

#### Dados de Segurança Pré-Clínicos

Após a administração repetida oral e parenteral de tramadol por 6-26 semanas em ratos e cães, e após administração oral por 12 meses em cães, testes hematológicos, clínico-químicos e histológicos não demonstraram evidências de alterações relacionadas à substância. Somente ocorreram manifestações no sistema nervoso central após doses altas, consideravelmente acima da dose terapêutica (agitação, salivação, espasmos e redução do ganho de peso). Ratos e cães toleraram doses orais de 20 mg/kg e 10 mg/kg de peso corpóreo, respectivamente, e cães toleraram doses retais de 20 mg/kg de peso corpóreo, sem qualquer reação.

Em ratos, doses de no mínimo 50 mg/kg/dia de tramadol causaram toxicidade materna e aumento da mortalidade neonatal. Os problemas com a prole foram distúrbios de ossificação e retardo na abertura vaginal e dos olhos. A fertilidade masculina e feminina não foi afetada nos estudos toxicológicos necessários para o registro do Tramal. Dados publicados sugerem uma influência desfavorável do tramadol na função sexual e testicular masculina de roedores, resultando em potenciais prejuízos na fertilidade. Em coelhos, foi relatada toxicidade materna em doses superiores a 125 mg/kg e anomalias esqueléticas na prole.

Em alguns testes *in vitro*, houve evidência de efeitos mutagênicos. Estudos *in vivo* não demonstraram tais efeitos. Até o momento, tramadol pode ser classificado como não-mutagênico.

Foram realizados estudos quanto ao potencial tumorigênico do cloridrato de tramadol em ratos e camundongos. O estudo em ratos, não demonstrou evidência de aumento na incidência de tumores devido a essa substância. No estudo em camundongos, houve uma incidência aumentada de adenomas de células hepáticas em animais machos (aumento dose-dependente, não significativo a partir de 15 mg/kg) e um aumento nos tumores pulmonares em fêmeas de todos os grupos de doses (significativo, mas não dose-dependente).

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Tramal (cloridrato de tramadol) é contraindicado:

- em pacientes que apresentam hipersensibilidade a tramadol ou a qualquer componente da fórmula;
- nas intoxicações agudas por álcool, hipnóticos, analgésicos, opioides ou outros medicamentos psicotrópicos;
- em pacientes em tratamento com inibidores da MAO, ou pacientes que foram tratados com esses fármacos nos últimos 14 dias;
- em pacientes com epilepsia não-controlada adequadamente com tratamento;
- para uso no tratamento de abstinência de narcóticos.

#### Gravidez

Estudos em animais revelaram que o tramadol, em doses muito altas, afeta o desenvolvimento dos órgãos, ossificação e a taxa de mortalidade neonatal. O tramadol atravessa a barreira placentária. Não estão disponíveis evidências adequadas na segurança de tramadol em mulheres grávidas. Portanto tramadol não deve ser utilizado durante a gravidez.

O tramadol administrado antes ou durante o trabalho de parto, não afeta a contratilidade uterina. Em neonatos, pode induzir alterações na taxa respiratória, normalmente de



importância clínica não relevante. O uso crônico durante a gravidez pode levar a sintomas de abstinência no neonato.

Tramal é um medicamento classificado na categoria de risco de gravidez C.

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

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Tramal (cloridrato de tramadol) deve ser usado com cautela nas seguintes condições: pacientes com dependência de opioides; com ferimentos na cabeça; choque, distúrbio do nível de consciência de origem não estabelecida, pacientes com distúrbios da função respiratória ou do centro respiratório; pressão intracraniana aumentada.

Tramal deve somente ser usado com cautela nos pacientes sensíveis aos opioides.

Foram relatadas convulsões em pacientes recebendo tramadol nas doses recomendadas. O risco pode aumentar quando as doses de Tramal excederem a dose diária máxima recomendada (400 mg). Tramal pode elevar o risco de convulsões em pacientes tomando concomitantemente outras medicações que reduzam o limiar para crises convulsivas. Pacientes com epilepsia, ou aqueles susceptíveis a convulsões, somente deveriam ser tratados com tramadol sob circunstâncias inevitáveis.

Tramal apresenta um baixo potencial de dependência. No uso em longo prazo, pode-se desenvolver tolerância e dependência física e psíquica. Em pacientes com tendência à dependência ou ao abuso de medicamentos, o tratamento com Tramal deve ser realizado somente por períodos curtos e sob supervisão médica rigorosa.

Tramal não é indicado como substituto em pacientes dependentes de opioides. Embora o tramadol seja um agonista opioide, tramadol não pode suprimir os sintomas da síndrome de abstinência da morfina.

### **Distúrbios de respiração associados ao sono**

Os opioides podem causar distúrbios respiratórios associados ao sono, incluindo a apneia central do sono (ACS) e hipoxemia relacionada ao sono. O uso de opioides aumenta o risco de ACS de forma dose-dependente. Em pacientes que apresentam ACS, considere diminuir a dosagem total de opioides.

Tramal Retard contém lactose em sua composição. Portanto, pacientes com o problema hereditário raro de intolerância à galactose, a deficiência de lactase Lapp ou má-absorção de glicose-galactose, não devem tomar este medicamento.

Tramal solução oral contém sacarose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, má absorção de glicose-galactose ou insuficiência de sucrase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

**Atenção diabéticos: contém açúcar.**

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

Mesmo quando administrado de acordo com as instruções, tramadol pode causar efeitos tais como sonolência e tontura e portanto pode prejudicar as reações de motoristas e operadores de máquinas. Isto se aplica particularmente em conjunção com outras substâncias psicotrópicas, particularmente álcool.

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



## Gravidez, Lactação e Fertilidade

### Gravidez

Estudos em animais revelaram que o tramadol, em doses muito altas, afeta o desenvolvimento dos órgãos, ossificação e a taxa de mortalidade neonatal. O tramadol atravessa a barreira placentária. Não estão disponíveis evidências adequadas na segurança de tramadol em mulheres grávidas. Portanto tramadol não deve ser utilizado durante a gravidez.

O tramadol administrado antes ou durante o trabalho de parto, não afeta a contratilidade uterina. Em neonatos, pode induzir alterações na taxa respiratória, normalmente de importância clínica não relevante. O uso crônico durante a gravidez pode levar a sintomas de abstinência no neonato.

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

### Lactação

Durante a lactação deve-se considerar que cerca de 0,1% da dose materna de tramadol é secretada no leite. Tramadol não é recomendado durante a amamentação. Geralmente, não há necessidade de interromper a amamentação após uma única administração de Tramal.

### Fertilidade

A vigilância pós comercialização não sugere um efeito de tramadol sobre a fertilidade (vide informações adicionais na Seção “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”, subitem “Dados de Segurança Pré-Clínicos”).

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Tramal (cloridrato de tramadol) não deve ser combinado com inibidores da MAO.

Em pacientes tratados com inibidores da MAO nos 14 dias antes do uso do opioide petidina foram observadas interações com risco de vida no sistema nervoso central, função respiratória e cardiovascular. As mesmas interações com inibidores da MAO não podem ser descartadas durante o tratamento com Tramal.

A administração concomitante de tramadol com outros fármacos depressores do sistema nervoso central (SNC), incluindo álcool, pode potencializar os efeitos no SNC.

Os resultados dos estudos de farmacocinética demonstraram até o momento que na administração prévia ou concomitante de cimetidina (inibidor enzimático) não é comum ocorrerem interações clinicamente relevantes. A administração prévia ou simultânea de carbamazepina (indutor enzimático) pode reduzir o efeito analgésico e a duração da ação.

Tramal pode induzir convulsões e aumentar o potencial de causar convulsões dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina, inibidores da recaptção de serotonina e norepinefrina, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos e outros fármacos que diminuem o limiar para crises convulsivas (tais como bupropiona, mirtazapina, tetraidrocannabinol).

O uso terapêutico concomitante de tramadol e drogas serotoninérgicas, tais como inibidores seletivos da recaptção da serotonina, inibidores da recaptção de serotonina-



norepinefrina, inibidores da MAO, antidepressivos tricíclicos e mirtazapina pode causar toxicidade de serotonina. A síndrome da serotonina é possível quando um dos seguintes é observado:

- clônus espontâneo
- clônus induzível ou ocular com agitação ou diaforese
- tremor e hiperreflexia
- hipertonia e temperatura corporal  $> 38^{\circ}\text{C}$  e clônus induzível ou ocular.

Após a interrupção de medicamentos serotoninérgicos, geralmente observa-se uma melhora rápida. O tratamento depende da natureza e gravidade dos sintomas.

O tratamento com tramadol concomitante com derivados cumarínicos (varfarina) deve ser cuidadosamente monitorado, devido a relatos de aumento no tempo de protrombina (INR) com maior sangramento e de equimoses em alguns pacientes.

Outros fármacos inibidores do CYP3A4, tais como o cetoconazol e a eritromicina, podem inibir o metabolismo do tramadol (N-demetilação) e provavelmente também do metabólito ativo O-demetilado. A importância clínica de tal interação não foi estudada.

Em um número limitado de estudos a aplicação pré ou pós-operatória do antiemético antagonista 5-HT<sub>3</sub> ondansetrona aumentou a necessidade de tramadol em pacientes com dor pós-operatória.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Tramal (cloridrato de tramadol) comprimidos de liberação prolongada, cápsulas, solução injetável e solução oral devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

O prazo de validade de Tramal Retard 50 mg comprimidos de liberação prolongada é 36 meses.

O prazo de validade de Tramal Retard 100 mg comprimidos de liberação prolongada é 60 meses.

O prazo de validade de Tramal cápsulas é 36 meses.

O prazo de validade de Tramal solução injetável e solução oral é 36 meses.

Após a abertura da ampola de Tramal 50 ou Tramal 100 solução injetável, qualquer solução não utilizada deve ser devidamente descartada.

Após aberto, Tramal solução oral é válido por 6 meses.

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

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

Tramal Retard 50 mg são comprimidos revestidos amarelo pálidos, redondos, biconvexo e Tramal Retard 100 mg são comprimidos revestidos brancos, redondos, biconvexos.

Tramal 50 mg são cápsulas de gelatina dura brilhante, oblongas, amarelo / amarelo.

Tramal solução oral é um líquido claro, incolor ou praticamente incolor, levemente viscoso.

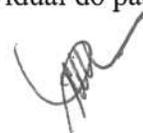
Tramal 50 mg e 100 mg solução injetável é uma solução clara e incolor.

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

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose deve ser ajustada à intensidade da dor e à sensibilidade individual do paciente. A



menor dose efetiva para analgesia deve geralmente ser selecionada. A dose total diária de 400 mg de cloridrato de tramadol não deve ser excedida, exceto em circunstâncias clínicas especiais.

A menos que prescrito de outra forma, Tramal deve ser administrado como segue:

#### **Tramadol solução para injeção**

*Adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade:*

50 – 100 mg de cloridrato de tramadol a cada 4 ou 6 horas.

*Crianças acima de 1 ano de idade:*

Dose única: 1-2 mg/kg de peso corporal.

A dose diária total de 8 mg de cloridrato de tramadol por kg de peso corporal ou 400 mg de cloridrato de tramadol, o que for menor, não deve ser excedida.

#### *Método de administração*

A solução para injeção deve ser injetada lentamente ou diluída na solução de infusão e infundida.

Instruções para diluição:

#### Cálculo do volume de injeção

- 1) Calcular a dose total de cloridrato de tramadol (mg) requerida: peso corporal (kg) x dose (mg/kg)
- 2) Calcular o volume (mL) da solução diluída a ser injetada: dividir a dose total (mg) por uma concentração apropriada da solução diluída (mg/mL; ver tabela abaixo).

Tabela 4: Diluição de Tramal solução para injeção

Tramal 50 mg solução para injeção + diluente adicionado	Tramal 100 mg solução para injeção + diluente adicionado	Concentração da solução diluída para injeção (mg de cloridrato de tramadol/mL)
1 mL + 1 mL	2 mL + 2 mL	25,0 mg/mL
1 mL + 2 mL	2 mL + 4 mL	16,7 mg/mL
1 mL + 3 mL	2 mL + 6 mL	12,5 mg/mL
1 mL + 4 mL	2 mL + 8 mL	10,0 mg/mL
1 mL + 5 mL	2 mL + 10 mL	8,3 mg/mL
1 mL + 6 mL	2 mL + 12 mL	7,1 mg/mL
1 mL + 7 mL	2 mL + 14 mL	6,3 mg/mL
1 mL + 8 mL	2 mL + 16 mL	5,6 mg/mL
1 mL + 9 mL	2 mL + 18 mL	5,0 mg/mL

De acordo com os seus cálculos, diluir os conteúdos da ampola de Tramal adicionando um diluente adequado, misturar e administrar o volume calculado da solução diluída. Descartar o excesso de solução para injeção.

#### Incompatibilidades

Tramal solução injetável demonstrou ser incompatível (imiscível) com soluções injetáveis de diclofenaco, indometacina, fenilbutazona, diazepam, flunitrazepam, midazolam e trinitrato de glicerol.

Após a abertura da ampola de Tramal 50 ou Tramal 100 solução injetável, qualquer



solução não utilizada deve ser devidamente descartada.

### **Tramal cápsulas**

*Adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade:*

50 – 100 mg de cloridrato de tramadol a cada 4 ou 6 horas.

*Crianças:*

Devido a sua alta dosagem, as cápsulas não devem ser utilizadas em crianças abaixo de 12 anos de idade.

*Método de administração*

As cápsulas devem ser engolidas inteiras, não partidas ou mastigadas, com líquido suficiente, com ou sem alimento.

### **Tramadol solução oral**

*Adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade:*

50 – 100 mg de cloridrato de tramadol a cada 4 ou 6 horas.

*Crianças acima de 1 ano de idade:*

Dose única: 1-2 mg/kg de peso corporal.

A dose diária total de 8 mg de cloridrato de tramadol por kg de peso corporal ou 400 mg de cloridrato de tramadol, o que for menor, não deve ser excedida.

