMB HOSP) <b>ATIVA</b>	1108500300159	SOLUÇÃO ORAL	21/11/2005	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	dipirona monoidratada				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO GOTEJADOR</li> <li>Secundária - CAIXA DE PAPELÃO SEM COLMEIA ()</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Fabricante:</b> FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA</li> <li><b>CNPJ:</b> - 06.628.333/0001-46</li> <li><b>Endereço:</b> BARBALHA - CE - BRASIL</li> <li><b>Etapa de Fabricação:</b></li> </ul>				
<b>Via de Administração</b>	ORAL				
<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE PROTEGER DO CALOR				
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sem Prescrição Médica				
<b>Destinação</b>	Comercial				
<b>Tarja</b>	-				
<b>Apresentação fracionada</b>	Não				
<b>Nº</b>	<b>Apresentação</b>	<b>Registro</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Data de Publicação</b>	<b>Validade</b>

16	500 MG/ML SOL OR CX 50 FR GOT VD AMB X 20 ML (EMB HOSP) <b>ATIVA</b>	1108500300167	SOLUÇÃO ORAL	21/11/2005	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	dipirona monoidratada				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR GOTEJADOR</li><li>• Secundária - CAIXA DE PAPELÃO SEM COLMEIA ( )</li></ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Fabricante:</b> FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA <b>CNPJ:</b> - 06.628.333/0001-46 <b>Endereço:</b> BARBALHA - CE - BRASIL <b>Etapa de Fabricação:</b></li></ul>				
<b>Via de Administração</b>	ORAL				
<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE PROTEGER DO CALOR				
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sem Prescrição Médica				
<b>Destinação</b>	Comercial				
<b>Tarja</b>	-				
<b>Apresentação fracionada</b>	Não				



**HYPOFARMA**

**butilbrometo de escopolamina**

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

**Solução Injetável**

**20 mg/mL**

butilbrometo de escopolamina  
Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999.  
20mg/mL



## APRESENTAÇÕES

Solução injetável 20 mg/mL, caixa com 100 ampolas âmbar de 1 mL.

## USO INTRAVENOSO, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEO USO ADULTO E PEDIÁTRICO

### COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

butilbrometo escopolamina ..... 20 mg\*

excipientes (cloreto de sódio e água para injetáveis) q.s.p. .... 1 mL

\*equivalente a 13,78 mg de escopolamina

## INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

O butilbrometo de escopolamina é indicado para o tratamento sintomático de cólicas agudas dos tratos gastrointestinal e geniturinário, assim como cólicas e discinesias das vias biliares.

O butilbrometo de escopolamina injetável é ainda indicado como auxiliar em procedimentos diagnósticos e tratamentos, nos quais o espasmo pode constituir um problema, por exemplo, em endoscopia gastrointestinal e radiologia.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudo conduzido para avaliar o efeito analgésico de 20 mg intravenoso de butilbrometo de escopolamina em cólica biliar, foram avaliados 32 pacientes (26 mulheres e 6 homens, com idade média de 47 anos, variando entre 38-55 anos) alocados aleatoriamente para butilbrometo de escopolamina ou tenoxicam. A intensidade da dor foi avaliada em escala de 5 pontos. Os resultados, no grupo de butilbrometo de escopolamina, foram: 7 (43,24%) dos 16 pacientes tiveram melhora significativa da dor na avaliação de 30 minutos e outros 3 pacientes (18,75%) aos 60 minutos. Em acompanhamento de 24 horas, 4 (25%) pacientes tiveram que recorrer a medicação de resgate (petidina) e desenvolveram colecistite. Os autores concluem que ambos os tratamentos foram rápidos no alívio da dor abdominal de origem biliar.<sup>1</sup> Em estudo que envolveu 104 pacientes, ao todo, sofrendo de dor em cólica classificada como grave ou excruciante devido a cálculo das vias urinárias altas confirmado, 33 pacientes foram alocados aleatoriamente para receber butilbrometo de escopolamina injetável (20 mg IV) em estudo multicêntrico, com observador cego, randomizado em oito centros na Alemanha. Foi utilizada a escala visual analógica (EVA) para medir a intensidade da dor. O SIDP (início de ação) para o butilbrometo de escopolamina foi de 16,22 + 15,4 minutos. Eventos adversos foram relatados em 4 pacientes do grupo butilbrometo de escopolamina.<sup>2</sup>

1- Al-Waili, N, Saloom KY. The analgesic effect of intravenous tenoxicam in symptomatic treatment of biliary colic: a comparison with hyoscine N-butylbromide. Eur J Med Res. Eur J Med Res. 1998 Oct 14;3(10):475-9.

2- Stankov, G, Schmieder G, Zerle G, Schinzel S, Brune K. Double blind study with dipyrone versus tramadol and butylscopolamine in acute renal colic pain. World J Urol. World J Urol. 1994;12(3):155-61.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinâmica

O butilbrometo de escopolamina exerce atividade espasmolítica sobre a musculatura lisa do trato gastrointestinal, geniturinário e vias biliares. O butilbrometo de escopolamina, como um derivado de amônio quaternário, não atravessa a barreira hematoencefálica e, deste modo, não produz efeitos colaterais anticolinérgicos sobre o Sistema Nervoso Central. A ação anticolinérgica periférica resulta de uma ação bloqueadora sobre os gânglios intramurais das vísceras ocas, assim como de uma atividade antimuscarínica.

## **Farmacocinética**

### **Absorção e distribuição:**

Após a administração intravenosa, o butilbrometo de escopolamina é rapidamente distribuído para os tecidos ( $t_{1/2}$  alfa = 4 min,  $t_{1/2}$  beta = 29 min).

O volume de distribuição é de 128 litros (correspondentes a aproximadamente 1,7 L/kg). Devido a sua alta afinidade pelos receptores muscarínicos e nicotínicos, o butilbrometo de escopolamina é distribuído principalmente nas células musculares das regiões abdominal e pélvica, assim como nos gânglios intramurais dos órgãos abdominais. A ligação do butilbrometo de escopolamina às proteínas plasmáticas (albumina) é de aproximadamente 4,4%.

Estudos em animais demonstram que o butilbrometo de escopolamina não atravessa a barreira hematoencefálica, mas não há dados clínicos disponíveis sobre este efeito. Observou-se que o butilbrometo de escopolamina (1mM) pode interagir com o transporte de colina (1,4 nM) em células epiteliais da placenta humana *in vitro*.

Demonstrou alívio das dores das cólicas das vias biliares em 30 minutos e das cólicas renais (dos rins) em 16 minutos após uso injetável.

### **Metabolismo e eliminação:**

A principal rota metabólica é a hidrólise da ligação éster. A meia-vida da fase final de eliminação ( $t_{1/2}$  gama) é de cerca de 5 horas. A depuração total é de 1,2 L/min. Estudos clínicos com butilbrometo de escopolamina marcado com radioisótopo mostram que após a injeção endovenosa 42 a 61% da dose radioativa é excretada na urina e 28,3 a 37% nas fezes.

A porção de princípio ativo inalterado excretado na urina é de aproximadamente 50%. Os metabólitos excretados pela via renal ligam-se fracamente aos receptores muscarínicos e, por essa razão, acredita-se que não contribuem para o efeito do butilbrometo de escopolamina.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

O butilbrometo de escopolamina injetável é contraindicado nos seguintes casos:

- pacientes com hipersensibilidade conhecida ao butilbrometo de escopolamina ou a qualquer componente da fórmula
- glaucoma de ângulo fechado não tratado
- hipertrofia prostática com retenção urinária
- estenoses mecânicas no trato gastrointestinal
- Íleo paralítico ou obstrutivo
- megacólon
- taquicardia
- miastenia gravis

A administração de butilbrometo de escopolamina injetável é contraindicada por via INTRAMUSCULAR em pacientes em tratamento com anticoagulantes, uma vez que pode ocorrer hematoma intramuscular. Nesses pacientes devem ser utilizadas as vias subcutânea e intravenosa.

O butilbrometo de escopolamina não é indicado na diarreia aguda ou persistente da criança.

**O butilbrometo de escopolamina é contraindicado para uso por idosos especialmente sensíveis aos efeitos secundários dos antimuscarínicos, como secura da boca e retenção urinária.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Caso a dor abdominal severa e de causa desconhecida persista ou piore, ou esteja associada a sintomas como febre, náusea, vômito, alteração da motilidade gastrointestinal, aumento da sensibilidade abdominal, queda da pressão arterial, desmaio, ou presença de sangue nas fezes, é necessário realizar o diagnóstico apropriado para investigar a etiologia dos sintomas.

A elevação na pressão intraocular pode ocorrer devido a administração de agentes anticolinérgicos, tais como butilbrometo de escopolamina, em pacientes com glaucoma de ângulo fechado não diagnosticado e, portanto, não tratado. Portanto, os pacientes que sentirem dor ou apresentarem olhos vermelhos com perda de visão após a injeção de butilbrometo de escopolamina, devem procurar imediatamente um oftalmologista. Casos de anafilaxia, incluindo episódios de choque, foram observados após administração parenteral de butilbrometo de escopolamina. Assim como com todos os fármacos que causam tais reações, os pacientes que receberem butilbrometo de escopolamina injetável devem permanecer sob observação.

A administração parenteral do butilbrometo de escopolamina pode causar taquicardia, hipotensão e anafilaxia, portanto, use com precaução em pacientes com doenças cardíacas, como insuficiência cardíaca, doença cardíaca coronária, arritmia cardíaca ou hipertensão arterial e cirurgia cardíaca. Recomenda-se o monitoramento desses pacientes.

### **Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas**

Não foram conduzidos estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas até o momento. Entretanto, deve-se comunicar aos pacientes que eles podem apresentar efeitos indesejáveis, como distúrbio na acomodação visual e tontura durante o tratamento com butilbrometo de escopolamina. Por isso, recomenda-se cautela ao dirigir carros ou operar máquinas.

Caso o paciente apresente distúrbio na acomodação visual ou tontura, ele deve evitar atividades potencialmente perigosas, como dirigir ou operar máquinas.

### **Fertilidade, Gravidez e Lactação**

Existem poucos dados disponíveis sobre o uso de butilbrometo de escopolamina em mulheres grávidas. Em relação à toxicidade reprodutiva, estudos em animais não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos.

**O butilbrometo de escopolamina está classificado na categoria B de risco na gravidez.**

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

Não há informações suficientes sobre a excreção do butilbrometo de escopolamina e seus metabólitos no leite humano.

Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de butilbrometo de escopolamina, durante a gravidez e a lactação.

Nenhum estudo sobre efeito na fertilidade humana foi conduzido até o momento.

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O butilbrometo de escopolamina pode intensificar a ação anticolinérgica de medicamentos tais como antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina, nortriptilina), tetracíclicos (mirtazapina, mianserina), anti-histamínicos (prometazina, dexclorfeniramina, hidroxizina), antipsicóticos (clorpromazina, flufenazina, haloperidol), quinidina, amantadina, disopiramida e outros anticolinérgicos (como tiotrópio, ipratrópio, compostos similares à atropina).

O uso concomitante de antagonistas da dopamina, como a metoclopramida, pode resultar em uma diminuição da atividade de ambos os fármacos no trato gastrointestinal.

O butilbrometo de escopolamina pode aumentar a ação taquicárdica dos agentes beta-adrenérgicos (como salbutamol, fenoterol, salmeterol).

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Manter em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C) e proteger da luz.

O prazo de validade de butilbrometo de escopolamina injetável é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

O butilbrometo de escopolamina solução injetável é uma solução límpida, incolor e ligeiramente amarelada.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

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

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

O butilbrometo de escopolamina solução injetável deve ser administrado **lentamente** por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea. As doses recomendadas são:

– Adultos e adolescentes acima de 12 anos: 1 a 2 ampolas de butilbrometo de escopolamina (20-40 mg), que pode ser administrado várias vezes ao dia. Não exceder a dose diária máxima de 5 ampolas (100 mg).

– Lactentes e crianças menores de 12 anos: em casos graves, 0,3 mg a 0,6 mg/kg de peso corpóreo, que pode ser administrado várias vezes ao dia. Não exceder a dose máxima diária de 1,5 mg/kg de peso corpóreo.

O butilbrometo de escopolamina não deve ser administrado de forma contínua ou por períodos prolongados sem que a causa da dor abdominal seja investigada.

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Muitos dos efeitos indesejáveis de butilbrometo de escopolamina podem ser atribuídos às propriedades anticolinérgicas.

Em geral, os eventos são leves e desaparecem espontaneamente.

– Reações comuns (>1/100 e <1/10): distúrbios da acomodação visual, taquicardia, tontura, boca seca, – Reações com frequência desconhecida\*: hipersensibilidade, reações anafiláticas, choque anafilático incluindo ocorrências fatais, dispneia, reações cutâneas, urticária, *rash*, eritema, prurido, diminuição da pressão arterial, rubor, disidrose, retenção urinária, midríase, aumento da pressão intraocular.

\* Essas reações adversas foram observadas nas experiências pós-comercialização. A frequência não é maior que comum (3/185), mas deve ser menor, com 95% de certeza. Não é possível uma estimativa precisa da frequência, uma vez que as reações adversas não ocorreram no banco de dados do estudo clínico com 185 pacientes.

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

#### **10. SUPERDOSE**

##### **Sintomas**

Em caso de superdose, podem ser observados efeitos anticolinérgicos.

##### **-Tratamento**

Fármacos parassimpaticomiméticos devem ser administrados, se necessário. Em casos de glaucoma, o oftalmologista deve ser consultado com urgência. Complicações cardiovasculares devem ser tratadas conforme os princípios terapêuticos habituais. Em caso de parada respiratória, intubação e respiração artificial devem ser consideradas. Se houver retenção urinária pode ser necessário o cateterismo vesical. Adicionalmente, medidas de suporte apropriadas devem ser usadas quando necessário.

