



Detalhe do Produto: UNI HALOPER

Nome da Empresa Detentora do Registro	UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A	CNPJ	60.665.981/0001-18	Autorização	1.00.497-7
Processo	25000.022880/9478	Categoria Regulatória	Similar	Data do registro	28/03/1996
Nome Comercial	UNI HALOPER	Registro	104970191	Vencimento do registro	03/2026
Princípio Ativo	HALOPERIDOL			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	NEUROLEPTICOS			ATC	NEUROLEPTICOS
Parecer Público	-			Bulário Eletrônico	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	1 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 CANCELADA OU CADUCA	1049701910011	COMPRIMIDO SIMPLES	13/12/2001	24 meses
2	5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 CANCELADA OU CADUCA	1049701910028	COMPRIMIDO SIMPLES	13/12/2001	24 meses
3	2 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 20 ML CANCELADA OU CADUCA	1049701910036	SOLUÇÃO ORAL	13/12/2001	24 meses
4	5 MG/ML SOL INJ CX 25 AMP VD INC X 1 ML CANCELADA OU CADUCA	1049701910044	SOLUÇÃO INJETAVEL	13/12/2001	24 meses
5	1 MG COM CT BL PLAS INC X 200 (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1049701910052	COMPRIMIDO SIMPLES	25/03/2002	24 meses

PREFEITURA MUNICIPAL
 24
 meses
 FL N°
 08/2024
 de Assistência Social

6	5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 200 (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1049701910060	COMPRIMIDO SIMPLES	25/03/2002	24 meses
7	5 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD INC X 1 ML (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1049701910079	SOLUÇÃO INJETAVEL	25/03/2002	24 meses
8	5 MG/ML SOL INJ CX 25 AMP VD AMB X 1 ML ATIVA	1049701910087	SOLUÇÃO INJETAVEL	28/03/1996	24 meses
9	5 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 1 ML (EMB HOSP) ATIVA	1049701910095	SOLUÇÃO INJETAVEL	28/03/1996	24 meses



União Química
farmacêutica nacional S/A



UNI HALOPER[®]

(haloperidol)

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Solução injetável

5 mg/mL



UNIHALOPER®

haloperidol



Solução injetável

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Solução injetável 5 mg/mL: embalagem contendo 50 ampolas de 1 mL.

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

haloperidol.....5 mg

Veículo: ácido láctico e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Como agente antipsicótico: em delírios e alucinações na esquizofrenia aguda e crônica, confusão mental aguda.

Como um agente antiagitação psicomotor: mania, demência. Agitação e agressividade no idoso. Distúrbios graves do comportamento e nas psicoses infantis acompanhadas de excitação psicomotora. Movimentos coreiformes. Tiques, Estados impulsivos e agressivos. Síndrome de Tourette.

Como antiemético: náuseas e vômitos incoercíveis de várias origens, quando outras terapêuticas mais específicas não foram suficientemente eficazes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo duplo-cego envolvendo 105 pacientes sofrendo de episódios graves de náusea e vômito devido a distúrbios gastrintestinais foi realizado para verificar a eficácia do haloperidol em comparação com placebo por um período de 12 horas de estudo. Cinquenta e cinco pacientes receberam uma única injeção intramuscular de haloperidol (1,0 mg/mL) e 50 pacientes receberam placebo. Entre os pacientes recebendo haloperidol, 89% obtiveram uma resposta marcante ou moderada, enquanto apenas 38% daqueles recebendo placebo obtiveram o mesmo grau de alívio.

Em um estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo durante 6 semanas (fase A), 2-3 mg/dia de haloperidol (dose padrão), e 0,50-0,75 mg/dia de haloperidol (dose baixa), foram comparados em 71 pacientes com doença de Alzheimer. Para os 60 pacientes que completaram a fase A, a dose padrão de haloperidol foi eficaz e superior à dose baixa e ao placebo na Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica e Fatores Psicóticos e na agitação psicomotora. A taxa de resposta de acordo com os 3 critérios foi maior com a dose padrão (55-60%) do que com a dose baixa (25-35%) e com o placebo (25-30%).