Guia para dose relacionada ao peso corporal em crianças a partir de 1 ano de idade:

Idade aproximada	Peso corporal	Número de gotas para dose única (1-2 mg/kg)
1 ano	10 kg	4 - 8
3 anos	15 kg	6 - 12
6 anos	20 kg	8 - 16
9 anos	30 kg	12 - 24
11 anos	45 kg	18 - 36

*Método de administração*

Tramal solução oral deve ser tomado com um pouco de líquido puro ou misturado a líquido adoçado, com ou sem alimento.

Conteúdo de cloridrato de tramadol nas gotas únicas:

Número de gotas	Cloridrato de tramadol
1 gota	2,5 mg
5 gotas	12,5 mg
10 gotas	25 mg
15 gotas	37,5 mg
20 gotas	50 mg
25 gotas	62,5 mg
30 gotas	75 mg
35 gotas	87,5 mg
40 gotas	100 mg

O frasco de Tramal solução oral é fornecido com tampa rosqueada resistente a crianças. Para abrir, a tampa deve ser pressionada para baixo firmemente e então desrosqueada.



Após o uso, rosquear a tampa firmemente. Para obter as gotas orais, virar o frasco para baixo e dar um leve tapa na base do frasco até as primeiras gotas aparecerem.

### **Tramal Retard 50 mg e 100 mg**

*Adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade:*

A dose inicial é 50-100 mg de cloridrato de tramadol duas vezes ao dia, de manhã e à noite. Se o alívio da dor for insuficiente, a dose pode ser aumentada até 150 mg ou 200 mg de cloridrato de tramadol duas vezes ao dia.

*Crianças:*

Devido a sua alta dosagem, os comprimidos revestidos de liberação prolongada não devem ser utilizados em crianças abaixo de 12 anos de idade.

*Método de administração*

Os comprimidos de liberação prolongada devem ser engolidos inteiros, não partidos ou mastigados, com líquido suficiente, com ou sem alimento.

**Tramal cápsulas e comprimidos revestidos não devem ser partidos, abertos ou mastigados.**

### **Pacientes idosos**

O ajuste de dose não é usualmente necessário em pacientes até 75 anos sem manifestação clínica de insuficiência hepática ou renal. Em pacientes idosos acima de 75 anos a eliminação pode ser prolongada. Portanto, se necessário, o intervalo entre as doses deve ser aumentado de acordo com os requerimentos do paciente.

### **Pacientes com insuficiência renal/diálise e hepática**

Em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática a eliminação de tramadol é atrasada. Nestes pacientes deve-se considerar o uso de intervalos maiores entre as doses de acordo com os requerimentos dos pacientes.

Em casos de insuficiência renal e/ou hepática grave não é recomendado o uso de Tramal Retard (comprimidos de liberação prolongada).

### **Duração do Tratamento**

Tramadol não deve sob nenhuma circunstância ser administrado por mais tempo que o absolutamente necessário. Se for necessário tratamento prolongado da dor devido à natureza e gravidade da doença, então monitoramento regular e cuidadoso deve ser feito (se necessário com interrupções no tratamento) para estabelecer se e em que extensão tratamento adicional é necessário.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

As reações adversas mais comumente relatadas são náusea e tontura, ambas ocorrendo em mais que 10% dos pacientes.

As frequências são definidas como:

Muito comum:  $\geq 10\%$

Comum:  $\geq 1\%$  e  $< 10\%$

Incomum:  $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$

Rara:  $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$

Muito rara:  $< 0,01\%$



Desconhecida: não pode ser estimada pelos dados disponíveis

#### **Transtornos cardíacos**

*Incomum:* regulação cardiovascular (palpitação, taquicardia). Estas reações adversas podem ocorrer especialmente no caso de administração intravenosa e em pacientes que estão fisicamente estressados.

*Rara:* bradicardia.

#### **Investigações**

*Rara:* aumento na pressão sanguínea

#### **Transtornos vasculares**

*Incomum:* regulação cardiovascular (hipotensão postural ou colapso cardiovascular). Estas reações adversas podem ocorrer especialmente no caso de administração intravenosa e em pacientes que estão fisicamente estressados.

#### **Transtornos endócrinos**

Casos de SIADH (síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético) foram relatados na literatura, embora uma relação causal para tramadol não tenha sido estabelecida.

#### **Transtornos de metabolismo e nutrição:**

*Rara:* alterações no apetite.

Casos de hiponatremia foram relatados na literatura, embora uma relação causal para tramadol não tenha sido estabelecida.

#### **Transtornos respiratórios, torácicos e do mediastino**

*Rara:* depressão respiratória, dispneia.

Se as doses recomendadas forem excedidas consideravelmente e outras substâncias depressoras centrais forem administradas concomitantemente, depressão respiratória pode ocorrer.

Foi relatada piora de asma, embora não tenha sido estabelecida uma relação causal.

#### **Transtornos do sistema nervoso**

*Muito comum:* tontura.

*Comum:* dor de cabeça, sonolência.

*Rara:* transtornos da fala, parestesia, tremor, convulsão epileptiforme, contrações musculares involuntárias, coordenação anormal, síncope.

Convulsão ocorreu principalmente após a administração de altas doses de tramadol ou após o tratamento concomitante com fármacos que podem diminuir o limiar para crise convulsiva

#### **Transtornos psiquiátricos**

*Rara:* alucinação, confusão, distúrbios do sono, delírios, ansiedade e pesadelos.

Reações adversas psíquicas podem ocorrer após administração de tramadol, podendo variar individualmente em intensidade e natureza (dependendo da personalidade do paciente e duração do tratamento). Esses efeitos incluem alteração no humor (geralmente euforia, ocasionalmente disforia), alterações em atividade (geralmente supressão, ocasionalmente elevação) e alterações na capacidade cognitiva e sensorial (por ex.: comportamento de decisão, problemas de percepção). Pode ocorrer dependência da droga. Os sintomas das reações de abstinência, similares àquelas ocorrendo durante a retirada de opiáceos, podem ocorrer como segue: agitação, ansiedade, nervosismo, insônia, hipercinesia, tremor e sintomas gastrointestinais. Outros sintomas que foram vistos muito raramente com a descontinuação de tramadol incluem: ataques de pânico, ansiedade grave, alucinações, parestesias, zumbido e sintomas não usuais do SNC (como



confusão, ilusões, despersonalização, desrealização, paranoia).

*Desconhecida:* síndrome da apneia central do sono.

#### **Transtornos do olho**

*Rara:* miose, midríase, visão turva.

**Transtornos gastrintestinais** *Muito comum:* náusea.

*Comum:* constipação, boca seca, vômito.

*Incomum:* ânsia de vômito, desconforto gastrintestinal (uma sensação de pressão no estômago, distensão abdominal), diarreia.

#### **Transtornos da pele e tecidos subcutâneos**

*Comum:* hiperidrose.

*Incomum:* reações dérmicas (por ex.: prurido, *rash*, urticária).

#### **Transtornos músculo-esqueléticos e dos tecidos conectivos**

*Rara:* fraqueza motora.

#### **Transtornos hepatobiliares**

Em poucos casos isolados foi relatado aumento nos valores das enzimas hepáticas em associação temporal com uso terapêutico de tramadol.

#### **Transtornos do trato urinário e renal**

*Rara:* distúrbios de micção (disúria e retenção urinária).

#### **Transtornos do sistema imune**

*Rara:* reações alérgicas (como dispneia, broncoespasmo, tosse, edema angioneurótico) e anafilaxia.

#### **Transtornos gerais e condições do local de administração**

*Comum:* fadiga

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

## **10. SUPERDOSE**

### **Sintomas**

Em princípio, no caso de intoxicação com tramadol, são esperados sintomas similares aos de outros analgésicos de ação central (opioides). Estes incluem em particular miose, vômito, colapso cardiovascular, distúrbios de consciência podendo levar ao coma, convulsões e depressão respiratória até parada respiratória.

### **Tratamento**

Aplicar medidas de emergência gerais. Manter aberta a via respiratória (aspiração!), manter a respiração e circulação dependendo dos sintomas. O antídoto no caso de depressão respiratória é a naloxona. Em experimentos animais a naloxona não apresentou efeito no caso de convulsões. Em tais casos, deve-se administrar diazepam intravenosamente.

No caso de intoxicações com as formulações orais, a descontaminação gastrointestinal com carvão ativado ou por lavagem gástrica é recomendada somente dentro de 2 horas após a ingestão de tramadol. A descontaminação gastrointestinal mais tarde pode ser útil no caso de intoxicação com quantidades excepcionalmente grandes ou formulações de liberação prolongada.

Tramadol é minimamente eliminado do soro por diálise ou hemofiltração. Portanto, o tratamento de intoxicação aguda com Tramadol apenas com hemodiálise ou hemofiltração não é apropriado para desintoxicação.

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



orientações.

### III - DIZERES LEGAIS

**Tramal Injetável:** MS - 1.8610.0003

**Tramal Retard:** MS - 1.8610.0004

**Tramal Solução oral:** MS - 1.8610.0005

**Tramal Cápsulas:** MS - 1.8610.0006

Farmacêutico responsável: Marcelo Mesquita – CRF-SP n° 31.885

#### **Tramal Retard e Tramal cápsulas**

**Fabricado por:**

Farmaceutici Formenti S.p.A., Via di Vittorio 2, 21040 Origgio (VA), Itália

**Embalado por:**

Grünenthal GmbH, Zieglerstraße 6, 52078 Aachen, Alemanha

#### **Tramal solução injetável e solução oral**

**Fabricado e embalado por:**

Grünenthal GmbH, Zieglerstraße 6, 52078 Aachen, Alemanha

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 205 2050

**Importado por:**

Grünenthal do Brasil Farmacêutica Ltda.

Avenida Guido Caloi, 1935, Bl. B e Bl. C – 1º andar – São Paulo - SP

CNPJ 10.555.143/0001-13

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

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/11/2022.**



V8 - R1122/CCDS23.0



Histórico de Alteração da Bula														
Dados da submissão eletrônica					Dados da petição/notificação que altera bula					Dados das alterações de bula				
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas					
Tram (cápsulas): 13/11/2015 Tram (solução injetável): 18/03/2016 Tram Retard: 14/10/2015 Tram (solução oral): 18/03/2016	Tram (cápsulas): 0991061151 Tram (solução injetável): 1372649168 Tram Retard: 0908225155 Tram (solução oral): 1372696160	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/05/2014	Tram (cápsulas): 0404483140 Tram (solução injetável): 0404481145 Tram Retard: 0404484147 Tram (solução oral): 0404577147	MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	01/06/2015	N/A primeira bula	VP e VPS	50 MG x 10 CAP 50 MG x 20 CAP 50 MG x 30 CAP 50 MG/ML SOL INJ CT 5 FR AMP VD INC X 1 ML 100 MG x 10 COM REV 100 MG x 20 COM REV 100 MG x 30 COM REV 100 MG/ML SOL OR GOT CT FR VD AMB X 10 ML					
Tram (cápsulas): 11/10/2017 Tram (solução injetável): 23/02/2018 Tram Retard: 23/02/2018 Tram (solução oral): 23/02/2018	Tram (cápsulas): 2104879177 Tram (solução injetável): 0143504183 Tram Retard: 0143548185 Tram (solução oral): 0143619188	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/01/2017	0181839/17-4	MEDICAMENTO NOVO - Ampliação do prazo de validade	09/10/2017	CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO COMPOSIÇÃO	VP e VPS	Alterações relacionadas apenas às apresentações: 50 MG x 10 CAP 50 MG x 20 CAP					
24/10/2019	Tram (cápsulas): 2580440195 Tram (solução injetável): 2580519193 Tram Retard: 2580598193 Tram (solução oral): 2580686196	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/10/2019	Tram (cápsulas): 2580440195 Tram (solução injetável): 2580519193 Tram Retard: 2580598193 Tram (solução oral): 2580686196	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/10/2019	ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	50 MG x 10 CAP 50 MG x 20 CAP 50 MG/ML SOL INJ CT 5 FR AMP VD INC X 1 ML 100 MG x 10 COM REV 100 MG x 20 COM REV 100 MG x 30 COM REV 100 MG/ML SOL OR GOT CT FR VD AMB X 10 ML					
Tram Retard: 06/02/2020	Tram Retard: 377269201	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/12/2015	1126762/15-3	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão de Nova Concentração no País	01/07/2019	APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP e VPS	50 MG x 10 COM REV 50 MG x 20 COM REV 100 MG x 10 COM REV 100 MG x 20 COM REV 100 MG x 30 COM REV					
23/04/2021	Tram (cápsulas): 1557747213 Tram (solução injetável): 1557878210 Tram Retard: 1557901218 Tram (solução oral): 1557998211	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/04/2021	Tram (cápsulas): 1557747213 Tram (solução injetável): 1557878210 Tram Retard: 1557901218 Tram (solução oral): 1557998211	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/04/2021	DADOS DE SEGURANÇA PRÉ CLINICOS ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	50 MG x 10 CAP 50 MG x 20 CAP 50 MG x 30 CAP 50 MG/ML SOL INJ CT 5 FR AMP VD INC X 1 ML 50 MG x 10 COM REV 50 MG x 20 COM REV 100 MG x 10 COM REV 100 MG x 20 COM REV 100 MG x 30 COM REV					



I 158  
L +  
D



**vancomicina**

**“Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999”**



**Pó para solução injetável  
500 mg**

A handwritten signature or mark in the bottom right corner of the page.

vancomicina

“Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999”

## I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome genérico: vancomicina

### APRESENTAÇÕES

**vancomicina 500 mg:** cada frasco-ampola contém cloridrato de vancomicina equivalente a 500 mg de vancomicina na forma de pó para solução injetável.  
Embalagem com 25 frascos-ampola.

### USO EXCLUSIVO POR INFUSÃO INTRAVENOSA

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

### COMPOSIÇÃO

**vancomicina 500 mg:** cada frasco-ampola contém 512,6 mg de cloridrato de vancomicina equivalente a 500 mg de vancomicina.

## II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

A vancomicina é indicada para o tratamento de infecções graves causadas por cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (resistentes a betalactâmicos), mas suscetíveis à vancomicina.

A vancomicina é indicada também para o tratamento de infecções causadas por outros microrganismos Gram-positivos suscetíveis à vancomicina em pacientes alérgicos à penicilina; pacientes que não podem receber ou não responderam a outras drogas, incluindo penicilinas ou cefalosporinas, e para o tratamento de infecções graves causadas por microrganismos suscetíveis à vancomicina e resistentes a outros antimicrobianos.