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

#### **DIZERES LEGAIS**

MS 1.0387.0080

Farm. Resp: Cristal Mel Guerra e Silva

CRF-MG nº 26.287

Hypofarma-Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda

R. Dr. Irineu Marcellini, 303- Ribeirão das Neves – M.G

CNPJ: 17.174.657/0001-78

**Indústria Brasileira**

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR: 0800-7045144

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



**Anexo B**  
**Histórico de Alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
31/08/2020	2943476/20-9	10459 - GENÉRICO - Inclusão inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	---	---	---	---	NA	VP/VPS	20 MG/ML SOL INJ IV/IM/SC CX 100 AMP VD AMB X 1 ML
29/12/2020	4625988/20-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29/12/2020	4625988/20-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29/12/2020	Alteração no item 9. Reações Adversas	VP/VPS	20 MG/ML SOL INJ IV/IM/SC CX 100 AMP VD AMB X 1 ML
03/03/2021	*Será gerado após peticionamento	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/03/2021	*Será gerado após peticionamento	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/03/2021	Alteração em Dizeres Legais	VP/VPS	20 MG/ML SOL INJ IV/IM/SC CX 100 AMP VD AMB X 1 ML

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

## Detalhe do Produto: butilbrometo de escopolamina

<b>Nome da Empresa Detentora do Registro</b>	HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA	<b>CNPJ</b>	17.174.657/0001-78	<b>Autorização</b>	1.00.387-7
<b>Processo</b>	25351.730857/2013-01	<b>Categoria Regulatória</b>	Genérico	<b>Data do registro</b>	03/02/2020
<b>Nome Comercial</b>	butilbrometo de escopolamina	<b>Registro</b>	103870080	<b>Vencimento do registro</b>	02/2030
<b>Princípio Ativo</b>	BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA			<b>Medicamento de referência</b>	Buscopan
<b>Classe Terapêutica</b>	ANTIESPASMÓDICOS E ANTICOLINÉRGICOS GASTRINTESTINAIS			<b>ATC</b>	ANTIESPASMÓDICOS E ANTICOLINÉRGICOS GASTRINTESTINAIS
<b>Parecer Público</b>	-			<b>Bulário Eletrônico</b>	Acesse aqui
<b>Rotulagem</b>					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	20 MG/ML SOL INJ IV/IM/SC CX 100 AMP VD AMB X 1 ML <b>ATIVA</b>	1038700800010	Solução Injetável	03/02/2020	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - Ampola de vidro âmbar (Ampola de vidro âmbar tipo 1 da classe hidrolítica, 1mL )</li> <li>Secundária - Caixa ( )</li> </ul>				

**Local de  
Fabricação**

- **Fabricante:** HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA  
**CNPJ:** - 17.174.657/0001-78  
**Endereço:** RIBEIRÃO DAS NEVES - MG - BRASIL  
**Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo

**Via de  
Administração**

ENDOVENOSA/INTRAVENOSA  
INTRAMUSCULAR  
SUBCUTÂNEA

**Conservação**

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

**Restrição de  
prescrição**

Venda sob Prescrição Médica

**Restrição de  
uso**

Adulto e Pediátrico

**Destinação**

Hospitalar

**Tarja**

Vermelha

**Apresentação  
fracionada**

Não

# **Escopen composto**

Pharlab Indústria Farmacêutica S.A.

Comprimido revestido

10 mg + 250 mg

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### ESCOPIEN COMPOSTO

butilbrometo de escopolamina + dipirona

### APRESENTAÇÕES

- Comprimidos revestidos de 10mg + 250mg em embalagem contendo 20 comprimidos revestidos.
- Comprimidos revestidos de 10mg + 250mg em display contendo 250 comprimidos revestidos.

### USO ORAL

### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 10 mg de butilbrometo de escopolamina, correspondentes a 6,89 mg de escopolamina e 263,50 mg de dipirona sódica monoidratada, correspondentes a 250 mg de dipirona. Excipientes: amido, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, hipromelose, macrogol, polissorbato 80, dióxido de titânio, laurilsulfato de sódio, lactose e povidona.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

ESCOPIEN COMPOSTO é indicado para o tratamento sintomático de estados espástico-dolorosos e cólicas do trato gastrointestinal, das vias biliares, do trato geniturinário e do aparelho genital feminino (dismenorreia).

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A avaliação da eficácia analgésica de vários esquemas terapêuticos com duração de quatro dias, em pacientes com dor causada por espasmos (quadros dolorosos, mais ou menos contínuos, de gravidade intermediária provocada por espasmos de musculatura lisa do trato gastrointestinal, biliar ou renal), incluiu o uso oral da associação de dipirona + butilbrometo de escopolamina e obteve os seguintes resultados: alívio da dor em 81.5% dos pacientes (total de 76) tratados com dipirona + butilbrometo de escopolamina, contra 9,3% no grupo placebo (total de 151).

Gregorio M, Damiani S, Gatta G *Antalgic properties of proxazole. Double blind study in visceral algoplatic conditions* Panmin Med 1969; 11: 436-440

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinâmica

ESCOPIEN COMPOSTO é uma associação medicamentosa para uso oral, composta de um antiespasmódico butilbrometo de escopolamina e um analgésico, dipirona.

O butilbrometo de escopolamina exerce um efeito espasmolítico na musculatura lisa do trato gastrointestinal, das vias biliares e geniturinárias. Como um derivado de amônia quaternária o butilbrometo de escopolamina não atravessa o sistema nervoso central. Portanto não ocorrem efeitos colaterais sobre o sistema nervoso central. A ação anticolinérgica periférica resulta de uma ação bloqueadora ganglionar na parede visceral e de sua atividade antimuscarínica.

A dipirona apresenta importantes propriedades analgésicas, antipiréticas, espasmolíticas e antiflogísticas.

## **Farmacocinética**

### **butilbrometo de escopolamina**

#### **Absorção:**

Após administração oral, o butilbrometo de escopolamina é apenas parcialmente absorvido. Os picos de concentração plasmática são atingidos cerca de 2 horas após administração oral. Devido ao metabolismo de primeira passagem, a biodisponibilidade absoluta após administração oral é de apenas 0,3-0,8%.

#### **Distribuição:**

Após administração intravenosa, a substância é rapidamente depurada do plasma durante os primeiros 10 minutos, com uma meia-vida de 2-3 minutos. O volume de distribuição (V<sub>ss</sub>) é de 128 L. Após administração oral e intravenosa, o butilbrometo de escopolamina se concentra nos tecidos do trato gastrointestinal, fígado e rins.

Apesar de níveis sanguíneos brevemente mensuráveis e extremamente baixos, o butilbrometo de escopolamina permanece disponível no local de ação por causa de sua alta afinidade pelos tecidos. A autorradiografia confirma que o butilbrometo de escopolamina não ultrapassa a barreira hematoencefálica. O butilbrometo de escopolamina tem baixa ligação às proteínas plasmáticas.

#### **Metabolismo e eliminação:**

A depuração total média após administração intravenosa é de cerca de 1,2 L/min, cerca de metade dela por via renal. A meia-vida terminal de eliminação é de cerca de 5 horas.

### **dipirona**

#### **Absorção:**

Após administração oral a dipirona é rápida e quase completamente absorvida pelo trato gastrointestinal. No suco gástrico ela é hidrolisada em seu principal metabólito, 4-metilaminoantipirina (4-MAA), que é prontamente absorvido. Os níveis plasmáticos máximos de 4-MAA após administração oral são obtidos dentro de 1 a 2 horas. A ingestão concomitante de alimentos não tem efeito relevante na farmacocinética da dipirona.

#### **Distribuição:**

Nenhum dos metabólitos é extensivamente ligado a proteínas plasmáticas. A ligação às proteínas plasmáticas de 4-MAA é de 58%. A dipirona pode cruzar a barreira placentária. Os metabólitos são excretados no leite materno de lactantes.

#### **Metabolismo:**

O principal metabólito da dipirona, 4-MAA, é ainda metabolizado no fígado por oxidação e demetilação que são seguidas por acetilação para 4-formilaminoantipirina (4-FAA), 4-aminoantipirina (4-AA) e 4-acetilaminoantipirina (4-AcAA). O efeito clínico da dipirona pode ser atribuído principalmente ao principal metabólito 4-MAA e, em alguma extensão, a 4-AA. Os metabólitos 4-FAA e 4-AcAA parecem ser farmacologicamente inativos.

#### **Eliminação:**

No homem sadio, após administração oral e intravenosa, mais de 90% da dose é excretada na urina dentro de 7 dias. A meia-vida de eliminação de dipirona radiomarcada é de cerca de 10 horas.

Para 4-MAA, a meia-vida de eliminação após dose oral única é de 2,7 horas, e para os demais metabólitos a meia-vida de eliminação é de 3,7 a 11,2 horas.

As crianças eliminam os metabólitos mais rapidamente que adultos.

Em voluntários idosos saudáveis, a meia-vida de eliminação de 4-MAA foi significativamente mais longa e a depuração total de 4-MAA foi significativamente mais baixa que em indivíduos jovens.

Em pacientes com insuficiência hepática, a meia-vida de eliminação de 4-MAA e 4-FAA aumenta cerca de 3 vezes. Em pacientes com insuficiência renal, a eliminação de certos metabólitos (4-AcAA, 4-FAA) está reduzida. Assim, a administração de altas doses deve ser evitada em pacientes com comprometimento hepático e renal.

#### **Geral**

Todos os metabólitos da dipirona mostram farmacocinética não-linear. A relevância clínica deste fenômeno não é conhecida. Durante o tratamento em curto prazo, o acúmulo de metabólitos é de menor importância.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

ESCOPEM COMPOSTO é contraindicado nos casos de:

- Pacientes que demonstraram hipersensibilidade prévia a pirazolonas ou pirazolidinas (como dipirona, isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona, fenilbutazona) ou ao butilbrometo de escopolamina, ou a qualquer outro componente do produto. Isto inclui pacientes que desenvolveram agranulocitose, por exemplo, após o uso destas substâncias.
- Pacientes com conhecida síndrome de asma induzida por analgésico, ou conhecida intolerância analgésica do tipo urticária-angioedema, isto é, pacientes que desenvolveram broncoespasmo ou outras reações anafilactóides em resposta a salicilatos, paracetamol ou outros analgésicos não-narcóticos como diclofenaco, ibuprofeno, indometacina ou naproxeno.
- Comprometimento da função da medula óssea (por exemplo, após tratamento com agentes citostáticos) ou doenças do sistema hematopoiético.
- Deficiência genética de glicose-6-fosfato-desidrogenase (risco de hemólise).
- Porfíria hepática aguda intermitente (risco de desencadear ataque de porfíria).
- Glaucoma.
- Hipertrofia da próstata com retenção urinária.
- Estenose mecânica do trato gastrointestinal.
- Íleo paralítico ou obstrutivo.
- Megacólon.
- Taquicardia.
- Miastenia gravis.
- No terceiro trimestre de gravidez.
- Amamentação

**O comprimido revestido de ESCOPEN COMPOSTO também é contraindicado em condições hereditárias raras de intolerância à galactose.**

No caso de condições hereditárias raras que possam levar a incompatibilidade com algum componente do produto (conforme item "Advertências e precauções"), o seu uso é contraindicado.

**ESCOPEM COMPOSTO é contraindicado no terceiro trimestre de gravidez.**

**ESCOPEM COMPOSTO está classificado na categoria D de risco na gravidez.**

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

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**Dores abdominais de causa desconhecida:** Caso a dor abdominal severa e de causa desconhecida persista ou piore, ou esteja associada a sintomas como febre, náusea, vômito, alteração da motilidade intestinal, aumento da sensibilidade abdominal, queda da pressão arterial, desmaio, ou presença de sangue nas fezes, é necessário realizar o diagnóstico apropriado para investigar a etiologia dos sintomas.

**Reações hematológicas (tais como agranulocitose e pancitopenia):** ESCOPEN COMPOSTO contém o derivado pirazolônico dipirona que pode provocar riscos raros de agranulocitose com risco à vida.

Em caso de sinais clínicos de reações hematológicas (tais como agranulocitose, anemia aplástica, trombocitopenia, ou pancitopenia) o tratamento com ESCOPEN COMPOSTO deve ser descontinuado imediatamente e o hemograma (inclusive contagens sanguíneas diferenciais) deve ser monitorado até que os valores retornem para os níveis normais. A descontinuação do tratamento não deve ser adiada até que os dados laboratoriais estejam disponíveis. Todos os pacientes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediatamente caso desenvolvam sinais e sintomas sugestivos de discrasias do sangue (como mal estar geral, infecção, febre persistente, hematomas, sangramento e palidez) durante o tratamento com ESCOPEN COMPOSTO.

Pacientes que demonstram reações imunológicas a ESCOPEN COMPOSTO, como agranulocitose, também estão sob alto risco de responder de forma similar a outras pirazonas e pirazolidinas.

**Reações anafiláticas/anafilactoides:** Ao escolher a via de administração, deve-se levar em consideração que a administração parenteral de ESCOPEN COMPOSTO apresenta o maior risco de reações anafiláticas ou anafilactoides.

O risco de reações anafilactoides potencialmente graves a ESCOPEN COMPOSTO é acentuadamente maior em pacientes com:

- Síndrome asmática induzida por analgésicos ou intolerância analgésica do tipo urticária-angioedema-Asma brônquica, especialmente na presença de rinosinusite e pólipos nasais.
- Urticária crônica.
- Intolerância a corantes (como tartrazina) e/ou conservantes (p.ex. benzoatos).
- Intolerância ao álcool (estes pacientes reagem mesmo a mínimas quantidades de bebidas alcoólicas com sintomas como espirros, lacrimejamento, e grave rubor facial. A intolerância ao álcool deste tipo pode ser uma indicação de uma síndrome de asma induzida por analgésico ainda não diagnosticada).

Em casos raros a dipirona pode causar choque anafilático com risco de vida.

A probabilidade de ocorrer choque anafilático é maior em pacientes suscetíveis. É necessário cautela quando ESCOPEN COMPOSTO for utilizado por pacientes com asma ou alergia atópica.