A eficácia do haloperidol em reduzir os sintomas exibidos por crianças e adolescentes com distúrbios emocionais foi avaliada em 100 pacientes psiquiátricos hospitalizados (53 crianças e 47 adolescentes), em um estudo aberto controlado. Cinquenta e quatro pacientes apresentavam retardo mental. A administração foi feita na forma de um líquido sem sabor, cor e odor utilizando dose média inicial de 2,0 e 1,9 mg/dia para pacientes com retardo e sem retardo, respectivamente, por um período médio de 42 dias. A eficácia do haloperidol foi de 95% considerando os pacientes sem retardo e 87% para os considerados com retardo mental.

Foi realizado um estudo aberto de curta duração para avaliar a segurança e a eficácia de haloperidol no controle dos sintomas de esquizofrenia aguda. Foram selecionados 25 pacientes (idade média de 26 anos) os quais receberam doses iniciais variando de 2,5-10 mg de haloperidol por via intramuscular avaliando-se os efeitos a cada 30 minutos. A dose média utilizada durante o período de 6 horas de estudo foi de 22,5 mg, ocorrendo melhora marcante em 6 casos, moderada em 11 e menos efetiva em 5.

Em um estudo duplo-cego com pacientes esquizofrênicos, foi administrado haloperidol na forma de comprimidos e um controle (placebo) por um período de 6 semanas, com um esquema de doses variando de 1,0-6,0 mg. O haloperidol demonstrou ser significativamente mais efetivo que o controle na melhora dos sintomas (p entre 0,01 e 0,025).

Referências bibliográficas

1. Christman R.S., et al. Low-Dose Haloperidol as Antiemetic Treatment in Gastrointestinal Disorders: A Double-Blind Study. *Current Therapeutic Research*, 1974; 16(11): 1171-1176.
2. Devanand D.P., et al. A Randomized, Placebo-Controlled Dose-Comparison Trial of Haloperidol for Psychosis and Disruptive Behaviors in Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry*, 1998; 155: 1512-1520.
3. Vann L.J. Haloperidol in the Treatment of Behavioural Disorders in Children and Adolescents. *Canada Psychiat. Ass. J.*, 1969; 14(2): 217-220.
4. Hopkin, J.T. et al. Injectable Haloperidol in the Control of Acute Schizophrenia: Efficacy and Safety. *Current Therapeutic Research*, 1980; 27(4): 620-626.
5. Rees L., et al. A Study of the Value of Haloperidol in the Management and Treatment of Schizophrenic and Maniac Patients. *International Journal of Neuropsychiatry*, 1965; 1(3): 263-266.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

O haloperidol é um antipsicótico do grupo das butirofenonas. Ele é um antagonista potente do receptor central de dopamina tipo 2 e, nas dosagens recomendadas, tem baixa atividade antiadrenérgica alfa 1 e nenhuma atividade anti-histaminérgica ou anticolinérgica.

Efeitos Farmacodinâmicos

O haloperidol suprime delírios e alucinações como consequência direta do bloqueio da sinalização dopaminérgica na via mesolímbica. O efeito central de bloqueio da dopamina tem atividade sobre os gânglios da base (feixes nigrostriatais). O haloperidol causa sedação psicomotora efetiva, o que explica seus efeitos favoráveis na mania, agitação psicomotora e outras síndromes de agitação.

A atividade em nível dos gânglios da base é provavelmente responsável pelos efeitos extrapiramidais indesejados (distonia, acatisia e parkinsonismo).

Os efeitos antidopaminérgicos do haloperidol nos lactotrópios da hipófise anterior explicam a hiperprolactinemia devido à inibição da inibição tônica da secreção de prolactina mediada pela dopamina. Além disso, o efeito antidopaminérgico na zona de gatilho dos quimiorreceptores da área postrema explica a atividade contra náuseas e vômitos.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral, a biodisponibilidade média do haloperidol é de 60% a 70%. Os níveis do pico plasmático do haloperidol são geralmente atingidos entre 2 a 6 horas após a dose oral.