Sua efetividade tem sido demonstrada no tratamento de septicemia, infecções ósseas, infecções do trato respiratório inferior e infecções na pele e estruturas da pele. Quando as infecções estafilocócicas são localizadas e purulentas, os antibióticos são usados como auxiliares às medidas cirúrgicas apropriadas.

A vancomicina é eficaz no tratamento de endocardite estafilocócica. Sua efetividade também tem sido demonstrada isolada ou combinada com um aminoglicosídeo no tratamento de endocardite causada por estreptococos do grupo viridans ou *Streptococcus bovis*. Para endocardite causada por enterococos (*Enterococcus faecalis*), a vancomicina é eficaz somente em combinação com um aminoglicosídeo. A vancomicina é eficaz para o tratamento da endocardite por difteroides.

Como profilaxia contra endocardite bacteriana, em pacientes alérgicos à penicilina, que têm doença cardíaca congênita, doença reumática ou outra doença valvular adquirida, quando são submetidos a procedimentos cirúrgicos do trato gastrointestinal ou geniturinário, a vancomicina é o agente antibacteriano de primeira escolha, associada ou não à gentamicina.

A vancomicina é indicada como tratamento inicial quando se suspeita de estafilococo resistente à meticilina; porém, tão logo os dados de suscetibilidade estejam disponíveis, o tratamento deve ser ajustado de acordo.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A vancomicina tem sido usada com sucesso em combinação com rifampicina, aminoglicosídeo ou ambos na endocardite precoce em prótese de válvula, causada por *Staphylococcus epidermidis* ou por difteroides. Espécies para culturas bacteriológicas devem ser obtidas para se isolar e identificar microrganismos responsáveis pela infecção e determinar sua suscetibilidade à vancomicina.

Apesar da ausência de estudos clínicos controlados, a vancomicina intravenosa tem sido sugerida pela Associação de Cardiologia Americana e Associação de Odontologia Americana como profilaxia contra endocardite bacteriana em pacientes alérgicos à penicilina, que têm doença cardíaca congênita, doença reumática ou outra doença valvular adquirida, quando esses pacientes são submetidos a procedimentos dentários ou procedimentos cirúrgicos do trato respiratório superior.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Descrição:** a vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo tricíclico, derivado de cepas de *Amycolatopsis orientalis* (anteriormente conhecido como *Nocardia orientalis*). A vancomicina é cromatograficamente purificada.

A fórmula molecular do cloridrato de vancomicina é  $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}.HCl$  e o peso molecular é de aproximadamente 1486.

#### Farmacocinética:

**Absorção:** a vancomicina tem baixa absorção pelo trato gastrointestinal. Deve ser administrada por infusão intravenosa para o tratamento de infecções sistêmicas. A dose usual em um paciente adulto com função renal normal é de 1 g (10 a 15 mg/kg) a cada 12 horas, administrada por infusão intravenosa durante no mínimo 60 minutos.

O regime de doses de vancomicina ideal é aquele em que a concentração plasmática de pico (logo após infusão) seja menor que 40 a 50 mcg/mL e a concentração de equilíbrio esteja entre 5 a 15 mcg/mL, já que a concentração inibitória mínima para bactérias suscetíveis é < 5 mcg/mL. Concentrações plasmáticas de pico maiores que 50 mcg/mL foram relacionadas a ototoxicidade.

**Distribuição:** o volume de distribuição está entre 0,5 e 1 L/kg, sendo 0,7 L/kg o valor mais utilizado em cálculos. A distribuição da vancomicina é complexa, pois ocorre o fenômeno de redistribuição, que dificulta a medição da concentração plasmática de pico e sofre influência de variáveis como, por exemplo, idade do indivíduo.

Após administração intravenosa de vancomicina, são encontradas concentrações inibitórias nos líquidos pleural, pericárdico, ascítico e sinovial, assim como na urina, no líquido de diálise peritoneal e também nos tecidos que circundam o átrio. A vancomicina não penetra prontamente o líquido cerebrospinal, a menos que as meninges estejam inflamadas.



**Eliminação:** a meia-vida plasmática média é de aproximadamente 6 horas (faixa de 4 a 11 horas) para pacientes com função renal normal, porém em pacientes com função renal diminuída (oligúria ou anúria) a meia-vida plasmática é de aproximadamente 7 dias (faixa de 6 a 10 dias). Portanto pacientes com função renal normal podem receber uma dose de vancomicina a cada 8 a 12 horas, e pacientes com função renal diminuída devem receber uma dose por semana. A vancomicina é eliminada de 75-90% pela via renal por filtração glomerular, apenas cerca de 5% da dose é metabolizada. Uma pequena parte é eliminada na bile. O *clearance* da vancomicina é próximo ao *clearance* da creatinina. A vancomicina é muito pouco eliminada por hemodiálise ou diálise peritoneal, porém para pacientes que fazem diálise peritoneal ambulatorial contínua essa perda é significativa, sendo necessários ajustes de doses, como administrar o medicamento em uma frequência maior (geralmente a cada 3 a 5 dias) do que a realizada em pacientes com doença renal em estágio terminal. O mesmo ocorre em pacientes que fazem hemodiálise de alto fluxo ou de alta eficiência, que remove 17% da vancomicina.

#### Farmacodinâmica:

A vancomicina tem ação bactericida sobre microrganismos Gram-positivos. Sua ação resulta principalmente da inibição da biossíntese da parede celular, da alteração da permeabilidade da membrana citoplasmática e da síntese do RNA (ácido ribonucléico). Não há resistência cruzada entre a vancomicina e outras classes de antibióticos.

#### Microbiologia:

A vancomicina tem demonstrado atividade *in vitro* e clínica contra a maioria das cepas dos microrganismos listados abaixo, entretanto o principal uso é contra cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina.

#### Gram-positivos aeróbicos

Difteroides

Enterococos (*Enterococcus faecalis*)

Estafilococos, incluindo *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* (incluindo cepas heterogêneas resistentes à meticilina)

*Streptococcus bovis*

Estreptococos do grupo viridans

A vancomicina tem demonstrado atividade *in vitro* contra os seguintes microrganismos, porém sua significância clínica não foi estabelecida: *Listeria monocytogenes*; *Streptococcus pyogenes*; *Streptococcus pneumoniae* (incluindo cepas resistentes à penicilina); *Streptococcus agalactiae*; *Actinomyces* spp.; *Lactobacillus* spp e *Bacillus* sp.

A vancomicina não é ativa *in vitro* contra bacilos Gram-negativos, micobactéria ou fungo.

#### Sinergismo:

A combinação de vancomicina e um aminoglicosídeo apresenta ação sinérgica *in vitro* contra muitas cepas de *Staphylococcus aureus*, estreptococos não enterococos do grupo D, enterococos, *Streptococcus* sp. (grupo viridans).

#### Testes de Suscetibilidade:

##### Técnicas de difusão

O método Técnicas de Difusão, padronizado pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), é recomendado para testar a suscetibilidade à vancomicina. Os resultados dos testes de suscetibilidade, usando discos de 30 mcg de vancomicina, devem ser interpretados de acordo com os seguintes critérios:

Diâmetro do Halo (mm)	Interpretação
≥ 12	Suscetível
10 a 11	Intermediário
≤ 9	Resistente

Um resultado "susceptível" indica que o patógeno provavelmente será inibido pelos níveis sanguíneos normalmente alcançados. Um resultado "intermediário" sugere que o microrganismo deve ser susceptível se for usada alta dose ou se a infecção estiver confinada nos tecidos e líquidos onde altos níveis do antibiótico são atingidos. Um resultado "resistente" indica que as concentrações alcançadas não serão suficientes para inibir o microrganismo e outra terapia deve ser selecionada.

#### Cepas-Controle:

Procedimentos padronizados pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) requerem o uso de microrganismos de controle laboratorial (cepas ATCC). Os discos de 30 mcg de vancomicina devem produzir os seguintes halos de inibição:

Microrganismo	Diâmetro do Halo (mm)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	15 a 19

#### Técnicas de Diluição:

Usar o método de diluição (em caldo, ágar ou equivalente) padronizado pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Os valores de concentração inibitória mínima (CIM) obtidos devem ser interpretados de acordo com os seguintes critérios:



CIM (mcg/mL)	Interpretação
≤ 4	Suscetível
5 a 15	Intermediário
≥ 16	Resistente

Um resultado “susceptível” indica que o patógeno provavelmente será inibido pelos níveis sanguíneos normalmente alcançados. Um resultado “intermediário” sugere que o microrganismo deve ser susceptível se for usada alta dose ou se a infecção estiver confinada nos tecidos e líquidos onde altos níveis do antibiótico são atingidos. Um resultado “resistente” indica que as concentrações alcançadas não serão suficientes para inibir o microrganismo e outra terapia deve ser selecionada.

#### Cepas-Controle:

Os procedimentos de diluição requerem também o uso de cepas de controle laboratorial (cepas ATCC). A vancomicina padrão deve dar os seguintes valores de CIM.

Microrganismo	CIM (mcg/mL)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC29213	0,5 a 2
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	1 a 4

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Vancomicina é contraindicada em pacientes com conhecida hipersensibilidade a esse antibiótico ou a outro glicopeptídeo.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**Reações Relacionadas com a Infusão:** a administração intravenosa rápida (em poucos minutos) pode provocar uma hipotensão exagerada, incluindo choque e, raramente, parada cardíaca. Para diminuir a chance de reações relacionadas com a infusão rápida, a vancomicina deve ser administrada em uma solução diluída a concentrações de no máximo 5 mg/mL, a uma velocidade de no máximo 10 mg/minuto. A infusão deve sempre ser feita em pelo menos 60 minutos, mesmo quando doses menores de 500 mg são administradas (ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Geralmente, essas reações cessam prontamente ao interromper-se a infusão.

**Ototoxicidade:** tem ocorrido ototoxicidade, transitória ou permanente, em pacientes recebendo vancomicina, sendo relatada na maioria das vezes em pacientes que receberam doses excessivas, que tinham algum problema de perda de audição ou que estavam recebendo terapia concomitante com outro agente ototóxico, tal como um aminoglicosídeo.

Pacientes com insuficiência renal podem apresentar uma elevação da concentração sérica da vancomicina, aumentando o risco de ototoxicidade. Administrar vancomicina com cautela para esses pacientes. Testes periódicos da função auditiva podem ser úteis para monitorar o risco de ototoxicidade.

**Nefrotoxicidade:** as doses de vancomicina devem ser ajustadas em pacientes com disfunção renal. Para monitorar o risco de nefrotoxicidade em pacientes com insuficiência renal ou que estejam recebendo terapia concomitantemente com aminoglicosídeo, deve ser feita uma monitorização contínua da função renal e cuidados especiais devem ser tomados seguindo esquemas de doses apropriadas. (ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

**Colite Pseudomembranosa:** tem sido reportada colite pseudomembranosa com praticamente todos os antibióticos, incluindo vancomicina, podendo variar de leve a risco de morte; portanto, é importante considerar esse diagnóstico em pacientes que desenvolvem diarreia, associada com o uso de agentes antibacterianos. Tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon e pode permitir o aumento do crescimento de clostrídeos. Estudos indicam que a toxina produzida pelo *Clostridium difficile* é uma causa primária de “colite associada a antibióticos”.

Os casos leves de colite pseudomembranosa respondem normalmente à interrupção da droga. Em casos moderados a graves, as medidas devem incluir fluidos, eletrólitos, suplementação proteica e tratamento com uma droga antibacteriana clinicamente efetiva contra colite por *Clostridium difficile*.

**Superinfecção:** durante o tratamento, se ocorrer uma superinfecção devem ser tomadas medidas apropriadas, não descartando a possibilidade de crescimento de microrganismos resistentes.

**Neutropenia:** foi relatada neutropenia reversível em pacientes que estavam recebendo vancomicina (ver 9. REAÇÕES ADVERSAS). Pacientes que vão receber tratamento prolongado com vancomicina ou que estejam recebendo concomitantemente drogas neutropênicas devem ter uma monitorização periódica na contagem de leucócitos.

**Irritação tecidual:** a vancomicina é irritante ao tecido e só deve ser administrada via infusão intravenosa. Se for administrada via intramuscular ou quando houver extravasamento acidental poderá ocorrer dor, hipersensibilidade no local e até necrose.

Quando administrada via infusão intravenosa pode ocorrer dor, hipersensibilidade no local e tromboflebite, cuja frequência e gravidade podem ser minimizadas administrando-se a droga em concentrações de no máximo 5 mg/mL e velocidade lenta, de no máximo 10 mg/minuto, por sistema de rodízio dos locais de infusão, exceto nos casos em que a administração se faça por cateter venoso central. A infusão deve sempre ser feita em pelo menos 60 minutos, mesmo quando doses menores de 500 mg são administradas (ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

**Via intratecal:** a segurança e eficácia da administração de vancomicina por via intratecal não foram avaliadas.



**Via intraperitoneal:** relatos têm revelado que a administração de vancomicina por via intraperitoneal, durante a diálise peritoneal contínua em ambulatório, resultou em uma síndrome de peritonite química. Até o momento, esta síndrome tem variado de um dialisado turvo a um dialisado turvo acompanhado por dor abdominal e febre em vários graus. Esta síndrome parece ser de curta duração após a interrupção da vancomicina administrada por via intraperitoneal.

**Carcinogênese, Mutagênese e danos à Fertilidade:** não foi demonstrado potencial mutagênico da vancomicina em testes padrão de laboratório. Estudos de teratologia em animais não revelaram evidência de dano ao feto devido à vancomicina.

**Uso na Gravidez: categoria de risco C**

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

Não foram realizados estudos de reprodução animal com a vancomicina.