Antes da administração de ESCOPEN COMPOSTO, o paciente deve ser adequadamente interrogado quanto a conhecidos efeitos com o uso prévio desta associação. Em pacientes com alto risco de reações anafilactoides, ESCOPEN COMPOSTO só deve ser utilizado após consideração dos potenciais riscos em relação aos benefícios previstos. Se ESCOPEN COMPOSTO for administrado nestes casos, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado e ter recursos disponíveis em caso de emergência.

Pacientes que demonstram reação anafilática ou outras reações imunológicas a ESCOPEN COMPOSTO estão também sob alto risco de resposta similar com outras pirazonas, pirazolidinas e outros analgésicos não- narcóticos.

**Reações hipotensivas isoladas:** ESCOPEN COMPOSTO pode provocar reações de hipotensão. Estas reações podem ser dose-dependentes, e são mais prováveis com a administração parenteral do que enteral. O risco destas reações também aumenta no caso de:

- Injeção intravenosa excessivamente rápida com a associação de dipirona + butilbrometo de escopolamina.
- Pacientes com, hipotensão arterial prévia, depleção de volume ou desidratação, circulação instável ou insuficiência circulatória incipiente (como em pacientes com ataque cardíaco ou politraumatismo).
- Pacientes com febre elevada

Conseqüentemente, diagnóstico cuidadoso e estrito monitoramento são essenciais para estes pacientes. Medidas preventivas (p.ex. estabilização circulatória) podem ser necessárias para reduzir o risco de reações de hipotensão. ESCOPEN COMPOSTO demanda estrito monitoramento dos parâmetros hemodinâmicos quando usado para pacientes nos quais uma queda da pressão arterial deve ser evitada a qualquer custo, como casos com coronariopatia grave ou estenose importante de vasos que suprem o cérebro.

**Reações cutâneas graves:** Foram relatadas reações cutâneas graves, tais como síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica, em pacientes que fizeram uso de dipirona. Se os sinais ou sintomas dessas condições se desenvolverem (tais como rash cutâneo frequentemente progressivo com bolhas e danos das mucosas), o tratamento com ESCOPEN COMPOSTO deve ser descontinuado imediatamente e nunca mais ser reintroduzido.

Os pacientes devem ser alertados sobre os sinais e sintomas relacionados às reações cutâneas e monitorados de perto, principalmente nas primeiras semanas de tratamento.

**Sangramento gastrointestinal:** Foram relatados sangramentos gastrointestinais em pacientes tratados com dipirona. Muitos pacientes tinham recebido concomitantemente outros tratamentos (como AINEs – anti-inflamatórios não-esteroides) associados ao sangramento gastrointestinal, ou usaram uma dose excessiva de dipirona.

**Pressão intraocular:** Pode ocorrer aumento da pressão intraocular com a administração de agentes anticolinérgicos como o butilbrometo de escopolamina em pacientes com glaucoma de ângulo fechado não diagnosticado e, portanto, não tratado. Portanto, os pacientes devem recorrer imediatamente a um oftalmologista caso desenvolvam quadro de dor e hiperemia ocular com perda de visão após injeção da associação de dipirona + butilbrometo de escopolamina.

**Riscos associados com via de administração incorreta:** Na administração parenteral da associação de dipirona + butilbrometo de escopolamina, deve haver atenção com a técnica de injeção apropriada. O uso intra-arterial inadvertido pode causar necrose que potencialmente pode levar a amputação na área vascular distal.

**Riscos em populações especiais:** Em pacientes idosos ou com comprometimento da função renal ou hepática, ESCOPEN COMPOSTO só deve ser utilizado após consideração dos riscos/benefícios e precauções adequadas devem ser tomadas.

É necessário cautela em pacientes com fatores de risco cardíaco submetidos ao tratamento parenteral com associação de dipirona + butilbrometo de escopolamina. Em caso de taquicardia, estes pacientes devem ser monitorados até que a condição normal seja restabelecida.

**Advertências relacionadas a excipientes:**

ESCOPEN COMPOSTO comprimidos revestidos contém 75,1 mg de lactose por comprimido, resultando em 600,8 mg de lactose por dose diária máxima recomendada. Pacientes com condições hereditárias raras de intolerância à galactose, como galactosemia não devem usar este medicamento. Cada comprimido com 250 mg de dipirona contém 16,4 mg de sódio. Este medicamento contém 131,2 mg de sódio por dose máxima diária recomendada para adultos. Esta quantidade deve ser considerada em pacientes sob dieta de restrição de sódio.

### **Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas**

Não foram realizados estudos sobre efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas. Os pacientes devem ser instruídos que poderão ter efeitos indesejáveis como distúrbios da acomodação visual ou tontura durante tratamento parenteral com butilbrometo de escopolamina. Não é previsto que a dipirona, utilizada na dose recomendada, afete a concentração ou reações. Como precaução, pelo menos nos casos de doses mais elevadas, deve-se levar em conta a possibilidade de comprometimento das reações, e o paciente deve ser orientado a não dirigir, operar máquinas ou desempenhar atividades perigosas. Isto se aplica de forma particular à associação com uso de álcool.

### **Fertilidade, Gravidez e Lactação**

#### **- Gravidez:**

Não há dados adequados sobre o uso de ESCOPEN COMPOSTO na gravidez.

Estudos pré-clínicos com o uso de butilbrometo de escopolamina em ratos e coelhos não demonstraram efeitos embriotóxicos ou teratogênicos.

A dipirona atravessa a barreira placentária. Estudos em animais não apresentaram sinais que pudessem sugerir que a dipirona tem efeitos teratogênicos.

Como não existe experiência suficiente em seres humanos, ESCOPEN COMPOSTO não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre de gravidez; durante o segundo trimestre só deve ser utilizado se os benefícios previstos claramente compensarem os riscos.

Embora a dipirona seja apenas um leve inibidor da síntese de prostaglandinas, as possibilidades de fechamento prematuro do canal arterial (ductus arteriosus) e complicações perinatais como resultado de diminuição da agregação plaquetária na criança e na mãe não podem ser afastadas. Portanto, ESCOPEN COMPOSTO é contraindicado durante o terceiro trimestre de gravidez.

**ESCOPEN COMPOSTO está classificado na categoria D de risco na gravidez.**

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

#### **- Lactação:**

A segurança de butilbrometo de escopolamina durante a lactação não foi estabelecida. Entretanto, não foram relatados efeitos adversos para o neonato.

Os metabólitos da dipirona são excretados no leite materno. Nenhum metabólito do fármaco foi encontrado após 48 horas da administração. A amamentação deve ser evitada durante o uso de dipirona, e por pelo menos 48 horas após a última dose.

#### **- Fertilidade:**

Nenhum estudo sobre efeito na fertilidade humana foi conduzido até o momento.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Metotrexato: Administração concomitante com metotrexato pode aumentar a toxicidade sanguínea do metotrexato particularmente em pacientes idosos. Portanto, esta combinação deve ser evitada.

Clorpromazina: O uso concomitante de dipirona e clorpromazina pode causar hipotermia grave.

Ácido acetilsalicílico: Dipirona pode reduzir o efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico se administrado concomitantemente. Portanto, ESCOPEN COMPOSTO deve ser utilizado com cautela em pacientes que recebem baixas doses de ácido acetilsalicílico para cardioproteção.

Bupropiona: A dipirona pode reduzir os níveis de bupropiona no sangue. Portanto, é necessária cautela se dipirona e bupropiona forem utilizadas concomitantemente.

Ciclosporina: No caso de tratamento concomitante com ciclosporina, pode ocorrer diminuição nos níveis desta substância, e, por esta razão, devem ser monitorados.

Substâncias com efeitos anticolinérgicos: ESCOPEN COMPOSTO pode intensificar a ação anticolinérgica de medicamentos tais como antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos, anti-histamínicos, antipsicóticos, quinidina, amantadina, disopiramida e outros anticolinérgicos (por ex. tiotrópio, ipratrópio, compostos similares à atropina).

Antagonistas da dopamina: O uso concomitante de antagonistas da dopamina, como, por exemplo, metoclopramida, pode resultar numa diminuição da atividade de ambos os fármacos no trato gastrointestinal.

Substâncias beta-adrenérgicas: ESCOPEN COMPOSTO pode aumentar a ação taquicárdica dos agentes beta-adrenérgicos.

Álcool: Os efeitos do álcool e ESCOPEN COMPOSTO podem ser potencializados quando usados concomitantemente.

Interações adicionais com as pirazolonas: As pirazolonas também podem causar interações com anticoagulantes orais, captopril, lítio e triantereno. A eficácia de anti-hipertensivos e diuréticos pode ser afetada pelas pirazolonas. Não se sabe em que extensão a dipirona provoca estas interações.

Interferências com testes laboratoriais: Em pacientes diabéticos, os derivados pirazolônicos podem interferir nos ensaios enzimáticos de açúcar no sangue, quando realizados pelo método da glicose-oxidase.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

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

O prazo de validade de ESCOPEN COMPOSTO é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Características físicas e organolépticas: ESCOPEN COMPOSTO é apresentado na forma de comprimidos revestidos, circulares, biconvexos, de coloração branca a amarelada e isentos de material estranho.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

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

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

1 a 2 comprimidos revestidos de 10mg/250mg, 3 a 4 vezes ao dia. Os comprimidos devem ser administrados por via oral, ingeridos inteiros com água.

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

ESCOPEN COMPOSTO não deve ser usado por períodos prolongados ou em altas doses sem prescrição do médico ou do dentista.

### **Pacientes idosos**

A dose deve ser diminuída para pacientes idosos, uma vez que a eliminação dos metabólitos de dipirona pode estar comprometida.

### **Comprometimento das condições gerais e do clearance de creatinina**

A dose deve ser reduzida em pacientes com comprometimento da condição geral e do clearance de creatinina, uma vez que a eliminação dos metabólitos de dipirona pode estar comprometida.

### **Comprometimento das funções renal e hepática**

Como a taxa de eliminação é diminuída na presença de comprometimento da função renal e hepática, deve ser evitada a administração repetida de doses elevadas. Não há necessidade de diminuir a dose de

ESCOPEM COMPOSTO se a sua utilização for por um curto período. Não há experiência com o uso em longo prazo.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

- Reações comuns ( $>1/100$  e  $<1/10$ ): hipotensão, tontura, boca seca.
- Reações incomuns ( $>1/1.000$  e  $<1/100$ ): agranulocitose (incluindo casos fatais), leucopenia, erupção cutânea medicamentosa, reações cutâneas, distúrbios da acomodação visual, choque, rubor.
- Reações raras ( $>1/10.000$  e  $<1/1.000$ ): reação anafilática e reação anafilatoide principalmente após administração parenteral, asma em pacientes com síndrome de asma causada por analgésicos, erupção maculopapular.
- Reações muito raras ( $<1/10.000$ ): trombocitopenia, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, insuficiência renal aguda, anúria, nefrite intersticial, proteinúria, oligúria e insuficiência renal.
- Reações com frequência desconhecida: sepse incluindo casos fatais, choque anafilático incluindo casos fatais principalmente após administração parenteral, dispneia, hipersensibilidade, sudorese anormal, midríase, aumento da pressão intraocular, taquicardia, hemorragia gastrointestinal, retenção urinária, cromatúria, anemia aplástica, pancitopenia (incluindo casos fatais) e Síndrome de Kounis.

Agranulocitose e sepse subsequente, incluindo casos fatais; leucopenia, trombocitopenia, anemia aplástica e pancitopenia (incluindo casos fatais) são, presumivelmente reações imunológicas. Elas podem ocorrer mesmo que ESCOPEN COMPOSTO tenha sido administrado em outras ocasiões sem complicações. Há sinais que sugerem que o risco de agranulocitose pode estar elevado se ESCOPEN COMPOSTO for utilizado por mais de uma semana. A agranulocitose se manifesta na forma de febre, calafrios, dor orofaríngea, disfagia, estomatite, rinite, faringite, inflamação do trato genital e inflamação anal. Estes sinais podem ser mínimos em pacientes em uso de antibióticos. A linfadenopatia ou esplenomegalia pode ser leve ou ausente. A taxa de hemossedimentação pode estar acentuadamente aumentada; os granulócitos se encontram consideravelmente reduzidos ou totalmente ausentes. As contagens de hemoglobina, eritrócitos e plaquetas podem estar alteradas.

Em caso de deterioração imprevista do estado geral do paciente, se a febre não ceder ou reaparecer, ou se houver alterações dolorosas da mucosa oral, nasal e da garganta, recomenda-se enfaticamente que ESCOPEN COMPOSTO seja imediatamente suspenso e que seja consultado um médico mesmo que os resultados dos exames laboratoriais ainda não estejam disponíveis.

Reações mais leves (por exemplo, reações cutâneas e nas mucosas, como prurido, sensação de queimação, eritema, edema assim como dispneia e distúrbios gastrintestinais) podem levar a reações mais graves (por exemplo, urticária generalizada, angioedema grave com envolvimento da região laríngea, broncoespasmo grave, arritmia, diminuição da pressão arterial com eventual aumento inicial da pressão arterial). ESCOPEN COMPOSTO deve, portanto, ser imediatamente suspenso se ocorrerem reações cutâneas. Em caso de reações cutâneas graves, consultar imediatamente um médico.

Podem ocorrer reações anafiláticas durante ou imediatamente após a injeção da associação de dipirona + butilbrometo de escopolamina, porém estas também podem aparecer algumas horas após a injeção. Entretanto em geral as reações ocorrem na primeira hora após a administração. O tratamento apropriado deve ser iniciado logo que surgirem sinais/sintomas de anafilaxia.

Reações de hipotensão que ocorrem durante ou após o uso podem ser induzidas pela medicação, e não se comportam de forma relacionada com sinais de reações anafilatoídes e/ou anafiláticas. Estas reações podem levar a grave queda da pressão arterial. A injeção intravenosa rápida da associação de dipirona + butilbrometo de escopolamina aumenta o risco de reações de hipotensão.