Uma alta variabilidade entre os sujeitos nas concentrações plasmáticas foi observada. O estado de equilíbrio é atingido no prazo de 1 semana após o início do tratamento.

Após administração intramuscular, o haloperidol é completamente absorvido. As concentrações plasmáticas máximas de haloperidol são atingidas em 20 a 40 minutos.

Distribuição

A ligação média do haloperidol às proteínas plasmáticas em adultos é de aproximadamente 88 a 92%. Existe uma alta variabilidade da ligação às proteínas plasmáticas entre indivíduos. O haloperidol é rapidamente distribuído a vários tecidos e órgãos, conforme indicado pelo grande volume de distribuição (valores médios de 8 a 21 L/kg após administração intravenosa). O haloperidol atravessa facilmente a barreira hematoencefálica. Também atravessa a placenta e é excretado no leite materno.

Metabolismo

O haloperidol é extensamente metabolizado no fígado. As principais vias metabólicas do haloperidol em humanos incluem glicuronidação, redução de cetonas, N-dealquilação oxidativa e formação de metabólitos piridínicos. Não se considera que os metabólitos do haloperidol contribuam significativamente para sua atividade. As enzimas do citocromo P450, CYP3A4 e CYP2D6 estão envolvidas no metabolismo do haloperidol. A inibição ou indução do CYP3A4 ou inibição do CYP2D6 podem afetar o metabolismo do haloperidol. Uma diminuição na atividade da enzima CYP2D6 pode resultar em aumento das concentrações de haloperidol.

Eliminação

A meia-vida de eliminação terminal é, em média, de 24 horas (variando de 15 a 37 horas). A depuração aparente do haloperidol após administração extravascular varia de 0,9 a 1,5 L/h/kg sendo reduzida em metabolizadores fracos dos substratos do CYP2D6. A variabilidade entre indivíduos (coeficiente de variação, %) na depuração do haloperidol foi estimada em 44% numa análise farmacocinética populacional em pacientes com esquizofrenia. Após administração intravenosa de haloperidol, 21% da dose foi eliminada nas fezes e 33% na urina. Menos de 3% da dose é excretada inalterada na urina.

Linearidade / não linearidade

Existe uma relação linear entre a dose de haloperidol e as concentrações plasmáticas em adultos.

Populações Especiais

Idoso

As concentrações plasmáticas de haloperidol em pacientes idosos foram maiores do que em adultos jovens que receberam a mesma dosagem. Os resultados de pequenos estudos clínicos sugerem uma depuração menor e uma meia-vida de eliminação mais longa do haloperidol em pacientes idosos. Os resultados estão dentro da variabilidade observada na farmacocinética do haloperidol. Recomenda-se ajuste posológico em pacientes idosos.

Insuficiência renal

A influência da insuficiência renal na farmacocinética do haloperidol não foi avaliada. Como menos de 3% do haloperidol administrado é eliminado inalterado na urina, não se espera que o comprometimento da função renal afete sua eliminação. Portanto, o ajuste da dose não é necessário em pacientes com insuficiência renal, mas recomenda-se cautela no tratamento de pacientes com insuficiência renal. Devido ao alto volume de distribuição do haloperidol e sua alta ligação às proteínas, apenas quantidades muito pequenas são removidas por diálise.

Insuficiência hepática

A influência da insuficiência hepática na farmacocinética do haloperidol não foi avaliada. No entanto, a insuficiência hepática pode ter efeitos significativos na farmacocinética do haloperidol, pelo fato de ser extensamente metabolizado no fígado. Portanto, recomenda-se ajuste posológico e cautela em pacientes com insuficiência hepática (ver item "5. Advertências e precauções - hepatobiliares").