Em um estudo clínico controlado, os potenciais dos efeitos ototóxicos e nefrotóxicos da vancomicina em crianças foram avaliados quando a droga foi administrada por via intravenosa a mulheres grávidas, portadoras de infecções estafilocócicas graves, complicadas por serem viciadas em drogas de abuso intravenosas. A vancomicina foi encontrada no sangue do cordão umbilical. Não foi observada perda auditiva neurossensorial ou nefrotoxicidade com a vancomicina. Uma criança cuja mãe recebeu vancomicina no terceiro trimestre de gravidez apresentou perda auditiva de condução, não atribuível à administração do produto. Devido ao número de pacientes tratados neste estudo ser limitado e a vancomicina ter sido administrada somente no segundo e terceiro trimestres de gravidez, não se sabe se a vancomicina causa dano fetal. Devido ao fato dos estudos de reprodução em animais nem sempre predizerem a resposta em humano e ao fato da segurança do uso de vancomicina em mulheres grávidas não ter sido estabelecida, a vancomicina só deve ser administrada a mulheres grávidas se absolutamente necessário.

**Uso na Lactação**

A vancomicina é excretada no leite humano. Deve-se ter cuidado quando a vancomicina for administrada a mulheres que estejam amamentando. Deve-se descontinuar a droga ou a amamentação, considerando a importância da droga para a mãe.

**Uso Pediátrico**

Em recém-nascidos prematuros e lactentes jovens é recomendável controlar a concentração sérica de vancomicina.

**Idosos**

A diminuição natural na filtração glomerular com o aumento da idade pode levar a uma elevação da concentração sérica da vancomicina. Os esquemas de doses de vancomicina devem ser ajustados de acordo com a função renal nos pacientes idosos (ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

**Drogas nefrotóxicas e ototóxicas:** o uso concomitante da vancomicina com outros agentes nefrotóxicos e/ou ototóxicos, como colistina, estreptomicina, neomicina, canamicina, tobramicina, gentamicina, amicacina, anfotericina B, bacitracina, cisplatina, paramomicina, polimixina B, ciclosporina, ácido etacrínico, furosemida, bumetanida, capreomicina, estreptozocina, carmustina, ácido acetilsalicílico ou outro salicilato, pode aumentar os riscos de reações tóxicas nos ouvidos e nos rins. Ao utilizar vancomicina concomitantemente com drogas ototóxicas pode ocorrer perda auditiva que pode progredir para surdez, mesmo com a descontinuação da droga, sendo que a perda auditiva pode ser reversível, mas geralmente é permanente. Nesses casos devem-se efetuar determinações audiométricas. Os efeitos da toxicidade auditiva da vancomicina, como tinnitus, tontura ou vertigem, podem ser mascarados por anti-histamínicos, buclizina, ciclizina, meclizina, fenotiazinas, tioxantenos, trimetobenzamida. Quando a utilização de vancomicina e aminoglicosídeo for necessária, atentar para a possibilidade de reações adversas devido a interação entre eles, podendo ser necessárias verificações da função renal, da concentração sérica, ajustes de dose ou utilização de outros antibióticos. (ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Incompatibilidade).

**Agentes anestésicos e vecurônio:** a utilização de vancomicina com agentes anestésicos (ex.: tiopental, propofol, sulfentanila) e vecurônio pode causar hipotensão e aumentar a depressão neuromuscular. O uso concomitante de vancomicina e agentes anestésicos tem sido associado com a ocorrência de reações anafilactoides e a um aumento das reações ligadas à infusão (ex.: hipotensão, rubor, eritema, urticária, prurido) (ver 9. REAÇÕES ADVERSAS). Eritema e rubor semelhante ao que ocorre com a liberação de histamina têm ocorrido em pacientes pediátricos recebendo vancomicina e agentes anestésicos concomitantemente.

O risco de reações adversas relacionadas à infusão pode ser minimizado se a vancomicina for administrada numa infusão lenta (velocidade de no máximo 10 mg/minuto), antes da indução da anestesia. A infusão deve sempre ser feita em pelo menos 60 minutos, mesmo quando doses menores de 500 mg são utilizadas (ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

**Dexametasona:** em estudos com animais verificou-se que a administração de vancomicina e dexametasona causou uma diminuição da penetração da vancomicina no líquido cérebrospinal, portanto ao utilizar dexametasona como adjuvante no tratamento de meningites bacterianas recomenda-se que seja administrada antes ou junto à primeira dose de vancomicina.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Vancomicina deve ser armazenada em sua embalagem original à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Este produto tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

**Após reconstituição com água para injetáveis, manter em temperatura ambiente (15°C a 30°C) por até 24 horas ou sob refrigeração (2°C a 8°C) por até 14 dias. (ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).**

**Após diluição com Cloreto de Sódio 0,9% ou Glicose 5%, manter em temperatura ambiente (15°C a 30°C) por até 24 horas ou sob refrigeração (2°C a 8°C) por até 14 dias. (ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).**



Após diluição com Solução de Ringer Lactato, manter em temperatura ambiente (15°C a 30°C) por até 24 horas ou sob refrigeração (2°C a 8°C) por até 96 horas. (ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

#### Características Físicas e Organolépticas

**Aspecto do pó:** pó branco ou quase branco. O pH após reconstituição com 10 mL de água para injetáveis é 2,5 a 4,5.

**Aspecto da solução após reconstituição:** solução incolor ou marrom claro (ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

**Aspecto da solução após diluição:** solução incolor ou quase incolor (ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.



## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### POSOLOGIA

**NOTA:** as doses são dadas em termos de vancomicina.

#### Adultos

A dose intravenosa usual é de 2 g/dia divididos em: 500 mg a cada 6 horas ou 1 g a cada 12 horas.

Outros fatores tais como idade ou obesidade, podem requerer modificação na dose usual diária.

• **Pacientes com restrição de líquidos:** a vancomicina deve ser administrada a uma concentração de no máximo 10 mg/mL e a uma velocidade de infusão de no máximo 10 mg/minuto.

**ATENÇÃO:** concentrações acima de 5 mg/mL aumentam o risco de reações relacionadas com a infusão. Eventos relacionados com a infusão podem, entretanto, ocorrer a qualquer velocidade ou concentração (ver 9. REAÇÕES ADVERSAS).

#### Endocardite (profilaxia):

Quando pacientes alérgicos à penicilina e que têm doença cardíaca congênita, doença reumática ou outra doença valvular adquirida, são submetidos a procedimentos cirúrgicos do trato gastrointestinal ou geniturinário, a dose usual é de 1 g, administrado durante 2 horas. O término da infusão deve ocorrer 30 minutos antes do início da cirurgia (respeitando-se o tempo de infusão).

Dependendo do risco de infecção, a gentamicina pode ser associada, sendo administrada por via intramuscular ou intravenosa, em local diferente, na dose de 1,5 mg/kg de peso corporal, não ultrapassando 120 mg.

#### Adultos com função renal diminuída

• **Dose Inicial:** 15 mg/kg de peso corporal.

• **Dose de Manutenção:** ajustar as doses de acordo com o *clearance* de creatinina como indicado na Tabela 1.

Tabela 1: Adultos com função renal diminuída – Doses de Manutenção

Clearance de Creatinina (mL/min)	Dose
> 80	500 mg a cada 6 horas ou 1 g a cada 12 horas
50 – 80	1 g a cada 1 a 3 dias
10 – 50	1 g a cada 3 a 7 dias
< 10	1 g a cada 7 a 14 dias

**Pacientes funcionalmente anéfricos:** a tabela não é válida para tais pacientes. Para pacientes funcionalmente anéfricos, uma dose inicial de 15 mg/kg deve ser administrada para alcançar prontamente as concentrações séricas terapêuticas. A dose necessária para manter concentrações estáveis é de 1,9 mg/kg/dia.

Em pacientes com diminuição acentuada da função renal, pode ser mais conveniente administrar doses de manutenção de 250 mg a 1 g, uma vez a cada diversos dias ao invés de doses diárias. Em caso de anúria, tem sido recomendada a dose de 1 g a cada 7 a 10 dias.

#### Determinação do *clearance* de creatinina a partir da creatinina sérica:

Quando se conhece somente a concentração de creatinina sérica\*, a seguinte fórmula (baseada no sexo, peso e idade do paciente) pode ser usada para calcular o *clearance* de creatinina, sendo que o *clearance* de creatinina neste caso é somente estimado (mL/min) e deve ser medido imediatamente assim que possível.

$$\text{Homem} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{idade em anos})}{72 \times \text{Concentração sérica de creatinina (mg/100 mL)}}$$

Mulher = 0,85 x o valor acima.



#### \*ATENÇÃO:

A creatinina sérica deve representar um estado de equilíbrio da função renal. De outra forma o valor estimado para o *clearance* de creatinina não é válido. O *clearance* calculado a partir dessa fórmula acaba sendo superestimado em pacientes com as seguintes condições:

- (1) caracterizados por diminuição da função renal, tais como choque, insuficiência cardíaca grave ou oligúria;
- (2) nos quais está ausente uma relação normal entre massa muscular e peso corporal total, tais como em pacientes obesos ou naqueles com doença hepática, edema ou ascite;
- (3) acompanhados por debilitação, má nutrição ou inatividade.

#### Idosos

Administrar as mesmas doses de **Adultos**.

Idosos têm maior chance de apresentar diminuição da função renal, pode ser necessário reduzir as doses (ver **Adultos com função renal diminuída**)

#### Crianças

##### Crianças até 1 mês de idade:

Estes pacientes têm um maior volume de distribuição e a função renal incompletamente desenvolvida, portanto as normas posológicas diferem das recomendadas para crianças maiores de 1 mês de idade e adultos, devendo-se diminuir as doses intravenosas diárias.

- **Primeira semana de vida:** dose inicial de 15 mg/kg de peso corporal, seguida de 10 mg/kg de peso corporal a cada 12 horas; cada dose deve ser administrada por um tempo de no mínimo 60 minutos.
- **Segunda semana até 1 mês de vida:** dose inicial de 15 mg/kg de peso corporal, seguida de 10 mg/kg de peso corporal a cada 8 horas.

##### Crianças acima de 1 mês a 12 anos de idade:

A dose intravenosa usual é de 10 mg/kg de peso corporal a cada 6 horas, ou 20 mg/kg de peso corporal a cada 12 horas.

##### Crianças com endocardite bacteriana:

A dose intravenosa usual é de 20 mg/kg de peso corporal administrado durante 1 a 2 horas. O término da infusão deve ocorrer 30 minutos antes do início da cirurgia (respeitando-se o tempo de infusão de no mínimo 60 minutos).

**ATENÇÃO:** monitorar o paciente, principalmente aqueles com função renal diminuída e idosos, realizando audiograma, exames de urina, função renal, hemograma, concentração sérica de vancomicina. A concentração sérica de vancomicina pode ser determinada por ensaio microbiológico, radioimunoensaio, imunoensaio com polarização fluorescente, imunoensaio fluorescente ou cromatografia líquida de alta pressão.

#### Duração do tratamento

Como na terapia com antibióticos em geral, o tratamento com vancomicina deve ser prolongado por um mínimo de 48 a 72 horas após abaixar a temperatura do paciente, ou após a constatação da erradicação bacteriana.

#### MODO DE USAR

##### INFUSÃO INTRAVENOSA

- A vancomicina deve ser administrada exclusivamente por Infusão Intravenosa (gota a gota na veia) a uma velocidade de no máximo 10 mg/minuto. A infusão deve sempre ser feita em pelo menos 60 minutos, mesmo quando soluções mais diluídas ou doses menores de 500 mg são administradas. Diminui-se a possibilidade de tromboflebite usando soluções com concentração de no máximo 5 mg/mL e fazendo rotação nos locais de administração (a menos que a administração se faça por cateter venoso central).
- Não administrar por via Intramuscular (pode haver necrose dos tecidos) e nem por via Intravenosa Direta (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

#### ATENÇÃO:

- Frequentemente os hospitais reconstituem produtos injetáveis utilizando agulhas 40x12, que aumentam a incidência de pequenos fragmentos de rolha serem levados para dentro do frasco durante o procedimento. Agulhas 30x8 ou 25x8, embora dificultem o processo de reconstituição, têm menor probabilidade de carregarem partículas de rolhas para dentro dos frascos. Deve-se, no entanto, sempre inspecionar visualmente os produtos antes da administração, descartando-os se contiverem partículas.
- O produto preparado em capela de fluxo unidirecional (laminar) validado pode ser armazenado pelos tempos descritos a seguir. Para produtos preparados fora desta condição, recomenda-se o uso imediato.

#### vancomicina 500 mg - INFUSÃO INTRAVENOSA

##### Reconstituição

**Diluyente:** Água para injetáveis. **Volume:** 10 mL.

Após reconstituição, o produto tem volume final de aproximadamente 10,2 mL e concentração de aproximadamente 49 mg/mL.

**Aparência da solução reconstituída:** incolor ou marrom claro.

##### Estabilidade após reconstituição:

Temperatura ambiente (15°C a 30°C): 24 horas.

Sob refrigeração (2°C a 8°C): 14 dias.

##### Diluição

**Diluyente:** Cloreto de Sódio 0,9%; Glicose 5% ou Solução de Ringer Lactato. **Volume:** 100 mL.

Após diluição, o produto tem concentração de aproximadamente 4,5 mg/mL.

**Aparência da solução diluída:** incolor ou quase incolor.

**Estabilidade após a diluição com Cloreto de Sódio 0,9% ou Glicose 5%:**

Temperatura ambiente (15°C a 30°C): 24 horas.



Sob refrigeração (2°C a 8°C): 14 dias.

**Estabilidade após a diluição com Solução de Ringer Lactato:**

Temperatura ambiente (15°C a 30°C): 24 horas.

Sob refrigeração (2°C a 8°C): 96 horas.

**Tempo de infusão:** 1 hora. Não ultrapassar 10 mg/minuto.



#### **Incompatibilidade:**

A solução de vancomicina tem um pH baixo e pode provocar instabilidade química ou física quando misturada com outros compostos (especialmente com soluções alcalinas).

A vancomicina tem demonstrado incompatibilidade com: albumina humana, aminofilina, anfotericina B (complexo com colesteril sulfato), aztreonam, bivalirudina, cefazolina, cefotaxima, cefotetano, cefoxitina, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima, cloranfenicol (succinato sódico), dimenidrinato, fusidato sódico, foscarnet, heparina sódica, idarrubicina, metotrexato sódico, nafcilina sódica, omeprazol, pantoprazol sódico, piperacilina + tazobactam, propofol, sargramostim, ticarcilina + clavulanato de potássio e varfarina.

A vancomicina não deve ser misturada com outros medicamentos.