Em caso de aumento da temperatura após injeção muito rápida, pode haver uma queda crítica e dose-dependente na pressão arterial sem qualquer outro sinal de intolerância à medicação.

A excreção de ácido rubazônico, um metabólito inativo da dipirona, pode produzir uma coloração avermelhada na urina, que desaparece com a descontinuação do tratamento.

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

## 10. SUPERDOSE

### Sintomas

#### **Butilbrometo de escopolamina**

Em casos de superdose podem ser observados efeitos anticolinérgicos.

#### **Dipirona**

Após superdose aguda foi observado, náusea, vômitos, dor abdominal, comprometimento da função renal/insuficiência renal aguda (como nefrite intersticial), retenção urinária, parada respiratória, lesão hepática e, em casos raros, sintomas do sistema nervoso central (tonturas, sonolência, coma, estado de agitação, convulsões, espasmos clônicos), queda da pressão arterial ou mesmo choque, taquicardia, retenção de sódio e água com edema pulmonar em cardiopatas.

Após doses muito altas, a eliminação de ácido rubazônico pode provocar alteração avermelhada na cor da urina.

### Tratamento

#### **Butilbrometo de escopolamina**

Se necessário, administrar medicamentos parassimpaticomiméticos. Deve-se procurar com urgência orientação de um oftalmologista no caso de glaucoma.

As complicações cardiovasculares devem ser tratadas segundo os princípios terapêuticos usuais. Em caso de paralisia respiratória, deve ser considerada intubação ou respiração artificial. Pode ser necessário cateterização vesical em caso de retenção urinária. Além disto, devem ser usadas, conforme necessárias, medidas adequadas de suporte.

#### **Dipirona**

Não se conhece qualquer antídoto específico para dipirona. Se a administração de dipirona foi recente, podem ser administradas medidas que reduzem a absorção (como carvão ativado) com intuito de limitar a absorção pelo organismo. O principal metabólito (4-MAA) pode ser eliminado por hemodiálise, hemofiltração, hemoperfusão ou filtração plasmática.

O tratamento da intoxicação e prevenção de complicações graves pode necessitar de monitoramento e tratamento intensivo generalizado e específico.

#### **Medidas agudas em caso de intolerância grave ao medicamento (choque):**

Aos primeiros sinais (como reações cutâneas de urticária e rubor, inquietação, cefaleia, sudorese profusa, náusea), cessar imediatamente a administração. Deixar a agulha na veia ou estabelecer um acesso venoso. Além das medidas usuais de emergência como inclinar a cabeça e a parte superior do corpo para trás, mantendo as vias aéreas livres e administrando oxigênio, pode também ser necessário administrar simpaticomiméticos, expansores de volume ou glicocorticoides.

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

**DIZERES LEGAIS**

M.S. 1.4107.0027

Farm. Resp.: Fabiana Costa Firmino - CRF/MG-19.764

Pharlab Indústria Farmacêutica S.A.  
Rua São Francisco, 1300 - Américo Silva  
CEP 35590-000 - Lagoa da Prata - MG  
CNPJ 02.501.297/0001-02  
Indústria Brasileira

SAC: 0800 0373322

[www.pharlab.com.br](http://www.pharlab.com.br)

**SIGA CORRETAMENTE O MODO DE USAR, NÃO DESAPARECENDO OS SINTOMAS  
PROCURE ORIENTAÇÃO MÉDICA.**



**Escopen composto**

**HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA**

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados	Versões	Apresentações relacionadas
Gerado no momento do peticionamento	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29/11/2017	Não se aplica	Bula VP 3 - Quando não devo usar este medicamento?  Bula VPS 4 - Contraindicações.	VP / VPS	Comprimidos revestidos de 10mg + 250mg
1746119/17-7	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	18/08/2017	18/08/2017	Dizeres Legais	VP / VPS	Comprimidos revestidos de 10mg + 250mg
0540007/15-4	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	18/06/2015	18/06/2015	Bula VP Identificação do medicamento e Composição; 3. Quando não devo usar este medicamento?; 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?; 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?  Bula VPS Identificação do medicamento e Composição; 4. Contraindicações, 5. Advertências e precauções, 6. Interações medicamentosas; 7. Cuidados de armazenamento do medicamento; 9. Reações adversas.	VP / VPS	Comprimidos revestidos de 10mg + 250mg

<b>Número do expediente</b>	<b>Nome do assunto</b>	<b>Data da notificação/petição</b>	<b>Data de aprovação da petição</b>	<b>Itens alterados</b>	<b>Versões</b>	<b>Apresentações relacionadas</b>
1033593/14-5	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/11/2014	17/11/2014	Bula VP 3 - Quando não devo usar este medicamento?  Bula VPS 4 - Contraindicações.	VP / VPS	Comprimidos revestidos de 10mg + 250mg
1071659/13-9	SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	20/12/2013	20/12/2013	Notificação da versão inicial de texto de bula contemplando os itens mencionados na RDC 47/2009, de acordo com a bula padrão submetida em 17/09/2013.	VP / VPS	Comprimidos revestidos de 10mg + 250mg

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

## Detalhe do Produto: ESCOPEN COMPOSTO

<b>Nome da Empresa Detentora do Registro</b>	PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A.	<b>CNPJ</b>	02.501.297/0001-02	<b>Autorização</b>	1.04.107-5
<b>Processo</b>	25000.032729/9915	<b>Categoria Regulatória</b>	Similar	<b>Data do registro</b>	19/07/2000
<b>Nome Comercial</b>	ESCOPEN COMPOSTO	<b>Registro</b>	141070027	<b>Vencimento do registro</b>	07/2025
<b>Princípio Ativo</b>	BUTIL BROMETO DE ESCOPOLAMINA, dipirona monoidratada	<b>Medicamento de referência</b>	-		
<b>Classe Terapêutica</b>	ANTIESPASMÓDICOS	<b>ATC</b>		<b>ANTIESPASMÓDICOS</b>	
<b>Parecer Público</b>	-	<b>Bula Paciente</b>		<b>Bula Profissional</b>	

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	10MG + 250MG COMP REV CT BL AL PLAS INC X 20 <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">ATIVA</span>	1410700270017	COMPRIMIDO REVESTIDO	25/04/2001	24 meses

**Princípio Ativo** BUTIL BROMETO DE ESCOPOLAMINA dipirona monoidratada

**Complemento Diferencial da Apresentação** -

**Embalagem**

- Primária - BLISTER DE ALUMÍNIO/PLÁSTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ( )

**Local de Fabricação**

- **Fabricante:** PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A.
- CNPJ:** - 02.501.297/0001-02
- Endereço:** LAGOA DA PRATA - MG - BRASIL
- Etapa de Fabricação:**

**Via de Administração** ORAL

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

**Restrição de prescrição** Venda sem Prescrição Médica

**Destinação** Comercial

**Tarja** -

**Apresentação fracionada** Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	10MG + 250MG COMP REV CT BL AL PLAS INC X 250 <b>ATIVA</b>	1410700270025	COMPRIMIDO REVESTIDO	25/04/2001	24 meses

**Princípio Ativo** BUTIL BROMETO DE ESCOPOLAMINA  
dipirona monoidratada

**Complemento Diferencial da Apresentação** -

**Embalagem**

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

**Local de Fabricação**

- **Fabricante:** PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A.  
**CNPJ:** - 02.501.297/0001-02  
**Endereço:** LAGOA DA PRATA - MG - BRASIL  
**Etapa de Fabricação:**

**Via de Administração** ORAL

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

**Restrição de prescrição** Venda sem Prescrição Médica

**Destinação** Comercial

**Tarja** -

**Apresentação fracionada** Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	20 MG + 2500 MG SOL INJ CT 6 AMP VD AMB X 5 ML <b>CANCELADA OU CADUCA</b>	1410700270033	SOLUÇÃO INJETAVEL	25/04/2001	12 meses
<b>Princípio Ativo</b>	DIPIRONA BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	ESCOPIEN				
<b>Embalagem</b>	-				
<b>Local de Fabricação</b>	-				
<b>Via de Administração</b>	INTRAMUSCULAR/INTRAVENOSO				
<b>Conservação</b>	-				
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica				
<b>Destinação</b>	Comercial				
<b>Tarja</b>	-				
<b>Apresentação fracionada</b>	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	20 MG + 2500 MG SOL INJ CT 50 AMP VD AMB X 5 ML <b>CANCELADA OU CADUCA</b>	1410700270041	SOLUÇÃO INJETAVEL	25/04/2001	12 meses
<b>Princípio Ativo</b>	DIPIRONA BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	ESCOPIEN				
<b>Embalagem</b>	-				

<b>Local de Fabricação</b>	-
<b>Via de Administração</b>	INTRAMUSCULAR/INTRAVENOSO
<b>Conservação</b>	-
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica
<b>Destinação</b>	Comercial
<b>Tarja</b>	-
<b>Apresentação fracionada</b>	Não



HYPOFARMA

HYPOCINA® COMPOSTA

butilbrometo de escopolamina + dipirona

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

Solução Injetável  
4mg/mL + 500mg/mL

002035

# Hypocina® Composta

butilbrometo de escopolamina + dipirona



## APRESENTAÇÃO

Solução injetável de 4mg/mL + 500mg/mL: embalagem com 50 ampolas de 5mL.

## USO INTRAMUSCULAR E INTRAVENOSO

### USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável contém 4 mg de butilbrometo de escopolamina, correspondentes a 2,75 mg de escopolamina e 500 mg de dipirona monoidratada, correspondentes a 443,02 mg de dipirona.

Excipientes: bissulfito de sódio, edetato dissódico, ácido láctico e água para injetáveis.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Hypocina® Composta é indicada para o tratamento sintomático de estados espástico-dolorosos e cólicas do trato gastrointestinal, das vias biliares, do trato geniturinário e do aparelho genital feminino (dismenorreia).

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A avaliação de eficácia analgésica de vários esquemas terapêuticos com duração de quatro dias, em pacientes com dor causada por espasmos (quadros dolorosos, mais ou menos contínuos, de gravidade intermediária provocada por espasmos da musculatura lisa do trato gastrointestinal, biliar ou renal), incluiu o uso oral de butilbrometo de escopolamina + dipirona e obteve os seguintes resultados: alívio da dor em 81,5% dos pacientes (total de 76) tratados com butilbrometo de escopolamina + dipirona contra 9,3% no grupo placebo (total de 151).

*Gregório M, Damiani S, Gatta G Antalgic properties of proxazole. Double blind study in visceral algoplasic conditions Panmin Med 1969; 11: 436-440.*

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinâmica

Hypocina® Composta é uma associação medicamentosa para uso injetável, composta de um antiespasmódico butilbrometo de escopolamina e um analgésico, dipirona.

O butilbrometo de escopolamina exerce um efeito espasmolítico na musculatura lisa do trato gastrointestinal, das vias biliares e geniturinárias. Como um derivado de amônia quaternária o butilbrometo de escopolamina não atravessa o sistema nervoso central. Portanto não ocorrem efeitos colaterais sobre o sistema nervoso central. A ação anticolinérgica periférica resulta de uma ação bloqueadora ganglionar na parede visceral e de sua atividade antimuscarínica.

A dipirona apresenta importantes propriedades analgésicas, antipiréticas, espasmolíticas e antiflogísticas.

## **Farmacocinética**

### **butilbrometo de escopolamina**

#### **Distribuição:**

Após administração intravenosa, a substância é rapidamente depurada do plasma durante os primeiros 10 minutos, com uma meia-vida de 2-3 minutos. O volume de distribuição ( $V_{ss}$ ) é de 128 L. Após administração oral e intravenosa, o butilbrometo de escopolamina se concentra nos tecidos do trato gastrointestinal, fígado e rins.

Apesar de níveis sanguíneos brevemente mensuráveis e extremamente baixos, o butilbrometo de escopolamina permanece disponível no local de ação por causa de sua alta afinidade pelos tecidos. A autorradiografia confirma que o butilbrometo de escopolamina não ultrapassa a barreira hematoencefálica. O butilbrometo de escopolamina tem baixa ligação às proteínas plasmáticas.

#### **Metabolismo e eliminação**

A depuração total média após administração intravenosa é de cerca de 1,2 L/min, cerca de metade dela por via renal. A meia-vida terminal de eliminação é de cerca de 5 horas.

### **Dipirona**

#### **Distribuição:**

Nenhum dos metabólitos é extensivamente ligado a proteínas plasmáticas. A ligação às proteínas plasmáticas de 4-MAA é de 58%. A dipirona pode cruzar a barreira placentária. Os metabólitos são excretados no leite materno de lactantes.

#### **Metabolismo:**

O principal metabólito da dipirona, 4-MAA, é ainda metabolizado no fígado por oxidação e demetilação que são seguidas por acetilação para 4-formilaminoantipirina (4-FAA), 4-aminoantipirina (4-AA) e 4-acetilaminoantipirina (4-AcAA). O efeito clínico da dipirona pode ser atribuído principalmente ao principal metabólito 4-MAA e, em alguma extensão, a 4-AA. Os metabólitos 4-FAA e 4-AcAA parecem ser farmacologicamente inativos.

#### **Eliminação:**

No homem sadio, após administração oral e intravenosa, mais de 90% da dose é excretada na urina dentro de 7 dias. A meia-vida de eliminação de dipirona radiomarcada é de cerca de 10 horas.

Para 4-MAA, a meia-vida de eliminação após dose oral única é de 2,7 horas, e para os demais metabólitos a meia-vida de eliminação é de 3,7 a 11,2 horas.

As crianças eliminam os metabólitos mais rapidamente que adultos.

Em voluntários idosos saudáveis, a meia-vida de eliminação de 4-MAA foi significativamente mais longa e a depuração total de 4-MAA foi significativamente mais baixa que em indivíduos jovens.