População pediátrica

Dados limitados de concentração plasmática foram estabelecidos em estudos pediátricos, incluindo 78 pacientes com vários distúrbios (esquizofrenia, transtorno psicótico, síndrome de Tourette, autismo) que receberam doses orais de haloperidol até o máximo de 30 mg/dia. Esses estudos incluíram principalmente crianças e adolescentes com idade entre 2 e 17 anos. As concentrações plasmáticas medidas em vários momentos e após várias durações de tratamento, foram indetectáveis ou variaram até um máximo de 44,3 ng/ml. Tal como nos adultos, observou-se uma elevada variabilidade entre indivíduos nas concentrações plasmáticas. Houve uma tendência de meias-vidas mais curtas em crianças em comparação com adultos. Em 2 estudos em crianças que receberam tratamento com haloperidol para tiques e síndrome de Tourette, uma resposta positiva foi associada com concentrações plasmáticas de 1 a 4 ng/ml.

Relações farmacocinética / farmacodinâmica

Concentração terapêutica

Com base nos estudos clínicos com haloperidol, a resposta terapêutica é obtida na maioria dos pacientes com esquizofrenia aguda ou crônica em concentrações plasmáticas de 1 a 10 ng/mL, embora alguns pacientes possam necessitar de concentrações de até 17 ng/mL.

Em pacientes com primeiro episódio de esquizofrenia tratados com formulações de haloperidol de ação curta, a resposta terapêutica pode ser obtida em concentrações tão baixas quanto 0,6 a 3,2 ng/mL, estimadas com base nas mensurações de ocupação dos receptores D2 e assumindo-se que um nível de ocupação dos receptores D2 de 60 a 80% é o mais apropriado para obter-se resposta terapêutica e limitar os sintomas extrapiramidais.

Devido à grande variabilidade interindividual na farmacocinética do haloperidol e à relação entre concentração e efeito, recomenda-se ajustar a dose individual de haloperidol com base na resposta do paciente, levando-se em conta dados que sugerem um período de até 5 dias para se alcançar metade da resposta terapêutica máxima.

Efeitos cardiovasculares

O risco de prolongamento do intervalo QTc aumenta com a dose de haloperidol e com as concentrações plasmáticas de haloperidol.

Dados pré-clínicos de segurança

Dados pré-clínicos baseados nos estudos convencionais de toxicidade de doses repetidas, genotoxicidade, carcinogenicidade não revelam riscos para humanos. O haloperidol mostrou diminuir a fertilidade em roedores, limitada teratogenicidade assim como efeitos embriotóxicos.

O haloperidol tem demonstrado bloquear os canais cardíacos de hERG em muitos estudos *in vitro* publicados. Em um número de estudos *in vivo* a administração EV do haloperidol em alguns modelos animais causou prolongamento significativo do intervalo QTc nas doses de cerca de 0,3 mg/kg, fornecendo C_{max} 4 a 8 vezes maior que a concentração plasmática terapêutica máxima de 17 ng/mL em estudos clínicos. Essas doses endovenosas que prolongam o intervalo QTc não causaram arritmias. Em alguns estudos em animais, doses endovenosas mais altas de

haloperidol, de 1 mg/kg ou maiores, causaram prolongamento do intervalo QTc e/ou arritmia ventricular com C_{max} plasmática de 22 a 81 vezes maior do que a concentração plasmática terapêutica máxima em estudos clínicos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Estados comatosos, depressão do Sistema Nervoso Central (SNC) devido a bebidas alcoólicas ou outras drogas depressoras, doença de Parkinson, hipersensibilidade ao haloperidol ou aos outros excipientes da fórmula, Demência com corpos de Lewy, Paralisia supranuclear progressiva.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Mortalidade

Raros casos de morte súbita têm sido reportados em pacientes psiquiátricos que recebem medicamentos antipsicóticos, incluindo haloperidol (ver item "9. Reações Adversas").