Se clinicamente necessária a utilização concomitante de uma dessas drogas e vancomicina, elas devem ser administradas separadamente (não misturá-las no mesmo frasco ou na mesma bolsa). Se estiver utilizando a técnica em Y, suspender temporariamente a administração de um medicamento enquanto se administra o outro.

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

**Reações relacionadas com a infusão:** quando administrada via infusão intravenosa pode ocorrer dor, hipersensibilidade no local e tromboflebite. Durante ou logo após uma infusão rápida de vancomicina, os pacientes podem desenvolver reações anafilactoides, incluindo hipotensão, chiado, dispneia, urticária ou prurido, choque e parada cardíaca. Em uma infusão rápida há liberação de histamina, situação que pode causar a Síndrome do Homem Vermelho caracterizada por arrepios ou febre, desmaio, aceleração dos batimentos cardíacos, quedas de pressão, coceira na pele, náusea ou vômito, erupção e vermelhidão na parte superior do corpo. Essas reações são comuns quando a administração é rápida (velocidade de infusão superior a 10 mg/minuto) e geralmente desaparecem dentro de 20 minutos após término da infusão, mas podem persistir por várias horas.

As reações relacionadas com a infusão são raras se a vancomicina for administrada corretamente: diluída a concentrações de no máximo 5 mg/mL e infundidas na velocidade de até 10 mg/minuto. A infusão deve sempre ser feita em pelo menos 60 minutos, mesmo quando doses menores de 500 mg são administradas.

**Nefrotoxicidade:** raramente foram relatados danos renais, manifestados principalmente por aumento nas concentrações de creatinina sérica ou do nitrogênio ureico sanguíneo em pacientes que receberam altas doses de vancomicina. Foram relatados raros casos de nefrite intersticial. A maioria desses relatos ocorreu em pacientes que receberam aminoglicosídeos concomitantemente ou que tinham disfunção renal pré-existente. Quando a vancomicina foi interrompida, a uremia desapareceu na maioria dos pacientes.

**Gastrintestinais:** pode ocorrer colite pseudomembranosa durante ou após o tratamento com vancomicina (ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). A colite pseudomembranosa é caracterizada por dor e cólicas abdominais graves, abdômen sensível ao toque, diarreia aquosa com ou sem sangue, febre.

A ocorrência de colite pseudomembranosa é rara.

**Ototoxicidade:** foram relatados diversos casos de perda de audição relacionada com o uso de vancomicina. A maioria desses pacientes tinha disfunção renal, perda de audição pré-existente ou estava em tratamento concomitante com outras drogas ototóxicas. Vertigem, tontura e tinitus foram relatados raramente.

**Hematopoiесе:** têm sido reportados alguns casos de neutropenia reversível, geralmente começando uma semana ou mais após o início da terapia com vancomicina ou após uma dose total maior que 25 gramas. A neutropenia parece ser prontamente reversível quando a vancomicina é interrompida. Trombocitopenia foi relatada raramente. Apesar de não ter sido estabelecida uma relação causal, agranulocitose reversível (granulócitos menor que 500/mm<sup>3</sup>) tem sido relatada raramente.

**Pele e anexos:** raramente foram observados casos de erupções cutâneas (incluindo dermatite esfoliativa), reações de hipersensibilidade, prurido, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, urticária e vasculite.

**Sistema imune:** pode ocorrer erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS).

**Outras:** raramente foram relatados febre medicamentosa, náusea e calafrios. Foi relatada peritonite química após administração intraperitoneal de vancomicina (ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

**ATENÇÃO:** suspeitar de ototoxicidade, nefrotoxicidade ou colite pseudomembranosa se, após a descontinuação da vancomicina, ocorrer dor e cólicas abdominais graves, dor ou sensibilidade abdominal, mudança na frequência e quantidade de urina, diarreia aquosa ou grave (podendo ser sanguinolenta), dificuldade para respirar, sonolência, febre, sede excessiva, perda do apetite, perda auditiva, náusea, vômito, zumbido ou barulho nos ouvidos e fraqueza.

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

### **10. SUPERDOSE**

Uma dose excessiva de vancomicina pode resultar em oligúria ou falência da função renal.

São necessários cuidados gerais de suporte com monitorização para eletrólitos, fluidos, função auditiva, hematológica (principalmente plaquetas e contagem de glóbulos brancos), função renal e vestibular.

A vancomicina é muito pouco removida do sangue por diálise. A hemofiltração e hemoperfusão com resina polissulfônica têm resultado no aumento do clearance da vancomicina.

Ao se defrontar com um caso de superdosagem, considerar a possibilidade de envolvimento de drogas múltiplas, interação de drogas e eventual cinética inusitada da droga no paciente.

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

**Referências Bibliográficas**

1. National Committee for Clinical Laboratory Standards, *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard-Seven Edition*. NCCLS document M2-A7 (ISBN 1-56238-393-0). NCCLS, Wayne, PA 19087-1898, 2000.
2. Handbook on Injectable Drugs, 17th Edition, 2013, Lawrence A. Trissel, American Society of Health-System Pharmacists.
3. Physicians Desk Reference, 55<sup>th</sup> Edition, 2001, Thompson PDR at Montvale, NJ 07645-1742.
4. Drug Information for the Health Care Professional – USP DI, 27 th Edition, 2007, Thomson –Micromedex.
5. WINTER, M.E., Basic Clinical Pharmacokinetics, 4 th edition, Linppincott Williams & Wilkins, p 451-455, 2003.



**III) DIZERES LEGAIS**

Registro MS 1.5562.0041

Farm.: Resp.: Sidnei Bianchini Junior - CRF-SP Nº 63.058

Antibióticos do Brasil Ltda.

Rod. Professor Zeferino Vaz, SP - 332, Km 135 - Cosmópolis - SP

CNPJ 05.439.635/0001-03

Indústria Brasileira

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

**IB110221**



**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	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Pó para solução injetável – 500 mg e 1 g
06/07/2020	2166881/20-7	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	1) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Pó para solução injetável – 500 mg e 1 g
08/09/2016	2261301/16-3	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário Eletrônico da ANVISA.	VPS	Pó para solução injetável – 500 mg e 1 g





Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: cloridrato de vancomicina

<b>Nome da Empresa Detentora do Registro</b>	ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA	<b>CNPJ</b>	05.439.635/0001-03	<b>Autorização</b>	1.05.562-2
<b>Processo</b>	25351.318351/2015-18	<b>Categoria Regulatória</b>	Genérico	<b>Data do registro</b>	07/03/2016
<b>Nome Comercial</b>	cloridrato de vancomicina	<b>Registro</b>	155620041	<b>Vencimento do registro</b>	03/2026
<b>Princípio Ativo</b>	CLORIDRATO DE VANCOMICINA			<b>Medicamento de referência</b>	VANOCINA CP
<b>Classe Terapêutica</b>	ANTIBIOTICOS SISTEMICOS SIMPLES			<b>ATC</b>	ANTIBIOTICOS SISTEMICOS SIMPLES
<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 PO SOL INJ CT FA VD TRANS <b>ATIVA</b>	1556200410019	PO ESTERIL PARA SOLUÇÃO INJETAVEL	07/03/2016	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	CLORIDRATO DE VANCOMICINA				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE</li> <li>Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Fabricante:</b> ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA</li> <li><b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0001-03</li> <li><b>Endereço:</b> COSMÓPOLIS - SP - BRASIL</li> <li><b>Etapas de Fabricação:</b> Processo produtivo completo</li> </ul>				

<b>Via de Administração</b>	INTRAVENOSO				
<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob prescrição médica com retenção de receita				
<b>Restrição de uso</b>	Adulto e Pediátrico				
<b>Destinação</b>	Hospitalar				
<b>Tarja</b>	Vermelha sob restrição				
<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>
2	1 G PO SOL INJ CT FA VD TRANS <b>ATIVA</b>	1556200410027	PO ESTERIL PARA SOLUÇÃO INJETAVEL	07/03/2016	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	CLORIDRATO DE VANCOMICINA				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE</li> <li>Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ( )</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Fabricante:</b> ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA</li> <li><b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0001-03</li> <li><b>Endereço:</b> COSMÓPOLIS - SP - BRASIL</li> <li><b>Etapas de Fabricação:</b> Processo produtivo completo</li> </ul>				
<b>Via de Administração</b>	INTRAVENOSO				
<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob prescrição médica com retenção de receita				
<b>Restrição de uso</b>	Adulto e Pediátrico				





<b>Destinação</b>	Hospitalar				
<b>Tarja</b>	Vermelha				
<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>
3	500 MG PO SOL INJ CX 25 FA VD TRANS <b>ATIVA</b>	1556200410035	PO ESTERIL PARA SOLUÇÃO INJETAVEL	07/03/2016	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	CLORIDRATO DE VANCOMICINA				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primária - FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE</li> <li>• Secundária - CAIXA DE CARTOLINA SEM COLMEIA ( )</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fabricante:</b> ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA</li> <li><b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0001-03</li> <li><b>Endereço:</b> COSMÓPOLIS - SP - BRASIL</li> <li><b>Etapa de Fabricação:</b></li> </ul>				
<b>Via de Administração</b>	INTRAVENOSO				
<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob prescrição médica com retenção de receita				
<b>Restrição de uso</b>	Adulto e Pediátrico				
<b>Destinação</b>	Hospitalar				
<b>Tarja</b>	Vermelha				
<b>Apresentação fracionada</b>	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	1 G PO SOL INJ CX 25 FA VD TRANS <b>ATIVA</b>	1556200410043	PO ESTERIL PARA SOLUÇÃO INJETAVEL	07/03/2016	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	CLORIDRATO DE VANCOMICINA				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE</li> <li>Secundária - CAIXA DE CARTOLINA SEM COLMEIA ()</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Fabricante:</b> ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA</li> <li><b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0001-03</li> <li><b>Endereço:</b> COSMÓPOLIS - SP - BRASIL</li> <li><b>Etapas de Fabricação:</b> Processo produtivo completo</li> </ul>				
<b>Via de Administração</b>	INTRAVENOSO				
<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob prescrição médica com retenção de receita				
<b>Restrição de uso</b>	Adulto e Pediátrico				
<b>Destinação</b>	Hospitalar				
<b>Tarja</b>	Vermelha				
<b>Apresentação fracionada</b>	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	500 MG PO SOL INJ INFUS IV CT FA VD TRANS + BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 100 ML <b>ATIVA</b>	1556200410051	PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL + SOLUÇÃO DILUENTE	07/03/2016	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	CLORIDRATO DE VANCOMICINA				





<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE</li> <li>Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ( )</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Fabricante:</b> ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA <b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0001-03 <b>Endereço:</b> COSMÓPOLIS - SP - BRASIL <b>Etapa de Fabricação:</b> Processo produtivo completo</li> <li><b>Fabricante:</b> BEKER PRODUTOS FÁRMACO HOSPITALARES LTDA <b>CNPJ:</b> - 47.231.121/0001-08 <b>Endereço:</b> EMBU DAS ARTES - SP - BRASIL <b>Etapa de Fabricação:</b> Fabricação do diluente</li> <li><b>Fabricante:</b> HALEX ISTAR INDÚSTRIA FARMACÊUTICA SA <b>CNPJ:</b> - 01.571.702/0001-98 <b>Endereço:</b> GOIÂNIA - GO - BRASIL <b>Etapa de Fabricação:</b> Fabricação do diluente</li> </ul>				
<b>Via de Administração</b>	INTRAVENOSO				
<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob prescrição médica com retenção de receita				
<b>Restrição de uso</b>	Adulto e Pediátrico				
<b>Destinação</b>	Hospitalar				
<b>Tarja</b>	Vermelha				
<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>
6	500 MG PO SOL INJ CX 50 FA VD TRANS <input type="checkbox"/> ATIVA	1556200410061	PO ESTERIL PARA SOLUÇÃO INJETAVEL	07/03/2016	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	CLORIDRATO DE VANCOMICINA				



<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE</li> <li>Secundária - CAIXA DE CARTOLINA SEM COLMEIA ()</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Fabricante:</b> ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA</li> <li><b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0001-03</li> <li><b>Endereço:</b> COSMÓPOLIS - SP - BRASIL</li> <li><b>Etapas de Fabricação:</b> Processo produtivo completo</li> </ul>				
<b>Via de Administração</b>	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA				
<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob prescrição médica com retenção de receita				
<b>Restrição de uso</b>	Adulto e Pediátrico				
<b>Destinação</b>	Hospitalar				
<b>Tarja</b>	Vermelha				
<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>
7	500 MG PO SOL INJ INFUS IV CX 10 FA VD TRANS + 10 BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 100 ML <input type="checkbox"/> ATIVA	1556200410078	PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL + SOLUÇÃO DILUENTE	07/03/2016	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	CLORIDRATO DE VANCOMICINA				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE</li> <li>Secundária - CAIXA DE CARTOLINA SEM COLMEIA ()</li> </ul>				

<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fabricante:</b> ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA <b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0001-03 <b>Endereço:</b> COSMÓPOLIS - SP - BRASIL <b>Etapas de Fabricação:</b> Processo produtivo completo</li> <li>• <b>Fabricante:</b> BEKER PRODUTOS FÁRMACO HOSPITALARES LTDA <b>CNPJ:</b> - 47.231.121/0001-08 <b>Endereço:</b> EMBU DAS ARTES - SP - BRASIL <b>Etapas de Fabricação:</b> Fabricação do diluente</li> <li>• <b>Fabricante:</b> HALEX ISTAR INDÚSTRIA FARMACÊUTICA SA <b>CNPJ:</b> - 01.571.702/0001-98 <b>Endereço:</b> GOIÂNIA - GO - BRASIL <b>Etapas de Fabricação:</b> Fabricação do diluente</li> </ul>				
<b>Via de Administração</b>	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA				
<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob prescrição médica com retenção de receita				
<b>Restrição de uso</b>	Adulto e Pediátrico				
<b>Destinação</b>	Hospitalar				
<b>Tarja</b>	Vermelha				
<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>
8	500 MG PO SOL INJ INFUS IV CX 25 FA VD TRANS + 25 BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 100 ML <input type="checkbox"/> ATIVA	1556200410086	PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL + SOLUÇÃO DILUENTE	07/03/2016	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	CLORIDRATO DE VANCOMICINA				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				