Em pacientes com insuficiência hepática, a meia-vida de eliminação de 4-MAA e 4-FAA aumenta cerca de 3 vezes. Em pacientes com insuficiência renal, a eliminação de certos metabólitos (4-AcAA, 4-FAA) está reduzida. Assim, a administração de altas doses deve ser evitada em pacientes com comprometimento hepático e renal.

## Geral

Todos os metabólitos da dipirona mostram farmacocinética não-linear. A relevância clínica deste fenômeno não é conhecida. Durante o tratamento em curto prazo, o acúmulo de metabólitos é de menor importância.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hypocina® Composta é contraindicada nos casos de:

- Pacientes que demonstraram hipersensibilidade prévia a pirazonas ou pirazolidinas (como dipirona, isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona, fenilbutazona) ou ao butilbrometo de escopolamina, ou a qualquer outro componente do produto. Isto inclui pacientes que desenvolveram agranulocitose, por exemplo, após o uso destas substâncias.
- Pacientes com conhecida síndrome de asma induzida por analgésico, ou conhecida intolerância analgésica do tipo urticária-angioedema, isto é, pacientes que desenvolveram broncoespasmo ou outras reações anafilactoides em resposta a salicilatos, paracetamol ou outros analgésicos não-narcóticos como diclofenaco, ibuprofeno, indometacina ou naproxeno.
- Comprometimento da função da medula óssea (por exemplo, após tratamento com agentes citostáticos) ou doenças do sistema hematopoiético.
- Deficiência genética de glicose-6-fosfato-desidrogenase (risco de hemólise).
- Porfíria hepática aguda intermitente (risco de desencadear ataque de porfíria).
- Glaucoma.
- Hipertrofia da próstata com retenção urinária.
- Estenose mecânica do trato gastrointestinal.
- Íleo paralítico ou obstrutivo.
- Megacólon.
- Taquicardia.
- Miastenia gravis
- No terceiro trimestre de gravidez.
- Amamentação

No caso de condições hereditárias raras que possam levar a incompatibilidade com algum componente do produto (conforme item “Advertências e precauções”), o seu uso é contraindicado.

**Hypocina® Composta é contraindicada no terceiro trimestre de gravidez.**

**Hypocina® Composta está classificada na categoria D de risco na gravidez.**

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

Além disto, Hypocina® Composta solução injetável é contraindicada em:

- Pacientes com hipotensão arterial ou condição circulatória instável.
- Pacientes em tratamento com injeção intramuscular de medicamentos anticoagulantes, pois pode ocorrer hematoma intramuscular. Nestes pacientes, pode ser utilizada a via intravenosa.

**Hypocina® Composta injetável é contraindicada para uso por via subcutânea ou intra-arterial.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hypocina<sup>®</sup> Composta solução injetável somente deverá ser utilizado por via parenteral nos casos de espasmos dolorosos muito intensos como, por exemplo, cólicas biliares ou renais, enquanto as apresentações para uso oral podem ser utilizadas para dores moderadas a intensas.

### Dores abdominais de causa desconhecida

Caso a dor abdominal severa e de causa desconhecida persista ou piore, ou esteja associada a sintomas como febre, náusea, vômito, alteração da motilidade intestinal, aumento da sensibilidade abdominal, queda da pressão arterial, desmaio, ou presença de sangue nas fezes, é necessário realizar o diagnóstico apropriado para investigar a etiologia dos sintomas.

### Reações hematológicas (tais como agranulocitose e pancitopenia)

Hypocina<sup>®</sup> Composta contém o derivado pirazolônico dipirona que pode provocar riscos raros de agranulocitose com risco à vida.

Em caso de sinais clínicos de reações hematológicas (tais como agranulocitose, anemia aplástica, trombocitopenia, ou pancitopenia) o tratamento com Hypocina<sup>®</sup> Composta deve ser descontinuado imediatamente e o hemograma (inclusive contagens sanguíneas diferenciais) deve ser monitorado até que os valores retornem para os níveis normais. A descontinuação do tratamento não deve ser adiada até que os dados laboratoriais estejam disponíveis. Todos os pacientes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediatamente caso desenvolvam sinais e sintomas sugestivos de discrasias do sangue (como mal estar geral, infecção, febre persistente, hematomas, sangramento e palidez) durante o tratamento com Hypocina<sup>®</sup> Composta.

Pacientes que demonstram reações imunológicas a Hypocina<sup>®</sup> Composta, como agranulocitose, também estão sob alto risco de responder de forma similar a outras pirazonas e pirazolidinas.

### Reações anafiláticas/anafilactoides

Ao escolher a via de administração, deve-se levar em consideração que a administração parenteral de Hypocina<sup>®</sup> Composta apresenta o maior risco de reações anafiláticas ou anafilactoides.

O risco de reações anafilactoides potencialmente graves a Hypocina<sup>®</sup> Composta é acentuadamente maior em pacientes com:

- Síndrome asmática induzida por analgésicos ou intolerância analgésica do tipo urticária-angioedema-Asma brônquica, especialmente na presença de rinossinosite e pólipos nasais.
- Urticária crônica.
- Intolerância a corantes (como tartrazina) e/ou conservantes (p.ex. benzoatos).
- Intolerância ao álcool. Estes pacientes reagem mesmo a mínimas quantidades de bebidas alcoólicas com sintomas como espirros, lacrimejamento, e grave rubor facial. A intolerância ao álcool deste tipo pode ser uma indicação de uma síndrome de asma induzida por analgésico ainda não diagnosticada.

Em casos raros a dipirona pode causar choque anafilático com risco de vida.

A probabilidade de ocorrer choque anafilático é maior em pacientes suscetíveis. É necessário cautela quando Hypocina<sup>®</sup> Composta for utilizada por pacientes com asma ou alergia atópica.

Antes da administração de Hypocina<sup>®</sup> Composta, o paciente deve ser adequadamente interrogado quanto a conhecidos efeitos com o uso prévio desta associação. Em pacientes com alto risco de reações anafilactoides, Hypocina<sup>®</sup> Composta só deve ser utilizada após consideração dos potenciais riscos em relação aos benefícios previstos. Se Hypocina<sup>®</sup> Composta for administrado nestes casos, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado e ter recursos disponíveis em caso de emergência.

Pacientes que demonstram reação anafilática ou outras reações imunológicas a Hypocina® Composta estão também sob alto risco de resposta similar com outras pirazolonas, pirazolidinas e outros analgésicos não-narcóticos.

#### Reações hipotensivas isoladas

Hypocina® Composta pode provocar reações de hipotensão. Estas reações podem ser dose-dependentes, e são mais prováveis com a administração parenteral do que enteral. O risco destas reações também aumenta no caso de:

- Injeção intravenosa excessivamente rápida.
- Pacientes com hipotensão arterial prévia, depleção de volume ou desidratação, circulação instável ou insuficiência circulatória incipiente (como em pacientes com ataque cardíaco ou politraumatismo).
- Pacientes com febre elevada

Consequentemente, diagnóstico cuidadoso e estrito monitoramento são essenciais para estes pacientes. Medidas preventivas (p.ex. estabilização circulatória) podem ser necessárias para reduzir o risco de reações de hipotensão. Hypocina® Composta demanda estrito monitoramento dos parâmetros hemodinâmicos quando usado para pacientes nos quais uma queda da pressão arterial deve ser evitada a qualquer custo, como casos com coronariopatia grave ou estenose importante de vasos que suprem o cérebro.

#### Reações cutâneas graves

Foram relatadas reações cutâneas graves, tais como síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica, em pacientes que fizeram uso de dipirona. Se os sinais ou sintomas dessas condições se desenvolverem (tais como rash cutâneo frequentemente progressivo com bolhas e danos das mucosas), o tratamento com Hypocina® Composta deve ser descontinuado imediatamente e nunca mais ser reintroduzido.

Os pacientes devem ser alertados sobre os sinais e sintomas relacionados às reações cutâneas e monitorados de perto, principalmente nas primeiras semanas de tratamento.

#### Sangramento gastrointestinal

Foram relatados sangramentos gastrointestinais em pacientes tratados com dipirona. Muitos pacientes tinham recebido concomitantemente outros tratamentos (como AINEs – anti-inflamatórios não-esteroides) associados ao sangramento gastrointestinal, ou usaram uma dose excessiva de dipirona.

#### Pressão intraocular

Pode ocorrer aumento da pressão intraocular com a administração de agentes anticolinérgicos como o butilbrometo de escopolamina em pacientes com glaucoma de ângulo fechado não diagnosticado e, portanto, não tratado. Portanto, os pacientes devem recorrer imediatamente a um oftalmologista caso desenvolvam quadro de dor e hiperemia ocular com perda de visão após injeção de Hypocina® Composta.

#### Riscos associados com via de administração incorreta

Na administração parenteral, deve haver atenção com a técnica de injeção apropriada. O uso intra-arterial inadvertido pode causar necrose que potencialmente pode levar a amputação na área vascular distal.

#### Riscos em populações especiais

Em pacientes idosos ou com comprometimento da função renal ou hepática, Hypocina® Composta só deve ser utilizado após consideração dos riscos/benefícios e precauções adequadas devem ser tomadas.

A administração parenteral de Hypocina® Composta pode causar taquicardia, hipotensão e anafilaxia, portanto, use com precaução em pacientes com doenças cardíacas como insuficiência cardíaca, doença

cardíaca coronária, arritmia cardíaca ou hipertensão arterial e cirurgia cardíaca. Recomenda-se o monitoramento destes pacientes.

#### Advertências relacionadas a excipientes

Hypocina® Composta solução injetável contém 163,77 mg de sódio por ampola de 5 ml (sendo 32,75 mg em 1ml). Este medicamento contém 491,3 mg de sódio por dose diária máxima recomenda em adultos. Esta quantidade deve ser considerada em pacientes sob dieta de restrição de sódio.

#### **Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas**

Não foram realizados estudos sobre efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas. Os pacientes devem ser instruídos que poderão ter efeitos indesejáveis como distúrbios da acomodação visual ou tontura durante tratamento parenteral com butilbrometo de escopolamina. Não é previsto que a dipirona, utilizada na dose recomendada, afete a concentração ou reações. Como precaução, pelo menos nos casos de doses mais elevadas, deve-se levar em conta a possibilidade de comprometimento das reações, e o paciente deve ser orientado a não dirigir, operar máquinas ou desempenhar atividades perigosas. Isto se aplica de forma particular à associação com uso de álcool.

#### **Fertilidade, Gravidez e Lactação**

##### **- Gravidez:**

Não há dados adequados sobre o uso de Hypocina® Composta na gravidez.

Estudos pré-clínicos com o uso de butilbrometo de escopolamina em ratos e coelhos não demonstraram efeitos embriotóxicos ou teratogênicos.

A dipirona atravessa a barreira placentária. Estudos em animais não apresentaram sinais que pudessem sugerir que a dipirona tem efeitos teratogênicos.

Como não existe experiência suficiente em seres humanos, Hypocina® Composta não deve ser utilizada durante o primeiro trimestre de gravidez; durante o segundo trimestre só deve ser utilizado se os benefícios previstos claramente compensarem os riscos.

Embora a dipirona seja apenas um leve inibidor da síntese de prostaglandinas, as possibilidades de fechamento prematuro do canal arterial (ductus arteriosus) e complicações perinatais como resultado de diminuição da agregação plaquetária na criança e na mãe não podem ser afastadas. Portanto, Hypocina® Composta é contraindicada durante o terceiro trimestre de gravidez.

**Hypocina® Composta está classificada na categoria D de risco na gravidez.**

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

##### **- Lactação:**

A segurança de butilbrometo de escopolamina durante a lactação não foi estabelecida. Entretanto, não foram relatados efeitos adversos para o neonato.

Os metabólitos da dipirona são excretados no leite materno. Nenhum metabólito do fármaco foi encontrado após 48 horas da administração. A amamentação deve ser evitada durante o uso de dipirona, e por pelo menos 48 horas após a última dose.

##### **- Fertilidade:**

Nenhum estudo sobre efeito na fertilidade humana foi conduzido até o momento.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Metotrexato: Administração concomitante com metotrexato pode aumentar a toxicidade sanguínea do metotrexato particularmente em pacientes idosos. Portanto, esta combinação deve ser evitada.

Clorpromazina: O uso concomitante de dipirona e clorpromazina pode causar hipotermia grave.

Ácido acetilsalicílico: Dipirona pode reduzir o efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico se administrado concomitantemente. Portanto, Hypocina<sup>®</sup> Composta deve ser utilizado com cautela em pacientes que recebem baixas doses de ácido acetilsalicílico para cardioproteção.

Bupropiona: A dipirona pode reduzir os níveis de bupropiona no sangue. Portanto, é necessário cautela se dipirona e bupropiona forem utilizadas concomitantemente.

Ciclosporina: No caso de tratamento concomitante com ciclosporina, pode ocorrer diminuição nos níveis desta substância, e, por esta razão, devem ser monitorados.

Substâncias com efeitos anticolinérgicos: Hypocina<sup>®</sup> Composta pode intensificar a ação anticolinérgica de medicamentos tais como antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos, anti-histamínicos, antipsicóticos, quinidina, amantadina, disopiramida e outros anticolinérgicos (por ex. tiotrópio, ipratrópio, compostos similares à atropina).

Antagonistas da dopamina: O uso concomitante de antagonistas da dopamina, como, por exemplo, metoclopramida, pode resultar numa diminuição da atividade de ambos os fármacos no trato gastrointestinal.

Substâncias beta-adrenérgicos: Hypocina<sup>®</sup> Composta pode aumentar a ação taquicárdica dos agentes beta-adrenérgicos.

Álcool: Os efeitos do álcool e Hypocina<sup>®</sup> Composta podem ser potencializados quando usados concomitantemente.

Interações adicionais com as pirazonas: As pirazonas também podem causar interações com anticoagulantes orais, captopril, lítio e triantereno. A eficácia de anti-hipertensivos e diuréticos pode ser afetada pelas pirazonas. Não se sabe em que extensão a dipirona provoca estas interações.

Interferências com testes laboratoriais: Em pacientes diabéticos, os derivados pirazolônicos podem interferir nos ensaios enzimáticos de açúcar no sangue, quando realizados pelo método da glicose-oxidase.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C) e proteja da luz.

O prazo de validade da solução injetável é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

A solução injetável é límpida e amarelada.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Hypocina<sup>®</sup> Composta só deve ser administrado por via parenteral por injeção intravenosa lenta, cujo tempo da aplicação deve ser de, no mínimo, 5 minutos. O paciente deve permanecer em posição supina.

Hypocina<sup>®</sup> Composta pode ser injetada por via intramuscular profunda, mas nunca por via subcutânea. O

uso intra-arterial inadvertido pode provocar necrose da área vascular distal. A solução deve ser aquecida à temperatura do corpo antes da injeção.

#### **Precaução**

Hypocina<sup>®</sup> Composta só deve ser injetado por via intravenosa ou intramuscular. O uso intra-arterial inadvertido pode provocar necrose da área vascular distal.

Para injeção intramuscular as seguintes técnicas devem ser cuidadosamente observadas:

Local de injeção: Apenas no quadrante súpero-lateral (externo) das nádegas  
Direção: Direcionada sagitalmente para a crista ilíaca.  
Profundidade: Uso de agulha suficientemente longa para assegurar que a injeção atinja os músculos.

Por causa de possíveis incompatibilidades Hypocina<sup>®</sup> Composta não deve ser misturado com outras medicações na mesma seringa.

Em adultos aplicar 1 ampola de 5 mL, até 2 - 3 vezes ao dia, com intervalo de 6 a 8 horas.

Cada mL da solução injetável contém 4 mg de butilbrometo de escopolamina e 500 mg de dipirona.

Devem estar presentes para a administração parenteral equipamentos adequados para tratamento em casos raros de choque.

A causa mais comum de queda crítica na pressão arterial e choque é a injeção muito rápida. Portanto a injeção intravenosa deve ser administrada **lentamente** (não mais do que 1 mL por minuto) com o paciente em posição supina. A pressão arterial, frequência cardíaca e respiratória devem ser monitoradas. Assumindo que uma queda não-alérgica da pressão arterial é dose-dependente, a indicação de doses superiores a 1 g de dipirona deve ser considerada de forma particularmente cuidadosa.

Hypocina<sup>®</sup> Composta solução injetável pode ser misturada ou diluído em solução de glicose a 5%, solução salina a 0,9% ou solução de Ringer lactato. Como este tipo de mistura só permanece estável por um curto período, a solução deve ser administrada imediatamente.

#### **Geral**

Hypocina<sup>®</sup> Composta não deve ser usada por períodos prolongados ou em altas doses sem prescrição do médico ou do dentista.

#### **Pacientes idosos**

A dose deve ser diminuída para pacientes idosos, uma vez que a eliminação dos metabólitos de dipirona pode estar comprometida.

#### **Comprometimento das condições gerais e do clearance de creatinina**

A dose deve ser reduzida em pacientes com comprometimento da condição geral e do clearance de creatinina, uma vez que a eliminação dos metabólitos de dipirona pode estar comprometida.

#### **Comprometimento das funções renal e hepática**

Como a taxa de eliminação é diminuída na presença de comprometimento da função renal e hepática, deve ser evitada a administração repetida de doses elevadas. Não há necessidade de diminuir a dose de

Hypocina<sup>®</sup> Composta se a sua utilização for por um curto período. Não há experiência com o uso em longo prazo.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

- Reações comuns (>1/100 e < 1/10): hipotensão, tontura, boca seca.
- Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): agranulocitose (incluindo casos fatais), leucopenia, erupção cutânea medicamentosa, erupção medicamentosa fixa, reações cutâneas, distúrbios da acomodação visual, choque, dor no local de injeção\*, rubor.
- Reações raras (>1/10.000 e < 1/1.000): reação anafilática e reação anafilatóide principalmente após administração parenteral, asma em pacientes com síndrome de asma causada por analgésicos, erupção maculopapular.
- Reações muito raras (<1/10.000): trombocitopenia, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, flebite\*, insuficiência renal aguda, anúria, nefrite intersticial, proteinúria, oligúria e insuficiência renal.
- Reações com frequência desconhecida: sepse incluindo casos fatais, choque anafilático incluindo casos fatais principalmente após administração parenteral, dispneia, hipersensibilidade, sudorese anormal, midríase, aumento da pressão intraocular, taquicardia, reações no local da injeção\*, hemorragia gastrointestinal, retenção urinária, cromatúria, anemia aplástica, pancitopenia (incluindo casos fatais) e Síndrome de Kounis.

\*apenas para Hypocina<sup>®</sup> Composta injetável.

Agranulocitose e sepse subsequente, incluindo casos fatais; leucopenia, trombocitopenia, anemia aplástica e pancitopenia (incluindo casos fatais) são, presumivelmente reações imunológicas. Elas podem ocorrer mesmo que Hypocina<sup>®</sup> Composta tenha sido administrado em outras ocasiões sem complicações. Há sinais que sugerem que o risco de agranulocitose pode estar elevado se Hypocina<sup>®</sup> Composta for utilizado por mais de uma semana. A agranulocitose se manifesta na forma de febre, calafrios, dor orofaríngea, disfagia, estomatite, rinite, faringite, inflamação do trato genital e inflamação anal. Estes sinais podem ser mínimos em pacientes em uso de antibióticos. A linfadenopatia ou esplenomegalia pode ser leve ou ausente. A taxa de hemossedimentação pode estar acentuadamente aumentada; os granulócitos se encontram consideravelmente reduzidos ou totalmente ausentes. As contagens de hemoglobina, eritrócitos e plaquetas podem estar alteradas.

Em caso de deterioração imprevista do estado geral do paciente, se a febre não ceder ou reaparecer, ou se houver alterações dolorosas da mucosa oral, nasal e da garganta, recomenda-se enfaticamente que Hypocina<sup>®</sup> Composta seja imediatamente suspensa e que seja consultado um médico mesmo que os resultados dos exames laboratoriais ainda não estejam disponíveis.

Reações mais leves (por exemplo, reações cutâneas e nas mucosas, como prurido, sensação de queimação, eritema, edema assim como dispneia e distúrbios gastrointestinais) podem levar a reações mais graves (por exemplo, urticária generalizada, angioedema grave com envolvimento da região laringea, broncoespasmo grave, arritmia, diminuição da pressão arterial com eventual aumento inicial da pressão arterial). Hypocina<sup>®</sup> Composta deve, portanto, ser imediatamente suspensa se ocorrerem reações cutâneas. Em caso de reações cutâneas graves, consultar imediatamente um médico.

Podem ocorrer reações anafiláticas durante ou imediatamente após a injeção, porém estas também podem aparecer algumas horas após a injeção. Entretanto em geral as reações ocorrem na primeira hora após a administração. O tratamento apropriado deve ser iniciado logo que surgirem sinais/sintomas de anafilaxia.

Reações de hipotensão que ocorrem durante ou após o uso podem ser induzidas pela medicação, e não se comportam de forma relacionada com sinais de reações anafilactoides e/ou anafiláticas. Estas reações podem levar a grave queda da pressão arterial. A injeção intravenosa rápida aumenta o risco de reações de hipotensão.

Em caso de aumento da temperatura após injeção muito rápida, pode haver uma queda crítica e dose-dependente na pressão arterial sem qualquer outro sinal de intolerância à medicação.

A excreção de ácido rubazônico, um metabólito inativo da dipirona, pode produzir uma coloração avermelhada na urina, que desaparece com a descontinuação do tratamento.

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

## **10. SUPERDOSE**

### **Sintomas**

#### **butilbrometo de escopolamina**

Em casos de superdose podem ser observados efeitos anticolinérgicos.

#### **Dipirona**

Após superdose aguda foi observado, náusea, vômitos, dor abdominal, comprometimento da função renal/insuficiência renal aguda (como nefrite intersticial), retenção urinária, parada respiratória, lesão hepática e, em casos raros, sintomas do sistema nervoso central (tonturas, sonolência, coma, estado de agitação, convulsões, espasmos clônicos), queda da pressão arterial ou mesmo choque, taquicardia, retenção de sódio e água com edema pulmonar em cardiopatas.

Após doses muito altas, a eliminação de ácido rubazônico pode provocar alteração avermelhada na cor da urina.

### **Tratamento**

#### **butilbrometo de escopolamina**

Se necessário, administrar medicamentos parassimpaticomiméticos. Deve-se procurar com urgência orientação de um oftalmologista no caso de glaucoma.

As complicações cardiovasculares devem ser tratadas segundo os princípios terapêuticos usuais. Em caso de paralisia respiratória, deve ser considerada intubação ou respiração artificial. Pode ser necessário cateterização vesical em caso de retenção urinária. Além disto, devem ser usadas, conforme necessárias, medidas adequadas de suporte.

#### **Dipirona**

Não se conhece qualquer antídoto específico para dipirona. Se a administração de dipirona foi recente, podem ser administradas medidas que reduzem a absorção (como carvão ativado) com intuito de

limitar a absorção pelo organismo. O principal metabólito (4-MAA) pode ser eliminado por hemodiálise, hemofiltração, hemoperfusão ou filtração plasmática.

O tratamento da intoxicação e prevenção de complicações graves pode necessitar de monitoramento e tratamento intensivo generalizado e específico.

**Medidas agudas em caso de intolerância grave ao medicamento (choque):**

Aos primeiros sinais (como reações cutâneas de urticária e rubor, inquietação, cefaleia, sudorese profusa, náusea), cessar imediatamente a administração. Deixar a agulha na veia ou estabelecer um acesso venoso. Além das medidas usuais de emergência como inclinar a cabeça e a parte superior do corpo para trás, mantendo as vias aéreas livres e administrando oxigênio, pode também ser necessário administrar simpaticomiméticos, expansores de volume ou glicocorticoides.

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

**DIZERES LEGAIS**

MS 1.0387.0023

Farm. Resp.: Dr. Augusto César Garoufo de Andrade  
CRF- MG nº 13603

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

R. Dr. Irineu Marcellini, 303 – Ribeirão das Neves – MG

C.N.P.J: 17.174.657/0001 – 78

Indústria Brasileira

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR: 08007045144

**USO RESTRITO A HOSPITAIS**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



**Anexo B**  
**Histórico de Alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/10/2015	09045551/54	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	VP	4 MG/ML + 500 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 5 ML
29/05/2018	0436494/18-5	10450 - SIMILAR – 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 29/09/2017	VP	4 MG/ML + 500 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 5 ML
23/04/2019	*NA será gerado após a presente transação eletrônica	10450 - SIMILAR – 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 19/02/2019	VP	4 MG/ML + 500 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 5 ML

002037

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

## Detalhe do Produto: HYPOCINA COMPOSTA

<b>Nome da Empresa</b>	HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA	<b>CNPJ</b>	17.174.657/0001-78	<b>Autorização</b>	1.00.387-7
<b>Processo</b>	25992.006004/78	<b>Categoria Regulatória</b>	Similar	<b>Data do registro</b>	19/04/1996
<b>Nome Comercial</b>	HYPOCINA COMPOSTA	<b>Registro</b>	103870023	<b>Vencimento do Registro</b>	04/2026
<b>Princípio Ativo</b>	BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA, DIPIRONA			<b>Medicamento de referência</b>	-
<b>Classe Terapêutica</b>	ANTIESPASMÓDICOS		<b>ATC</b>	ANTIESPASMÓDICOS	
<b>Parecer Público</b>	-	<b>Bula Paciente</b>		<b>Bula Profissional</b>	

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	6,67MG/ML + 333,4 MG/ML SOL OR CX 50 FR PLAS OPC X 20 ML ( EMB HOSP) <b>CANCELADA OU CADUCA</b>	1038700230011	SOLUÇÃO ORAL	18/02/2002	24 meses

**Princípio Ativo** BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA  
DIPIRONA

**Complemento Diferencial da Apresentação** -

**Embalagem**

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CAIXA DE PAPELÃO COM COLMEIA ( )

**Local de Fabricação**

- HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA - 17.174.657/0001-78 - RIBEIRÃO DAS NEVES - MG - BRASIL

**Via de Administração** ORAL

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

**Restrição de prescrição** Venda sem Prescrição Médica

**Destinação** Comercial

**Tarja** -

**Apresentação fracionada** Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	4 MG/ML + 500 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 5 ML (EMB HOSP) <b>ATIVA</b>	1038700230028	SOLUÇÃO INJETÁVEL	18/02/2002	24 meses

**Princípio Ativo** DIPIRONA  
BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA

<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Primária - AMPOLA DE VIDRO AMBAR</li><li>• Secundária - CAIXA DE PAPELÃO COM COLMEIA ( )</li></ul>
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA - 17.174.657/0001-78 - RIBEIRÃO DAS NEVES - MG - BRASIL</li></ul>
<b>Via de Administração</b>	INTRAVENOSO
<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica
<b>Destinação</b>	Comercial
<b>Tarja</b>	-
<b>Apresentação fracionada</b>	Não

**maleato de levomepromazina**

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Comprimido revestido

100 mg

**maleato de levomepromazina**

Medicamento genérico Lei 9.787, de 1999

**NOME GENÉRICO:**

maleato de levomepromazina

**FORMA FARMACÊUTICA:**

Comprimido revestido

**APRESENTAÇÃO:**

100 mg – Caixa contendo 500 comprimidos

**USO ADULTO • USO ORAL****COMPOSIÇÃO:**

Cada comprimido revestido contém:

maleato de levomepromazina..... 135,3 mg\*

\*equivalente a 100,0 mg de levomepromazina base

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

(celulose microcristalina 102, lactose monoidratada, povidona, álcool etílico, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, talco, água purificada)

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

O maleato de levomepromazina apresenta um vasto campo de aplicação terapêutica. Está indicado nos casos em que haja necessidade de uma ação neuroléptica, sedativa em pacientes psicóticos e na terapia adjuvante para o alívio do delírio, agitação, inquietação, confusão, associados com a dor em pacientes terminais.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA****Ansiedade**

Um estudo duplo-cego efetuado por Blind et al em 1996 teve como objetivo avaliar as propriedades antipsicóticas e ansiolíticas da risperidona versus haloperidol e levomepromazina.