<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE</li> <li>Secundária - CAIXA DE CARTOLINA SEM COLMEIA ()</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Fabricante:</b> ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA <b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0001-03 <b>Endereço:</b> COSMÓPOLIS - SP - BRASIL <b>Etapa de Fabricação:</b> Processo produtivo completo</li> <li><b>Fabricante:</b> BEKER PRODUTOS FÁRMACO HOSPITALARES LTDA <b>CNPJ:</b> - 47.231.121/0001-08 <b>Endereço:</b> EMBU DAS ARTES - SP - BRASIL <b>Etapa de Fabricação:</b> Fabricação do diluente</li> <li><b>Fabricante:</b> HALEX ISTAR INDÚSTRIA FARMACÊUTICA SA <b>CNPJ:</b> - 01.571.702/0001-98 <b>Endereço:</b> GOIÂNIA - GO - BRASIL <b>Etapa de Fabricação:</b> Fabricação do diluente</li> </ul>				
<b>Via de Administração</b>	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA				
<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob prescrição médica com retenção de receita				
<b>Restrição de uso</b>	Adulto e Pediátrico				
<b>Destinação</b>	Hospitalar				
<b>Tarja</b>	Vermelha				
<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	1 G PO SOL INJ CX 50 FA VD TRANS <b>ATIVA</b>	1556200410094	PO ESTERIL PARA SOLUÇÃO INJETAVEL	07/03/2016	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	CLORIDRATO DE VANCOMICINA				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				



<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE</li> <li>Secundária - CAIXA DE CARTOLINA SEM COLMEIA ()</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Fabricante:</b> ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA</li> <li><b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0001-03</li> <li><b>Endereço:</b> COSMÓPOLIS - SP - BRASIL</li> <li><b>Etapas de Fabricação:</b> Processo produtivo completo</li> </ul>				
<b>Via de Administração</b>	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA				
<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob prescrição médica com retenção de receita				
<b>Restrição de uso</b>	Adulto e Pediátrico				
<b>Destinação</b>	Hospitalar				
<b>Tarja</b>	Vermelha				
<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>
10	1 G PO SOL INJ INFUS IV CT FA VD TRANS + BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 250 ML <b>ATIVA</b>	1556200410108	PO ESTERIL PARA SOLUÇÃO INJETAVEL	12/09/2022	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	CLORIDRATO DE VANCOMICINA				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - Frasco-ampola de vidro transparente (VIDRO TIPO I, NEUTRO BOROSSILICATO, ROLHA CAWITON COMPOSTO ELASTOMÉRICO TERMOPLÁSTICO A BASE DE UM COPOLÍMERO TRIBLOCO ESTIRENO-ETILENO-BUTILENO-ESTIRENO (SEBS))</li> <li>Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()</li> </ul>				



<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Fabricante:</b> ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA</li></ul> <b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0001-03 <b>Endereço:</b> COSMÓPOLIS - SP - BRASIL <b>Etapa de Fabricação:</b> Processo produtivo completo	
<b>Via de Administração</b>	-	
<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)	
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob prescrição médica com retenção de receita	
<b>Restrição de uso</b>	Adulto e Pediátrico	
<b>Destinação</b>	Hospitalar	
<b>Tarja</b>	Vermelha	
<b>Apresentação fracionada</b>	Não	



I 463  
L 10  
D



**cefalotina sódica**  
"Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999"



**Pó para solução injetável**  
**1 g**

A handwritten signature in black ink, located in the bottom right corner of the page.

cefalotina sódica

“Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999”

## I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome genérico: cefalotina sódica

### APRESENTAÇÃO

**cefalotina 1 g:** cada frasco-ampola contém cefalotina sódica equivalente a 1 g de cefalotina na forma de pó para solução injetável. Embalagem com 50 frascos-ampola.

### VIA INTRAMUSCULAR OU INTRAVENOSA

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

### COMPOSIÇÃO

**cefalotina 1 g:** cada frasco-ampola contém 1,055 g de cefalotina sódica equivalente a 1 g de cefalotina.

Excipiente: bicarbonato de sódio (tamponante).

A cefalotina sódica contém 2,8 mEq de sódio por grama.

## II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

A cefalotina sódica é indicada para o tratamento de infecções graves causadas por cepas suscetíveis dos microrganismos descritos no item **Microbiologia**. Devem ser realizados testes de suscetibilidade e cultura. O tratamento pode ser iniciado antes que os resultados destes testes sejam conhecidos.

**Infecções do trato respiratório** causadas por *Streptococcus pneumoniae*, estafilococos (produtores e não produtores de penicilinase), *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella* sp. e *Haemophilus influenzae*.

**Infecções da pele e tecidos moles** causadas por estafilococos (produtores e não produtores de penicilinase), *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella* sp.

**Infecções do trato geniturinário** causadas por *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella* sp.

**Septicemia** causada por *Streptococcus pneumoniae*, estafilococos (produtores e não produtores de penicilinase), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella* sp.

**Infecções gastrintestinais** causadas por *Salmonella* sp. e *Shigella* sp.

**Meningite** causada por *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* e estafilococos (produtores e não produtores de penicilinase).

**Infecções ósseas e articulares** causadas por estafilococos (produtores e não produtores de penicilinase).

**Profilaxia cirúrgica:** em procedimentos cirúrgicos contaminados ou potencialmente contaminados.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A cefalotina é altamente ativa contra estafilococos, incluindo os produtores de penicilinase; enterococos e *E. coli*. Em um estudo clínico com 11 pacientes com infecções por microrganismos Gram-positivos, 10 foram tratados com sucesso: 5 com infecções causadas por estafilococos produtores de penicilinase e 5 com infecções causadas por enterococos.<sup>(1)</sup>

A cefalotina foi utilizada em um estudo com adultos para profilaxia de substituição de válvula cardíaca. Foi utilizada dose intraoperatória de 2 g, que produziu atividade antimicrobiana adequada na corrente sanguínea durante o período de circulação extracorpórea.<sup>(2)</sup>

Em um estudo duplo-cego com 148 pacientes para avaliar a efetividade da cefalotina na profilaxia de morbidade de pacientes submetidas à cesariana, a administração profilática de cefalotina produziu uma diminuição significativa na taxa de infecção pós-operatória. O grupo que recebeu o antibiótico apresentou uma taxa de morbidade significativamente menor, 8,8%, quando comparada à taxa do grupo placebo, 29,2%.<sup>(3)</sup>

Os resultados clínicos reportados por 8 pesquisadores que analisaram um total de 484 pacientes mostraram-se uniformemente favoráveis em infecções causadas por microrganismos Gram-positivos e também foram favoráveis em algumas infecções causadas por bacilos Gram-negativos. Em 136 pacientes com infecções causadas por estafilococos produtores de penicilinase, dos quais 31 apresentaram cultura sanguínea positiva, o tratamento com cefalotina mostrou-se positivo, 103 pacientes evoluíram para cura da infecção, 19 apresentaram melhora e em 14 o tratamento falhou. Seis destes casos foram diagnosticados como endocardite estafilocócica e todos foram curados após o tratamento com cefalotina. De um total de 43 pacientes com infecção causada por *E. coli*, houve apenas 1 falha. Entre os casos tratados com sucesso, 6 apresentaram cultura de sangue positiva.<sup>(4)</sup>

Em um estudo randomizado, duplo-cego, com 307 pacientes com fratura da parte proximal do fêmur, a administração profilática de cefalotina reduziu significativamente a taxa de infecção de ferida no grupo tratado com cefalotina (de 4,7% para 0,7%). Também houve redução da incidência de infecção urinária e da média da temperatura corporal máxima durante o pós-operatório.<sup>(5)</sup>





### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Descrição:** a cefalotina é uma cefalosporina semissintética de primeira geração de amplo espectro. Cada 1 g de cefalotina é tamponada com 30 mg de bicarbonato de sódio, para se obter soluções que, quando reconstituídas, tem pH variando entre 6 e 8,5. Nesta faixa de pH não há formação de cefalotina ácida livre, a solubilidade do produto é melhorada e o congelamento exige temperaturas mais baixas. A cefalotina sódica contém 2,8 mEq de sódio por grama.

**Farmacocinética:** em voluntários sadios, após administração intramuscular de uma dose de 500 mg de cefalotina, o nível máximo do antibiótico no soro, após 30 minutos, foi em média 10 mcg/mL e após uma dose de 1 g, a média foi de 20 mcg/mL.

Após uma dose intravenosa única de 1 g de cefalotina, os níveis sanguíneos atingiram aproximadamente 30 mcg/mL após 15 minutos, tendo variado de 3 a 12 mcg em 1 hora, declinando para cerca de 1 mcg após 4 horas.

Com infusão contínua, na proporção de 500 mg por hora, os níveis no soro foram de 14 a 20 mcg/mL. Doses de 2 g administradas por infusão intravenosa, durante um período de 30 minutos, produziram concentrações no soro de 80 a 100 mcg/mL após 30 minutos, 10 a 40 mcg/mL após uma hora e 3 a 6 mcg/mL após duas horas, não sendo mensuráveis após 5 horas.

Cerca de 60% a 70% de uma dose intramuscular são excretados pelos rins nas primeiras 6 horas, resultando em altos níveis urinários. A probenecida retarda a excreção tubular e quase dobra os níveis sanguíneos máximos.

Os níveis no líquido cefalorraquidiano variaram de 0,4 a 1,4 mcg/mL em crianças e de 0,15 a 5 mcg/mL em adultos com processos inflamatórios das meninges. O antibiótico passa rapidamente para outros líquidos orgânicos, como o pleural, sinovial e ascítico. Estudos do líquido amniótico e do sangue do cordão umbilical demonstraram a rápida passagem da cefalotina através da placenta. Após doses únicas intramusculares de 1 g de cefalotina, foram encontrados níveis máximos nas mães entre 31 e 45 minutos após a injeção. Os níveis máximos nas crianças ocorreram cerca de 15 minutos mais tarde. O antibiótico também foi encontrado na bile.

**Microbiologia:** os testes *in vitro* demonstram que a ação bactericida das cefalosporinas resulta da inibição da síntese da parede celular.

Os estudos *in vitro* têm demonstrado a suscetibilidade da maioria das seguintes cepas à cefalotina (a eficácia clínica para outras infecções não descritas no item I. INDICAÇÕES é desconhecida):

#### Aeróbicos Gram-positivos:

*Staphylococcus aureus*, incluindo cepas produtoras de betalactamase.

*Staphylococcus epidermidis*, incluindo cepas produtoras de betalactamase.

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes*

#### Aeróbicos Gram-negativos:

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella* sp.

*Proteus mirabilis*

*Salmonella* sp.

*Shigella* sp.

Os estafilococos meticilina-resistentes e a maioria das cepas de enterococos (*Enterococcus faecalis*, anteriormente *Streptococcus faecalis*, e *Enterococcus faecium*, anteriormente *Streptococcus faecium*) são resistentes à cefalotina e a outras cefalosporinas. A cefalotina não é ativa contra a maioria das cepas de *Enterobacter* sp., *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris* e *Providencia rettgeri*. Também não é ativa contra *Serratia* sp., *Pseudomonas* sp. e *Acinetobacter* sp.

#### Testes de suscetibilidade

**Técnicas de difusão:** métodos quantitativos baseados em medidas de diâmetros de halos de inibição dão a estimativa mais precisa da suscetibilidade aos antibióticos. O método recomendado pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) para testar a suscetibilidade dos microrganismos emprega discos com 30 mcg de cefalotina. Os resultados dos testes de suscetibilidade-padrão com disco único contendo 30 mcg de cefalotina devem ser interpretados de acordo com os seguintes critérios:

Diâmetro do halo (mm)	Interpretação
≥ 18	Suscetível
15 – 17	Intermediário
≤ 14	Resistente

Um resultado "susceptível" indica que o patógeno provavelmente será inibido pelos níveis sanguíneos normalmente alcançados. Um resultado "intermediário" sugere que o microrganismo deve ser suscetível se for usada alta dose ou se a infecção estiver confinada nos tecidos e líquidos onde altos níveis do antibiótico são atingidos. Um resultado "resistente" indica que as concentrações alcançadas não serão suficientes para inibir o microrganismo e outra terapia deve ser selecionada.

Os métodos de difusão requerem o uso de microrganismos de controle laboratorial para aferição técnica do procedimento. O disco de cefalotina com 30 mcg deve dar os seguintes halos de inibição:



Microrganismo	Diâmetro do Halo (mm)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	17 - 22
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	29 - 37

**Técnicas de diluição:** usar o método de diluição padronizado pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) (caldo ou ágar) ou equivalente. Os valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM) obtidos devem ser interpretados de acordo com os seguintes critérios:

CIM (mcg/mL)	Interpretação
≤ 8	Suscetível
16	Intermediário
≥ 32	Resistente

Um resultado "susceptível" indica que o patógeno provavelmente será inibido pelos níveis sanguíneos normalmente alcançados. Um resultado "intermediário" sugere que o microrganismo deve ser susceptível se for usada alta dose ou se a infecção estiver confinada nos tecidos e líquidos onde altos níveis do antibiótico são atingidos. Um resultado "resistente" indica que as concentrações alcançadas não serão suficientes para inibir o microrganismo e outra terapia deve ser selecionada.

O método de diluição requer o uso de microrganismos de controle laboratorial para aferição técnica do procedimento. A cefalotina-padrão deve fornecer os seguintes valores de CIM:

Microrganismo	CIM (mcg/mL)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,12 - 0,5
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	4 - 16
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	8 - 32

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

A cefalotina sódica é contraindicada para pacientes com histórico de reações alérgicas a antibióticos do grupo das cefalosporinas, penicilina, derivados da penicilina e penicilamina.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes que a terapia com cefalotina sódica seja instituída, deve-se fazer uma pesquisa cuidadosa quanto a reações anteriores de hipersensibilidade às cefalosporinas, penicilinas, derivados da penicilina e penicilamina. Há alguma evidência clínica e laboratorial de alergenidade cruzada parcial entre as penicilinas e as cefalosporinas, pacientes têm demonstrado reações graves (incluindo anafilaxia) a ambas as drogas. Qualquer paciente que tenha demonstrado alguma forma de alergia, particularmente a drogas, deve receber antibióticos cautelosamente e quando absolutamente necessário.