Foram avaliados 62 pacientes hospitalizados com exacerbação aguda de esquizofrenia que foram designados randomizadamente a receber risperidona (dose média de 7,4 mg/dia), haloperidol (7,6 mg/dia), ou levomepromazina (100 mg/dia) por 4 semanas.

A melhora clínica, definida como uma redução de 20% no resultado total da Escala das Síndromes Negativa e Positiva (PANSS) no desfecho, foi atingida por 81% dos pacientes tratados com risperidona, 60% dos pacientes tratados com haloperidol e 52% dos pacientes tratados com levomepromazina ( $p < 0,05$ ). A redução no resultado total de severidade da PANSS e Escala de Impressão Clínica Global do baseline ao desfecho foi significativamente maior no grupo de pacientes tratados com risperidona que nos outros dois grupos.

Reduções nos resultados da Escala de Ansiedade Psicótica foram significativamente maiores nos pacientes tratados com risperidona do que nos pacientes tratados com levomepromazina; a diferença entre o haloperidol e a levomepromazina não foi significativa. Sintomas extrapiramidais (resultado na Escala de Avaliação de Sintomas Extrapiramidais) foram mais severos nos pacientes tratados com haloperidol do que nos outros dois grupos, mas poucas diferenças foram evidentes entre os pacientes tratados com risperidona e levomepromazina.

**Tratamento adjuvante da dor em pacientes terminais**

- Oliver DJ 1985

Neste levantamento retrospectivo, os dados de 675 pacientes com doença maligna avançada, admitidos no St Christopher's Hospice (Sydenham, London, UK) em 1981 foram revisados e demonstraram que 80 (12%) receberam levomepromazina. As principais indicações foram confusão, agitação, vômito e controle da dor. As doses utilizadas foram de 12,5 a 50 mg, a cada 4 a 8 horas para a maioria dos pacientes. A duração da administração variou de 1 a 240 dias, com uma mediana de 4 dias. A levomepromazina foi efetiva no controle destes sintomas, com uma efetividade geral reportada como "boa" em 76% dos casos (67% para confusão e agitação, 94% para dor, e 86% para vômito). Sedação foi o mais proeminente evento adverso e foi reportada por 56% dos pacientes.

**Referências**

Blin O, Azorin JM, Bouhours P. Antipsychotic and anxiolytic properties of risperidone, haloperidol, and methotrimeprazine in schizophrenic patients. J Clin Psychopharmacol 1996; 16 (1) : 38 - 44.

Oliver DJ. The use of methotrimeprazine in terminal care. Br J Clin Pract 1985;39 (9) : 339 - 340.

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Farmacodinâmica**

Antipsicótico neuroléptico, fenotiazínico.

Os antipsicóticos neurolépticos possuem propriedades antidopaminérgicas que são responsáveis:

- pelo efeito antipsicótico desejado no tratamento;
- pelos efeitos secundários (síndrome extrapiramidal, discinesias e hiperprolactinemia).

No caso da levomepromazina, sua atividade antidopaminérgica é de importância mediana: a atividade antipsicótica é fraca e os efeitos extrapiramidais são muito moderados. A molécula possui propriedades anti-histamínicas uniformes (de origem sedativa, em geral desejada na clínica), adrenolíticas e anticolinérgicas marcantes.

#### **Farmacocinética**

As concentrações plasmáticas máximas são atingidas, em média, de 1 a 3 horas após uma administração oral, e de 30 a 90 minutos após administração intramuscular. A biodisponibilidade é de 50%. A meia-vida da levomepromazina é variável de indivíduo para indivíduo (15 a 80 horas). Os metabólitos da levomepromazina são derivados sulfóxidos e um derivado dimetil ativo. A eliminação se dá pela urina e fezes.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Absolutas:

- hipersensibilidade à levomepromazina e aos demais componentes do produto;
- histórico de hipersensibilidade às fenotiazinas;
- risco de retenção urinária ligada a distúrbios uretroprostáticos;
- risco de glaucoma de ângulo-fechado;
- antecedentes de agranulocitose;
- agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapone, lisurida, pramipexol, ropinirol, pergolida, pibedil, quinagolida), com exceção no caso de pacientes parkinsonianos; medicamentos que podem induzir torsades de pointes (sultoprida) (vide "Interações Medicamentosas");

Relativas:

- amamentação (vide "Advertências e Precauções - Lactação");
- álcool; levodopa; agonistas dopaminérgicos em parkinsonianos; outros medicamentos que podem induzir torsades de pointes (vide "Interações Medicamentosas").

**Este medicamento é contraindicado para uso em pacientes grávidas nos três primeiros meses da gravidez e durante a amamentação.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Advertências**

Neurolépticos fenotiazínicos podem potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo torsades de pointes, que é potencialmente fatal (morte súbita). O prolongamento QT é exacerbado, em particular, na presença de bradicardia, hipopotassemia e prolongamento QT congênito ou adquirido (exemplo: fármacos indutores). Se a situação clínica permitir, avaliações médicas e laboratoriais devem ser realizadas para descartar possíveis fatores de risco antes do início do tratamento com um agente neuroléptico e conforme necessidade durante o tratamento (vide "Reações Adversas").

Exceto nas situações de emergência, é recomendado realizar um eletrocardiograma na avaliação inicial dos pacientes que serão tratados com neurolépticos.

##### **Acidente vascular cerebral**

Em estudos clínicos randomizados versus placebo realizados em uma população de pacientes idosos com demência e tratados com certos fármacos antipsicóticos atípicos, foi observado um aumento de três vezes no risco de eventos cerebrovasculares. O mecanismo pelo qual ocorre este aumento de risco não é conhecido. O aumento do risco com outros fármacos antipsicóticos ou com outra população de pacientes não pode ser excluído. O maleato de levomepromazina deve ser usado com cautela em pacientes com fatores de risco para acidentes vasculares cerebrais.

##### **Pacientes idosos com demência**

Pacientes idosos com psicose relacionada à demência tratados com medicamentos antipsicóticos estão sob risco de morte aumentado. A análise de 17 estudos placebo-controlados (duração modal de 10 semanas), principalmente em pacientes utilizando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelou um risco de morte entre 1,6 a 1,7 vezes maior em pacientes tratados com o medicamento do que em pacientes tratados com placebo. Durante o curso de um estudo controlado típico por 10 semanas, a taxa de óbito em pacientes tratados com o medicamento foi de aproximadamente 4,5%, comparado com a taxa de aproximadamente 2,6% no grupo placebo. Embora os casos de óbito em estudos clínicos com antipsicóticos atípicos sejam variados, a maioria dos óbitos parece ser de natureza cardiovascular (exemplo: insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecciosa (exemplo: pneumonia). Estudos observacionais sugerem que, similarmente aos medicamentos antipsicóticos atípicos, o tratamento com medicamentos antipsicóticos convencionais pode aumentar a mortalidade. Não está clara a dimensão dos achados de mortalidade aumentada em estudos observacionais quando o medicamento antipsicótico é comparado a algumas características dos pacientes.

Casos de tromboembolismo venoso, algumas vezes fatal, foram reportados com medicamentos antipsicóticos. Portanto, maleato de levomepromazina deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de riscos para tromboembolismo (vide "Reações Adversas").

Todos os pacientes devem ser informados que o aparecimento de febre, dor de garganta, angina e infecção requerem que o médico seja informado imediatamente e que o controle do hemograma seja feito rapidamente.

Em caso de modificação espontânea do último resultado (hiperleucocitose, granulopenia), a administração do tratamento deverá ser interrompida.

#### **Síndrome maligna neuroléptica**

Em caso de hipertermia inexplicável, o tratamento deve ser interrompido, uma vez que este pode ser um dos sinais de síndrome maligna descrita com o uso de neurolépticos (palidez, hipertermia, problemas vegetativos, alteração da consciência e rigidez muscular). Os sinais de disfunção vegetativa como sudorese e instabilidade arterial podem preceder o aparecimento de hipertermia e constituem, por consequência, os sinais de alerta. Entretanto, alguns dos efeitos dos neurolépticos têm origem idiossincrásica, e certos fatores de risco, tais como a desidratação ou danos cerebrais orgânicos, parecem ser predisponentes.

Com exceção de situações excepcionais, maleato de levomepromazina não deve ser utilizado em casos de doença de Parkinson.

O aparecimento inesperado de íleo paralítico caracterizado por distensão e dores abdominais requer medidas em caráter de urgência.

Casos muito raros de enterocolite necrosante potencialmente fatal foram reportados (vide "Reações Adversas").

O maleato de levomepromazina deve ser evitado em hipotireoidismo, insuficiência cardíaca, feocromocitoma, miastenia gravis, hipertrofia da próstata.

O risco de aparecimento de discinesia tardia, mesmo em doses baixas, especialmente em crianças e idosos, deve ser levado em consideração.

#### **Precauções**

Hiperglicemia ou intolerância à glicose foram relatadas em pacientes tratados com maleato de levomepromazina. Os pacientes com diagnóstico estabelecido de diabetes mellitus ou com fatores de risco para desenvolvimento de diabetes que iniciaram o tratamento com maleato de levomepromazina devem realizar monitoramento glicêmico apropriado durante o tratamento (vide "Reações Adversas").

A levomepromazina pode diminuir o limiar epileptógeno (vide "Reações Adversas") e deve ser usado com cautela em pacientes epiléticos.

A monitorização cuidadosa do tratamento da levomepromazina é necessária em:

- pacientes portadores de certas afecções cardiovasculares, devido aos efeitos quinidínicos, taquicardizantes e hipotensores desta classe de medicamentos;
- pacientes com insuficiência hepática e/ou renal grave, devido ao risco de acúmulo;
- pacientes idosos exibindo grande sensibilidade à hipotensão ortostática, sedação e outros efeitos extrapiramidais; constipação crônica (risco de íleo paralítico); eventual hipertrofia prostática;
- pacientes epiléticos devido à possibilidade de diminuição do limiar epileptógeno. O aparecimento inesperado de crises convulsivas requer a interrupção do tratamento.

A absorção de álcool, assim como a administração de medicamentos contendo álcool em sua formulação, são fortemente desaconselhadas durante o tratamento.

Precauções devem ser tomadas com insuficiência hepática, devido ao risco de overdose.

No início do tratamento com maleato de levomepromazina devem ser realizados testes da função hepática. Durante o tratamento crônico, os exames de acompanhamento devem ser realizados pelo menos a cada 6-12 meses.

O maleato de levomepromazina deve ser utilizado com prudência em pacientes idosos, exigindo certas precauções, tais como a verificação da pressão arterial e, às vezes, exames eletroencefalográficos, em razão da grande sensibilidade à sedação e à hipotensão ortostática neste grupo de pacientes.

#### **Gravidez**

Os seguintes efeitos foram relatados (em experiência pós-comercialização) em recém-nascidos que foram expostos a fenotiazínicos durante o terceiro trimestre de gravidez:

- diversos graus de distúrbios respiratórios variando de taquipneia a angústia respiratória, bradicardia e hipotonia, sendo estes mais comuns quando outros medicamentos psicotrópicos ou antimuscarínicos forem coadministrados;
- sinais relacionados às propriedades atropínicas dos fenotiazínicos tais como íleo meconial, retardo da eliminação do mecônio, dificuldades iniciais de alimentação, distensão abdominal, taquicardia;
- distúrbios neurológicos tais como sintomas extrapiramidais incluindo tremor e hipertonia, sonolência, agitação. Recomenda-se que o médico realize o monitoramento e o tratamento adequado dos recém-nascidos de mães tratadas com maleato de levomepromazina.

Dados disponíveis de estudos em animais são insuficientes para determinar a toxicidade reprodutiva, no entanto, os dados disponíveis em animais não demonstraram efeito teratogênico. Dados de estudos epidemiológicos disponíveis em crianças expostas no útero a maleato de levomepromazina não excluem o risco de malformações congênitas. Portanto, o uso de maleato de levomepromazina não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não usam métodos contraceptivos, a menos que os benefícios potenciais superem os riscos potenciais.

Consequentemente, o risco teratogênico, se existe, parece pequeno. Recomenda-se, portanto, limitar a duração da prescrição de maleato de levomepromazina durante a gestação.

Se possível, é recomendável diminuir a dose, no final da gravidez, simultaneamente de neurolépticos e antiparkinsonianos que potencializam os efeitos atropínicos dos neurolépticos.

**Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

#### **Lactação**

A levomepromazina é excretada no leite materno em baixas quantidades. O risco para a criança que está sendo amamentada não pode ser excluído. Deve-se decidir entre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapia com maleato de levomepromazina, levando-se em conta os benefícios da amamentação para a criança e o da terapia para a mulher.

#### **Fertilidade**

Não existem dados de fertilidade em animais.

Em humanos, por causa da interação com receptores de dopamina, a levomepromazina pode causar hiperprolactinemia, que pode ser associada à diminuição da fertilidade nas mulheres. Alguns dados sugerem que o tratamento com levomepromazina esteja associado à diminuição da fertilidade em pacientes masculinos.

#### **Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

A atenção do paciente é requerida, particularmente para os condutores de veículos e operadores de máquinas, por causa do risco de sonolência, desorientação e confusão ligado ao medicamento, sobretudo no início do tratamento.

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

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Associações contraindicadas**

- agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapone, lisurida, pergolida, piribedil, pramipexol, quinagolida, ropinirol) com a exceção para paciente parkinsoniano: antagonismo recíproco do agonista dopaminérgico e dos neurolépticos. Em caso de síndrome extrapiramidal induzida por neuroléptico, não deve ser tratado com agonista dopaminérgico, porém utilizar um anticolinérgico;
- medicamentos que podem induzir torsades de pointes: antiarrítmicos da classe Ia (quinidina, hidroquinidina, disopiramida); antiarrítmicos da classe III (amiodarona, dofetilide, ibutilida, sotalol), certos neurolépticos: fenotiazínicos (clorpromazina, ciamemazina, tioridazina), benzamidas (amisulprida, sulpirida, tiaprida), butirofenonas (droperidol, aloperidol), outros neurolépticos (pimozida) e outros semelhantes: bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, mizolastina, vincamina IV: risco aumentado dos distúrbios de ritmo ventricular, particularmente torsades de pointes.

### **Associações desaconselhadas**

- agonistas dopaminérgicos em parkinsonianos: antagonismo recíproco do agonista dopaminérgico e neurolépticos. O agonista dopaminérgico pode provocar ou agravar os distúrbios psicóticos. Em caso de necessidade de tratamento com neuroléptico entre os parkinsonianos tratados com agonistas dopaminérgicos, os últimos devem ser diminuídos progressivamente até a interrupção (a interrupção abrupta dos dopaminérgicos expõe ao risco da "síndrome maligna dos neurolépticos");
- álcool: os efeitos sedativos dos neurolépticos são acentuados pelo álcool. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas. Evitar o uso de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool em sua composição;
- levodopa: antagonismo recíproco da levodopa e neurolépticos. Nos pacientes parkinsonianos, deve-se utilizar doses mínimas eficazes de qualquer dos medicamentos;
- outros medicamentos que podem induzir torsades de pointes (halofantrina, moxifloxacina, pentamidina e esparfloxacina): risco aumentado dos distúrbios de ritmo ventricular, particularmente torsades de pointes. Caso seja possível, deve ser interrompido o medicamento torsadogênico não anti-infectivo. Caso a associação não possa ser evitada, deve ser controlado previamente o intervalo QT e deve ser monitorizado o eletrocardiograma;
- medicamentos antipsicóticos, quando usados concomitantemente com medicamentos que prolongam o intervalo QT (incluindo certos antiarrítmicos, antidepressivos e outros antipsicóticos) e medicamentos que causam desequilíbrio eletrolítico, apresentam um risco aumentado de arritmias.

### **Associações que necessitam de cuidados**

- metabolismo do citocromo P450 2D6: a levomepromazina e seus metabólitos não hidroxilados são relatados como sendo inibidores do citocromo P450 2D6 (CYP2D6). Há a possibilidade de interação farmacocinética entre inibidores da CYP2D6, como fenotiazina, e substratos da CYP2D6. A coadministração de levomepromazina e fármacos que são principalmente metabolizados pelo sistema enzimático CYP2D6 podem resultar no aumento das concentrações plasmáticas destes fármacos. Monitorar pacientes para reações adversas dose-dependente associadas com substratos da CYP2D6, tais como amitriptilina/óxido-N amitriptilina;
- medicamentos que são pró-convulsivantes, ou que reduzem o limiar convulsivo, em uso combinado, devem ser cuidadosamente avaliados devido à gravidade do risco adicional (vide "Advertências e Precauções");

- protetores gastrintestinais de ação tópica (sais, óxidos e hidróxidos de magnésio, de alumínio e de cálcio): diminuição da absorção gastrintestinal dos neurolépticos fenotiazínicos. Administrar os medicamentos gastrintestinais de ação tópica e os neurolépticos fenotiazínicos com intervalo (maior de 2 horas, se possível) entre eles;
- medicamentos bradicardisantes (antagonistas de cálcio bradicardisantes: diltiazem, verapamil; betabloqueadores (exceto o sotalol); clonidina, guanfacina, digitálicos): risco aumentado dos distúrbios de ritmo ventricular, particularmente torsades de pointes. É necessária observação clínica e eletrocardiográfica;
- medicamentos hipopotassemiantes (diuréticos hipopotassemiantes, laxantes estimulantes, anfotericina B pela via IV, glicocorticoide tetracosactide): risco aumentado dos distúrbios de ritmo ventricular, particularmente torsades de pointes. A observação deve ser clínica, eletrolítica e eletrocardiográfica.

#### Associações a serem consideradas

- anti-hipertensivos: aumento do efeito anti-hipertensivo e do risco de hipotensão ortostática (efeito aditivo);
- guanetidina: inibição do efeito anti-hipertensivo da guanetidina (inibição da penetração da guanetidina no seu local de ação, a fibra simpática);
- atropina e outras substâncias atropínicas (antidepressivos imipramínicos, anti-histamínicos H1 anticolinérgicos, antiparkinsonianos anticolinérgicos, antiespasmódicos atropínicos, disopiramida): adição dos efeitos indesejáveis atropínicos, como retenção urinária, constipação e secura na boca;
- outros depressores do sistema nervoso central: derivados morfínicos (analgésicos, antitussígenos e tratamentos de substituição); barbitúricos; benzodiazepínicos; ansiolíticos outros como benzodiazepínicos (carbamatos, captodiam, etifoxina); hipnóticos; antidepressivos sedativos; anti-histamínicos H1 sedativos; anti-hipertensivos centrais, baclofeno; talidomida: aumento da depressão central. As ações depressoras do SNC dos neurolépticos podem ser intensificadas (aditivamente) pelo álcool, barbitúricos e outros sedativos. Pode ocorrer depressão respiratória. A alteração do estado de vigília pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas. Evitar o consumo de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool;
- lítio: risco de aparecimento de sinais neuropsiquiátricos sugestivos de síndrome neuroléptica maligna ou envenenamento com lítio.

### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O maleato de levomepromazina deve ser conservado em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz e umidade.

**Aspectos físicos:** blister de alumínio plástico transparente contendo 10 comprimidos.

**Características organolépticas:** comprimido revestido, branco, circular, biconvexo, liso e sem vinco.

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

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

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

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

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

### 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos devem ser administrados com líquido, por via oral.

#### Uso adulto:

**Psiquiatria:** iniciar com 25 a 50 mg divididos em 2 a 4 administrações nas primeiras 24 horas; nos dias subsequentes, aumentar a dose de maneira lenta e progressiva até se atingir a dose diária útil (150 a 250 mg); no início do tratamento, o paciente deverá permanecer deitado por uma hora após a administração de cada dose.

**Terapia adjuvante da dor em pacientes terminais:** administrar 50 mg, 2 a 5 vezes por dia; aumentar progressivamente a dose, se necessário, até 300 ou 500 mg; em seguida reduzir progressivamente até uma dose de, em média, 50 a 75 mg por dia.

#### Uso em crianças:

Como as doses pediátricas dificilmente podem ser obtidas com a apresentação comprimidos. Não se recomenda o uso de maleato de levomepromazina em crianças menores de 2 (dois) anos de idade.

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

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

### 9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10).

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10).

Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100).

Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000).

Reação muito rara (≤ 1/10.000).

Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

#### Distúrbios do sangue e sistema linfático

Desconhecida: agranulocitose, recomenda-se a realização de hemogramas regularmente; leucopenia.

**Distúrbios endócrinos**

Desconhecida: desregulação térmica, hiperprolactinemia que pode resultar em galactorreia, ginecomastia, amenorreia, impotência; friidez.

**Distúrbios do metabolismo e da nutrição**

Desconhecida: intolerância à glicose, hiperglicemia (vide "Advertências e Precauções"), hiponatremia, síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH).

**Distúrbios psiquiátricos**

Desconhecida: estados de confusão, delírio, indiferença, reações de ansiedade, variações do estado de humor.

**Distúrbios do sistema nervoso**

Incomum: convulsões.

Desconhecida: parkinsonismo (com dosagem alta prolongada); sedação ou sonolência, mais acentuadas no início do tratamento; discinesia precoce (torcicolos espasmódicos, crises oculógiras, trismo); discinesia tardia, que sobrevêm de tratamentos prolongados. A discinesia tardia pode ocorrer após a interrupção do neuroléptico e desaparece quando da reintrodução ou do aumento da posologia; os antiparkinsonianos anticolinérgicos ficam sem ação ou podem provocar piora do quadro.

Síndrome extrapiramidal:

- acinética, com ou sem hipertonia, e cedem parcialmente com antiparkinsonianos anticolinérgicos;
- hipercinética;
- hipertônica, excitação motora;
- acatisia;

Desconhecida: síndrome maligna dos neurolépticos (vide "Advertências e Precauções"); efeitos anticolinérgicos como íleo paralítico, risco de retenção urinária, secura da boca, constipação, distúrbios de acomodação.

**Distúrbios oculares**

Desconhecida: depósitos acastanhados no segmento anterior do olho devido ao acúmulo do medicamento e, em geral, sem alterar a visão.

**Distúrbios cardíacos**

Desconhecida: torsades de pointes.

Alterações no ECG incluem prolongamento do QT (como com outros neurolépticos), depressão do ST, alterações na onda U e na onda T; arritmias cardíacas, incluindo arritmias ventriculares e arritmias atriais, bloqueio a-v, taquicardia ventricular, que pode resultar em fibrilação ventricular ou parada cardíaca, foram relatadas durante a terapia com neurolépticos como fenotiazina, possivelmente relacionada à dose.

**Distúrbios vasculares**

Casos de tromboembolismo venoso (incomum), incluindo casos de embolismo pulmonar (desconhecida), algumas vezes fatal, e casos de trombose venosa profunda (desconhecida) foram reportados com medicamentos antipsicóticos (vide "Advertências e Precauções").

Desconhecida: hipotensão ortostática.

**Distúrbios gastrintestinais**

Desconhecida: enterocolite necrosante, a qual pode ser fatal, foi relatada em pacientes tratados com levomepromazina.

**Distúrbios hepatobiliares**

Desconhecida: lesões hepáticas hepatocelulares, colestáticas e mistas.

**Distúrbios da pele e tecido subcutâneo**

Desconhecida: reações cutâneas alérgicas; fotossensibilidade.

**Gestação, puerpério e condições perinatais**

Desconhecida: síndrome de abstinência neonatal.

**Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama**

Desconhecida: priapismo.

**Distúrbios gerais e condições do local de administração**

Houve relatos isolados de morte súbita, com possíveis causas de origem cardíaca (vide "Advertências e Precauções"), bem como casos de morte súbita inexplicável, em pacientes que administraram neurolépticos como fenotiazina.

**Investigações**

Desconhecida: ganho de peso, sorologia positiva para anticorpos antinucleares sem lúpus eritematoso clínico.

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

**10. SUPERDOSE**

Síndrome parkinsoniana gravíssima, convulsão e coma.

O tratamento sintomático, sob vigilância respiratória e cardíaca contínua (risco de prolongamento do intervalo QT), deverá ser mantido até a recuperação do paciente.

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

**DIZERES LEGAIS**

MS: 1.1343.0194

Farm. Resp.: Dr. Renato Silva

CRF-MG: 10.042

HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.

Rod BR 262 - Km 12,3 Borges /Sabará - MG

CEP: 34.735-010

SAC 0800 031 1133

CNPJ: 19.570.720/0001-10

Indústria Brasileira

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

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 29/10/2020.**

Rev.02

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/07/2017	1507429/17-3	10459 – GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Harmonização do texto de bula conforme bula do Medicamento Referência.	VPS	100mg/com: - Cartucho contendo 20 com - Caixa contendo 500 com
10/12/2019	3407000/19-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme bula do Medicamento Referência; - Composição.	VPS	100mg/com: - Caixa contendo 500 com
14/12/2020	NA – Objeto de pleito desta petição eletrônica	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme texto de Bula Padrão; - Cuidados de Armazenamento do Medicamento (Aspectos Físicos); - Reações adversas.	VPS	100mg/com: - Caixa contendo 500 com

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

## Detalhe do Produto: MALEATO DE LEVOMEPRMAZINA

<b>Nome da Empresa Detentora do Registro</b>	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	<b>CNPJ</b>	19.570.720/0001- 10	<b>Autorização</b>	1.01.343-0
<b>Processo</b>	25351.167338/2016- 16	<b>Categoria Regulatória</b>	Genérico	<b>Data do registro</b>	12/06/2017
<b>Nome Comercial</b>	MALEATO DE LEVOMEPRMAZINA	<b>Registro</b>	113430194	<b>Vencimento do registro</b>	06/2027
<b>Princípio Ativo</b>	MALEATO DE LEVOMEPRMAZINA			<b>Medicamento de referência</b>	NEOZINE
<b>Classe Terapêutica</b>	NEUROLEPTICOS			<b>ATC</b>	NEUROLEPTICOS
<b>Parecer Público</b>	Acesse aqui			<b>Bulário Eletrônico</b>	Acesse aqui

## Rotulagem

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 <b>ATIVA</b>	1134301940017	COMPRIMIDO REVESTIDO	12/06/2017	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	100 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 500 <b>ATIVA</b>	1134301940025	COMPRIMIDO REVESTIDO	12/06/2017	24 meses

**Princípio Ativo** MALEATO DE LEVOMEPRMAZINA

**Complemento Diferencial da Apresentação** -

**Embalagem**

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

**Local de  
Fabricação**

- **Fabricante:** hipolabor farmacêutica ltda  
**CNPJ:** - 19.570.720/0007-06  
**Endereço:** MONTES CLAROS - MG - BRASIL  
**Etapa de Fabricação:** Embalagem primária
- **Fabricante:** HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA  
**CNPJ:** - 19.570.720/0001-10  
**Endereço:** SABARÁ - MG - BRASIL  
**Etapa de Fabricação:**
- **Fabricante:** hipolabor farmacêutica ltda  
**CNPJ:** - 19.570.720/0007-06  
**Endereço:** MONTES CLAROS - MG - BRASIL  
**Etapa de Fabricação:** Mistura
- **Fabricante:** hipolabor farmacêutica ltda  
**CNPJ:** - 19.570.720/0007-06  
**Endereço:** MONTES CLAROS - MG - BRASIL  
**Etapa de Fabricação:** Compressão

**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 Receita de Controle Especial

**Restrição de  
uso**

Adulto

**Destinação**

Hospitalar

**Tarja**

Vermelha sob restrição

**Apresentação  
fracionada**

Não