Reações agudas e graves de hipersensibilidade podem requerer epinefrina (adrenalina) e outras medidas de emergência.

O tratamento com antibiótico de amplo espectro altera a flora normal do cólon e pode permitir o crescimento de clostrídeos. Estudos indicam que a toxina produzida pelo *Clostridium difficile* é a principal causa de colite associada ao uso de antibiótico. Portanto, é importante considerar este diagnóstico em pacientes que apresentarem diarreia associada ao uso de antibiótico. Essas colites podem variar em gravidade de leve a gravíssima. Casos leves de colite pseudomembranosa usualmente respondem apenas com a interrupção do tratamento. Em casos de colite moderada a grave, o tratamento deve incluir sigmoidoscopia, estudos bacteriológicos apropriados e suplementação de líquidos, eletrólitos e proteínas. Quando não há melhora após a interrupção da droga ou quando a colite é grave, pode ser necessário o tratamento com um antibacteriano clinicamente eficaz contra colite por *Clostridium difficile*. Outras causas de colites devem ser excluídas. Antibióticos de amplo espectro devem ser prescritos com cautela a pacientes com histórico de doença gastrointestinal, particularmente colite.

A administração inapropriada de altas doses de cefalosporinas parenterais pode causar convulsões, particularmente em pacientes com insuficiência renal.

A cefalotina não tem demonstrado ser nefrotóxica; contudo, concentrações séricas altas e prolongadas do antibiótico podem ocorrer com doses usuais em pacientes com redução da função renal. Nestes casos, as doses devem ser reduzidas de acordo com o *clearance* de creatinina (ver item "8.

#### POSOLOGIA E MODO DE USAR").

Quando doses intravenosas de cefalotina maiores que 6 gramas diárias são administradas por infusão contínua, por períodos superiores a 3 dias, poderá haver o aparecimento de tromboflebite, devendo-se, por este motivo, usar as veias alternadamente.

O uso prolongado de cefalotina poderá resultar em crescimento excessivo de microrganismos resistentes, sendo essencial a constante observação do paciente. Se durante a terapia ocorrer uma superinfecção, devem-se tomar as medidas apropriadas.





**Uso na gravidez – categoria de risco B.**

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

Estudos de reprodução realizados em coelhos, administrando-se doses de 200 mg/kg, não revelaram evidências de prejuízo na fertilidade ou danos fetais devido à cefalotina. Contudo, não há estudos bem controlados em mulheres grávidas. Devido ao fato dos estudos de reprodução em animais nem sempre predizerem as respostas no homem, esta droga só deverá ser usada durante a gravidez se absolutamente necessária.

**Uso na lactação:** a cefalotina está presente em níveis muito baixos no leite materno. Entretanto, não foram documentados problemas.

**Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**

**Uso em idosos:** pacientes idosos têm maior probabilidade de ter a função renal diminuída, por isso recomenda-se a avaliação da função renal destes pacientes antes que se inicie a terapia com cefalotina.

**Uso em pacientes com diminuição da função renal:** para pacientes com diminuição na função renal pode ser necessário o ajuste de dose de acordo com o *clearance* de creatinina (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

**Uso em crianças:** a segurança e eficácia em prematuros ainda não foram estabelecidas.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

**Aminoglicosídeos** (ex.: amicacina, gentamicina e tobramicina): pode ocorrer aumento na incidência de nefrotoxicidade após a administração concomitante de antibacterianos cefalosporínicos e aminoglicosídeos. Não se recomenda a mistura de cefalotina com aminoglicosídeos, pois pode ocorrer inativação de ambas as substâncias.

**Probenecida:** a probenecida aumenta as concentrações de cefalotina e pode aumentar os riscos de toxicidade.

**Interações com testes laboratoriais:** poderá ocorrer uma reação falso-positiva para glicose na urina com as soluções de Benedict ou Fehling ou com os comprimidos de Clinitest<sup>®</sup>, mas não com a Glico-fita<sup>®</sup>. A cefalotina pode elevar falsamente a concentração da creatinina no soro e na urina, quando determinada pela reação de Jaffé. Foram relatados resultados positivos nos testes de Coombs diretos, realizados durante a terapia com cefalotina.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A cefalotina sódica deve ser armazenada em sua embalagem original, em temperatura ambiente (15°C a 30°C). O medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

**Após reconstituição e/ou diluição, manter em temperatura ambiente (15°C a 30°C) por até 2 horas ou sob refrigeração (2°C a 8°C) por até 48 horas** (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Soluções refrigeradas podem precipitar, porém são facilmente redissolvidas quando colocadas em temperatura ambiente.

### Características físicas e organolépticas

**Aspecto físico do pó:** pó cristalino branco a quase branco.

**Características da solução após reconstituição:** solução incolor (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

**Características da solução após diluição:** solução incolor (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

A solução reconstituída e/ou diluída pode sofrer ligeira alteração de cor (escurecer de incolor a amarelo-claro), especialmente quando armazenada em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Esta ligeira mudança de cor da solução não altera a potência do medicamento.

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

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Posologia

**ATENÇÃO:** as doses são dadas em termos de cefalotina.

### Adultos e Adolescentes

**Pneumonia não complicada; infecção do trato urinário; furunculose com celulite:** 500 mg a cada 6 horas, via intramuscular ou intravenosa.

**Profilaxia cirúrgica** (via intravenosa):



**Antes da cirurgia:** 2 g, 30 a 60 minutos antes do início da cirurgia;

**Durante a cirurgia (procedimentos com duração de 2 horas ou mais):** 2 g;

**Depois da cirurgia:** 2 g a cada 6 horas, após a cirurgia, durante até 48 horas.

**Outras infecções:** 500 mg a 2 g, a cada 4 a 6 horas, via intramuscular ou intravenosa.

**Limite de doses para adultos:** 12 g por dia.

**Adultos com diminuição da função renal:** após uma dose inicial de 1 a 2 g por via intravenosa, pode ser necessário o ajuste de dose de acordo com o esquema abaixo que considera o *clearance* de creatinina (ver Tabela 1).

**Tabela 1: Ajuste de doses para adultos com diminuição da função renal**

<i>Clearance</i> de creatinina (mL/min)	Dose
50 - 80	Até 2 g a cada 6 horas
25 - 50	Até 1,5 g a cada 6 horas
10 - 25	Até 1 g a cada 6 horas
2 - 10	Até 500 mg a cada 6 horas
< 2	Até 500 mg a cada 8 horas

#### Crianças

**Infecções bacterianas em geral:** 20 a 40 mg por kg de peso, a cada 6 horas, por via intramuscular ou intravenosa; ou 12 a 25 mg por kg de peso, a cada 4 horas, por via intramuscular ou intravenosa.

#### Idosos

Ver doses para **Adultos e Adolescentes**. Pacientes idosos têm maior probabilidade de ter a função renal diminuída, por isso pode ser necessário o ajuste de dose de acordo com o *clearance* de creatinina (ver “**Adultos com diminuição da função renal**”).

#### Duração do tratamento

Como na terapia com antibióticos em geral, o tratamento com cefalotina sódica deve ser prolongado por um mínimo de 48 a 72 horas após abaixar a temperatura do paciente, ou após a constatação da erradicação bacteriana.

#### Modo de usar

**ATENÇÃO:** frequentemente os hospitais reconstituem produtos injetáveis utilizando agulhas 40x12, que aumentam a incidência de pequenos fragmentos de rolha serem levados para dentro do frasco durante o procedimento. Agulhas 30x8 ou 25x8, embora dificultem o processo de reconstituição, têm menor probabilidade de carregarem partículas de rolha para dentro dos frascos. Deve-se, no entanto, sempre inspecionar visualmente os produtos antes da administração, descartando-os se contiverem partículas.

O produto preparado em capela de fluxo unidirecional (laminar) qualificado pode ser armazenado pelos tempos descritos a seguir. Para produtos preparados fora desta condição, recomenda-se o uso imediato.

#### CEFALOTINA 1 g - VIA INTRAMUSCULAR

##### Reconstituição

**Diluyente:** água para injetáveis. **Volume:** 5 mL.

Se o conteúdo do frasco não se dissolver completamente, uma quantidade adicional do diluyente (0,5 mL) poderá ser acrescentada e o frasco aquecido entre as mãos.

Após reconstituição, o produto tem volume final de aproximadamente 5,7 mL e concentração de aproximadamente 175 mg/mL.

**Aparência da solução reconstituída:** incolor. A solução reconstituída pode sofrer uma ligeira alteração de cor (escurecer de incolor a amarelo claro), especialmente quando armazenada em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Esta ligeira mudança de cor da solução não altera a potência do medicamento.

##### Estabilidade após reconstituição:

Temperatura ambiente (15°C a 30°C): 2 horas.

Refrigeração (2°C a 8°C): 48 horas. Soluções refrigeradas podem precipitar, porém, são facilmente redissolvidas quando colocadas em temperatura ambiente.

**Administração:** injetar em grande massa muscular. Em adultos, nas nádegas (quadrante superior externo); em crianças, na face lateral da coxa.



### CEFALOTINA 1 g - VIA INTRAVENOSA DIRETA

#### Reconstituição

**Diluyente:** água para injetáveis. **Volume:** 10 mL.

Após reconstituição, o produto tem volume final de aproximadamente 10,7 mL e concentração de aproximadamente 93 mg/mL.

**Aparência da solução reconstituída:** incolor. A solução reconstituída pode sofrer uma ligeira alteração de cor (escurecer de incolor a amarelo claro), especialmente quando armazenada em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Esta ligeira mudança de cor da solução não altera a potência do medicamento.

#### Estabilidade após reconstituição:

Temperatura ambiente (15°C a 30°C): 2 horas.

Refrigeração (2°C a 8°C): 48 horas. Soluções refrigeradas podem precipitar, porém, são facilmente redissolvidas quando colocadas em temperatura ambiente.

**Administração:** injetar direto na veia durante 3 a 5 minutos. A administração pode também ser feita diretamente através do tubo do equipo quando o paciente estiver recebendo soluções por via intravenosa.

### CEFALOTINA 1 g - INFUSÃO INTRAVENOSA

#### Reconstituição

**Diluyente:** água para injetáveis. **Volume:** 10 mL.

Após reconstituição, o produto tem volume final de aproximadamente 10,7 mL e concentração de aproximadamente 93 mg/mL.

**Aparência da solução reconstituída:** incolor. A solução reconstituída pode sofrer uma ligeira alteração de cor (escurecer de incolor a amarelo claro), especialmente quando armazenada em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Esta ligeira mudança de cor da solução não altera a potência do medicamento.

#### Estabilidade após reconstituição:

Temperatura ambiente (15°C a 30°C): 2 horas.

Refrigeração (2°C a 8°C): 48 horas. Soluções refrigeradas podem precipitar, porém, são facilmente redissolvidas quando colocadas em temperatura ambiente.

#### Diluição

**Diluyente:** cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%. **Volume:** 100 mL.

Após diluição, o produto tem concentração de aproximadamente 9 mg/mL.

**Aparência da solução diluída:** incolor. A solução diluída pode sofrer uma ligeira alteração de cor (escurecer de incolor a amarelo claro), especialmente quando conservada em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Esta ligeira mudança de cor da solução não altera a potência do medicamento.

#### Estabilidade após diluição:

Temperatura ambiente (15°C a 30°C): 2 horas.

Refrigeração (2°C a 8°C): 48 horas. Soluções refrigeradas podem precipitar, porém, são facilmente redissolvidas quando colocadas em temperatura ambiente.

**Administração:** infundir durante 30 minutos.

**Incompatibilidades:** não se recomenda a mistura de cefalotina com outras medicações. A mistura de antibacterianos betalactâmicos (penicilinas e cefalosporinas) e aminoglicosídeos pode resultar em inativação de ambas as substâncias. Se clinicamente necessário, elas devem ser administradas separadas (não misturá-las no mesmo frasco ou numa mesma bolsa intravenosa). Se estiver utilizando a técnica em Y, suspender temporariamente a administração de uma substância enquanto se administra a outra.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

#### Reações adversas raras:

**Hipersensibilidade:** em casos de hipersensibilidade, poderão ocorrer erupções cutâneas maculopapulosas, urticária, reações semelhantes às da doença do soro e anafilaxia. Eosinofilia e febre medicamentosa foram observadas associadas a outras reações alérgicas. Há maior probabilidade dessas reações ocorrerem em pacientes com história de alergia, particularmente à penicilina.

**Reações Locais:** dor, endurecimento do tecido, sensibilidade e elevação da temperatura têm sido relatadas após injeções intramusculares repetidas. Tem ocorrido tromboflebite, geralmente associada a doses diárias acima de 6 gramas, administradas por infusão contínua por mais de 3 dias.

**Gastrointestinais:** podem aparecer sintomas de colite pseudomembranosa durante ou após o tratamento (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"). Diarreia, náuseas e vômitos têm sido relatados raramente.

#### Reações adversas muito raras:

**Hematológicas:** têm sido observadas neutropenia, trombocitopenia e anemia hemolítica. Foram relatados resultados positivos nos testes de Coombs diretos realizados durante a terapia com cefalotina.

**Hepáticas:** foi notada uma elevação transitória na aspartato aminotransferase (AST) e na fosfatase alcalina.

**Renais:** foram observadas elevação de nitrogênio ureico no sangue (BUN) e diminuição do *clearance* de creatinina, particularmente em pacientes que apresentaram insuficiência renal anterior. O papel da cefalotina nas alterações renais é difícil de ser estabelecido, em vista de ter sido geralmente notada a presença de outros fatores que predisõem à uremia ou à insuficiência renal aguda.



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

#### 10. SUPERDOSE

**Sinais e sintomas:** os sinais e sintomas tóxicos após uma superdose de cefalotina podem incluir dor, inflamação e flebite no local da injeção.

A administração de grandes doses inadequadas de cefalosporinas parenterais pode causar tontura, parestesia e cefaleia. Após uma superdose podem ocorrer convulsões com algumas cefalosporinas, particularmente em pacientes com insuficiência renal, nos quais pode ocorrer acúmulo.

**Tratamento:** procurar um Centro de Controle de Intoxicações ou um Hospital.

Em casos de superdosagem, deve-se considerar a possibilidade de superdoses de múltiplas drogas, interação entre drogas e de cinéticas pouco comuns de drogas no paciente.

Se ocorrerem convulsões, a droga deve ser imediatamente suspensa e uma terapia anticonvulsivante deve ser administrada se clinicamente indicada. Proteger a passagem de ar do paciente e manter a ventilação e perfusão. Monitorar meticolosamente os sinais vitais do paciente, gases sanguíneos e eletrólitos séricos.

Em casos de superdosagem grave, pode ser considerado o uso de hemodiálise.

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

#### Referências Bibliográficas

1. Steinbrunn W, Haemmerli UP. Clinical trials of cephalothin, a new antibiotic. *German Medical Monthly*. 1967 Abr; 12 (4): 170-174.
2. Austin TW, Coles JC, McKechnie P, Sandoval W, Doctor A. Cephalothin prophylaxis and valve replacement. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1977 Abr; 23 (4): 333-336.
3. Moro M, Andrews M. Prophylactic antibiotics in cesarean section. *Obstetrics and Gynecology*. 1974 Nov; 44 (5): 688-692.
4. Kirby WMM. Clinical status of cephalothin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1964; 10: 274-279.
5. Burnett JW, Gustilo RB, Williams DN, Kind AC. Prophylactic antibiotics in hip fractures. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 1980 Abr; 62-A (3): 457-462.
6. Handbook on Injectable Drugs, 8<sup>th</sup> Edition, 2007, Lawrence A. Trissel, American Society of Health-System Pharmacists.
7. Drug Information for the Health Care Professional – USP DI, 27<sup>th</sup> Edition, 2007, Thomson – Micromedex.
8. Martindale – The Complete Drug Reference, 35<sup>th</sup> Edition, 2007.

#### III) DIZERES LEGAIS

Registro MS n° 1.5562.0056

Farm. Resp.: Sídney Bianchini Junior - CRF-SP n° 63.058

#### Fabricado por:

Antibióticos do Brasil Ltda.  
Sumaré - SP

ou

#### Fabricado por:

Antibióticos do Brasil Ltda.  
Cosmópolis - SP

#### Registrado por:

Antibióticos do Brasil Ltda.  
Rod. Professor Zeferino Vaz, SP-332, Km 135  
Cosmópolis - SP  
CNPJ 05.439.635/0001-03  
Indústria Brasileira

#### USO RESTRITO A HOSPITAIS

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

IB150321



**Anexo B**  
**Histórico de alteração da Bula**

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. Expediente	Assunto	Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Pó para solução injetável 1 g.
29/08/2020	3316677/20-3	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VPS	Pó para solução injetável 1 g.





Consultas / Medicamentos / Medicamentos

## Detalhe do Produto: cefalotina sódica

<b>Nome da Empresa Detentora do Registro</b>	ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA	<b>CNPJ</b>	05.439.635/0001-03	<b>Autorização</b>	1.05.562-2
<b>Processo</b>	25351.665621/2018-11	<b>Categoria Regulatória</b>	Genérico	<b>Data do registro</b>	08/06/2020
<b>Nome Comercial</b>	cefalotina sódica	<b>Registro</b>	155620056	<b>Vencimento do registro</b>	06/2030
<b>Princípio Ativo</b>	CEFALOTINA SODICA			<b>Medicamento de referência</b>	KEFLIN NEUTRO
<b>Classe Terapêutica</b>	ANTIBIOTICOS SISTEMICOS SIMPLES			<b>ATC</b>	ANTIBIOTICOS SISTEMICOS SIMPLES
<b>Parecer Público</b>	-			<b>Bulário Eletrônico</b>	Acesse aqui
<b>Rotulagem</b>					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	1 G PO SOL INJ CX 50 FA VD TRANS X 10 ML <b>ATIVA</b>	1556200560010	Pó para Solução Injetável	08/06/2020	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	CEFALOTINA SODICA				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primária - Frasco-ampola de vidro transparente (VIDRO TIPO III )</li> <li>• Secundária - CAIXA DE CARTOLINA SEM COLMEIA ( )</li> </ul>				

**Local de Fabricação**

- **Fabricante:** Antibióticos do Brasil Ltda  
**CNPJ:** - 05.439.635/0008-80  
**Endereço:** SUMARÉ - SP - BRASIL  
**Etapa de Fabricação:** Embalagem primária
- **Fabricante:** Antibióticos do Brasil Ltda  
**CNPJ:** - 05.439.635/0008-80  
**Endereço:** SUMARÉ - SP - BRASIL  
**Etapa de Fabricação:** Pesagem
- **Fabricante:** ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA  
**CNPJ:** - 05.439.635/0001-03  
**Endereço:** COSMÓPOLIS - SP - BRASIL  
**Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
- **Fabricante:** ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA  
**CNPJ:** - 05.439.635/0001-03  
**Endereço:** COSMÓPOLIS - SP - BRASIL  
**Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária
- **Fabricante:** Antibióticos do Brasil Ltda  
**CNPJ:** - 05.439.635/0008-80  
**Endereço:** SUMARÉ - SP - BRASIL  
**Etapa de Fabricação:** Envase

**Via de Administração**

ENDOVENOSA/INTRAVENOSA  
INTRAMUSCULAR

**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 sob restrição

**Apresentação fracionada**

Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	1 G PO SOL INJ CT FA VD TRANS X 10 ML <b>ATIVA</b>	1556200560029	Pó para Solução Injetável	08/06/2020	24 meses

<b>Princípio Ativo</b>	CEFALOTINA SODICA
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primária - Frasco-ampola de vidro transparente (VIDRO TIPO III )</li> <li>• Secundária - CAIXA DE CARTOLINA SEM COLMEIA ( )</li> </ul>
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fabricante:</b> Antibióticos do Brasil Ltda <b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0008-80 <b>Endereço:</b> SUMARÉ - SP - BRASIL <b>Etapa de Fabricação:</b> Embalagem primária</li> <li>• <b>Fabricante:</b> Antibióticos do Brasil Ltda <b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0008-80 <b>Endereço:</b> SUMARÉ - SP - BRASIL <b>Etapa de Fabricação:</b> Pesagem</li> <li>• <b>Fabricante:</b> ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA <b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0001-03 <b>Endereço:</b> COSMÓPOLIS - SP - BRASIL <b>Etapa de Fabricação:</b> Processo produtivo completo</li> <li>• <b>Fabricante:</b> ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA <b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0001-03 <b>Endereço:</b> COSMÓPOLIS - SP - BRASIL <b>Etapa de Fabricação:</b> Embalagem secundária</li> <li>• <b>Fabricante:</b> Antibióticos do Brasil Ltda <b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0008-80 <b>Endereço:</b> SUMARÉ - SP - BRASIL <b>Etapa de Fabricação:</b> Envase</li> </ul>
<b>Via de Administração</b>	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA 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 com retenção de receita
<b>Restrição de uso</b>	Adulto e Pediátrico
<b>Destinação</b>	Comercial
<b>Tarja</b>	Vermelha sob restrição
<b>Apresentação fracionada</b>	Não



Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	1 G PO SOL INJ CX 25 FA VD TRANS X 10 ML <b>ATIVA</b>	1556200560037	Pó para Solução Injetável	08/06/2020	24 meses
Princípio Ativo	CEFALOTINA SODICA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - Frasco-ampola de vidro transparente (VIDRO TIPO III )</li> <li>Secundária - CAIXA DE CARTOLINA SEM COLMEIA ( )</li> </ul>				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Fabricante:</b> Antibióticos do Brasil Ltda <b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0008-80 <b>Endereço:</b> SUMARÉ - SP - BRASIL <b>Etapa de Fabricação:</b> Embalagem primária</li> <li><b>Fabricante:</b> Antibióticos do Brasil Ltda <b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0008-80 <b>Endereço:</b> SUMARÉ - SP - BRASIL <b>Etapa de Fabricação:</b> Pesagem</li> <li><b>Fabricante:</b> ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA <b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0001-03 <b>Endereço:</b> COSMÓPOLIS - SP - BRASIL <b>Etapa de Fabricação:</b> Processo produtivo completo</li> <li><b>Fabricante:</b> ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA <b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0001-03 <b>Endereço:</b> COSMÓPOLIS - SP - BRASIL <b>Etapa de Fabricação:</b> Embalagem secundária</li> <li><b>Fabricante:</b> Antibióticos do Brasil Ltda <b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0008-80 <b>Endereço:</b> SUMARÉ - SP - BRASIL <b>Etapa de Fabricação:</b> Envase</li> </ul>				
Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA INTRAMUSCULAR				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				



<b>Restrição de uso</b>	Adulto e Pediátrico				
<b>Destinação</b>	Hospitalar				
<b>Tarja</b>	Vermelha sob restrição				
<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>
4	1 G PO SOL INJ CT FA VD TRANS X 10 ML + BOLS PLAS TRANS (SIST FECH) X 100 ML <b>ATIVA</b>	1556200560045	Pó para Solução Injetável Solução p/ Diluição Injetável	08/06/2020	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	CEFALOTINA SODICA				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primária - Frasco-ampola de vidro transparente (VIDRO TIPO III )</li> <li>• Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ( )</li> </ul>				





<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fabricante:</b> Antibióticos do Brasil Ltda <b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0008-80 <b>Endereço:</b> SUMARÉ - SP - BRASIL <b>Etapa de Fabricação:</b> Embalagem primária</li> <li>• <b>Fabricante:</b> Antibióticos do Brasil Ltda <b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0008-80 <b>Endereço:</b> SUMARÉ - SP - BRASIL <b>Etapa de Fabricação:</b> Pesagem</li> <li>• <b>Fabricante:</b> ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA <b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0001-03 <b>Endereço:</b> COSMÓPOLIS - SP - BRASIL <b>Etapa de Fabricação:</b> Processo produtivo completo</li> <li>• <b>Fabricante:</b> ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA <b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0001-03 <b>Endereço:</b> COSMÓPOLIS - SP - BRASIL <b>Etapa de Fabricação:</b> Embalagem secundária</li> <li>• <b>Fabricante:</b> Antibióticos do Brasil Ltda <b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0008-80 <b>Endereço:</b> SUMARÉ - SP - BRASIL <b>Etapa de Fabricação:</b> Envase</li> </ul>
<b>Via de Administração</b>	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA 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 com retenção de receita
<b>Restrição de uso</b>	Adulto e Pediátrico
<b>Destinação</b>	Comercial
<b>Tarja</b>	Vermelha sob restrição
<b>Apresentação fracionada</b>	Não

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

5	1 G PO SOL INJ CX 25 FA VD TRANS X 10 ML + 25 BOLS PLAS TRANS (SIST FECH) X 100 ML <b>ATIVA</b>	1556200560053	Pó para Solução Injetável Solução p/ Diluição Injetável	08/06/2020	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	CEFALOTINA SODICA				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primária - Frasco-ampola de vidro transparente (VIDRO TIPO III )</li> <li>• Secundária - CAIXA DE CARTOLINA SEM COLMEIA ( )</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fabricante:</b> Antibióticos do Brasil Ltda <b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0008-80 <b>Endereço:</b> SUMARÉ - SP - BRASIL <b>Etapa de Fabricação:</b> Embalagem primária</li> <li>• <b>Fabricante:</b> Antibióticos do Brasil Ltda <b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0008-80 <b>Endereço:</b> SUMARÉ - SP - BRASIL <b>Etapa de Fabricação:</b> Pesagem</li> <li>• <b>Fabricante:</b> ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA <b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0001-03 <b>Endereço:</b> COSMÓPOLIS - SP - BRASIL <b>Etapa de Fabricação:</b> Processo produtivo completo</li> <li>• <b>Fabricante:</b> ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA <b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0001-03 <b>Endereço:</b> COSMÓPOLIS - SP - BRASIL <b>Etapa de Fabricação:</b> Embalagem secundária</li> <li>• <b>Fabricante:</b> Antibióticos do Brasil Ltda <b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0008-80 <b>Endereço:</b> SUMARÉ - SP - BRASIL <b>Etapa de Fabricação:</b> Envase</li> </ul>				
<b>Via de Administração</b>	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA 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>Restrição de uso</b>	Adulto e Pediátrico				



<b>Destinação</b>	Hospitalar				
<b>Tarja</b>	Vermelha sob restrição				
<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>
6	1 G PO SOL INJ CX 50 FA VD TRANS X 10 ML + 50 BOLS PLAS TRANS (SIST FECH) X 100 ML <b>ATIVA</b>	1556200560061	Pó para Solução Injetável Solução p/ Diluição Injetável	08/06/2020	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	CEFALOTINA SODICA				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primária - Frasco-ampola de vidro transparente (VIDRO TIPO III )</li> <li>• Secundária - CAIXA DE CARTOLINA SEM COLMEIA ( )</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fabricante:</b> Antibióticos do Brasil Ltda <b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0008-80 <b>Endereço:</b> SUMARÉ - SP - BRASIL <b>Etapa de Fabricação:</b> Embalagem primária</li> <li>• <b>Fabricante:</b> Antibióticos do Brasil Ltda <b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0008-80 <b>Endereço:</b> SUMARÉ - SP - BRASIL <b>Etapa de Fabricação:</b> Pesagem</li> <li>• <b>Fabricante:</b> ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA <b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0001-03 <b>Endereço:</b> COSMÓPOLIS - SP - BRASIL <b>Etapa de Fabricação:</b> Processo produtivo completo</li> <li>• <b>Fabricante:</b> ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA <b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0001-03 <b>Endereço:</b> COSMÓPOLIS - SP - BRASIL <b>Etapa de Fabricação:</b> Embalagem secundária</li> <li>• <b>Fabricante:</b> Antibióticos do Brasil Ltda <b>CNPJ:</b> - 05.439.635/0008-80 <b>Endereço:</b> SUMARÉ - SP - BRASIL <b>Etapa de Fabricação:</b> Envase</li> </ul>				

<b>Via de Administração</b>	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA 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>Restrição de uso</b>	Adulto e Pediátrico
<b>Destinação</b>	Hospitalar
<b>Tarja</b>	Vermelha sob restrição
<b>Apresentação fracionada</b>	Não



A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized, cursive script.