Pacientes idosos com demência relacionada à psicose tratados com medicamentos antipsicóticos possuem risco de morte aumentado. Análise dos 17 estudos clínicos controlados com placebo (duração modal de 10 semanas), mostrou que grande parte dos pacientes que tomam antipsicóticos atípicos apresentou risco de morte entre 1,6 a 1,7 vezes maior do que o grupo de pacientes tratados com placebo. Durante o período de 10 semanas de estudo controlado, a taxa de morte dos pacientes tratados com o medicamento foi de cerca de 4,5%, comparada com a taxa de cerca de 2,6% no grupo do placebo. Embora as causas das mortes tenham sido variadas, a maioria das mortes parecem ter sido por razões cardiovasculares (como por exemplo, insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecção (pneumonia). Estudos observacionais sugerem que de maneira similar aos medicamentos antipsicóticos atípicos, o tratamento com antipsicóticos convencionais podem aumentar a mortalidade. Ainda não foi elucidada a extensão em que os achados do aumento da mortalidade em estudos observacionais podem ser atribuídos ao medicamento antipsicótico em oposição a algumas características do paciente.

Efeitos cardiovasculares

Relatos muito raros de prolongamento do intervalo QTc e/ou arritmias ventriculares em adição aos raros casos de morte súbita têm sido relatados com haloperidol (ver item "9. Reações Adversas"). Eles parecem ocorrer com maior frequência em altas doses, em pacientes predispostos ou com intervalo QTc que excede 500 ms.

Como um prolongamento do intervalo QTc tem sido observado durante o tratamento com haloperidol, recomenda-se cautela em pacientes com condições de intervalo QTc prolongado (síndrome do QTc longo, hipotatsemia, hipomagnesemia, desequilíbrio eletrolítico, fármacos que sabidamente prolongam o intervalo QTc, doenças cardiovasculares, ou histórico familiar de prolongamento do intervalo QTc), principalmente quando haloperidol é administrado parenteralmente (ver item "6. Interações medicamentosas"). O risco de prolongamento do intervalo QTc e/ou arritmia ventricular pode ser aumentado em casos de doses mais elevadas (ver itens "9. Reações adversas" e "10. Superdose"), ou com o uso parenteral, particularmente na administração endovenosa. Monitoramento contínuo do eletrocardiograma deve ser feito para prolongamento do intervalo QTc e arritmias cardíacas sérias, se haloperidol for administrado por via endovenosa.

O haloperidol injetável é recomendado apenas para administração intramuscular (IM).

Taquicardia e hipotensão (incluindo hipotensão ortostática) também têm sido relatadas em pacientes ocasionais (ver item "Reações Adversas").

Eventos cerebrovasculares

Em estudos clínicos randomizados, controlados com placebo em população com demência, houve um aumento de aproximadamente 3 vezes no risco de eventos adversos cerebrovasculares com algum antipsicótico atípico. Em estudos observacionais comparando a taxa de derrame em pacientes idosos expostos a qualquer antipsicótico com a taxa de derrame em pacientes não expostos a este tipo de medicamentos, observou-se aumento na taxa de derrame nos pacientes expostos. Este aumento pode ser maior com todas as butirofenonas, incluindo o haloperidol. O mecanismo para este aumento do risco é desconhecido. Um aumento do risco não pode ser excluído para outras populações de pacientes. O haloperidol deve ser usado com precaução em pacientes com fatores de risco para derrame.

Síndrome neuroléptica maligna

Como outros medicamentos antipsicóticos, haloperidol tem sido relacionado com síndrome neuroléptica maligna, resposta idiossincrática rara caracterizada por hipertermia, rigidez muscular generalizada, instabilidade autonômica, alteração da consciência e aumento dos níveis séricos de creatinafosfoquinase. Hipertermia é geralmente um sinal precoce desta síndrome. O tratamento antipsicótico deve ser descontinuado imediatamente e terapia de suporte adequada e cuidadoso monitoramento devem ser instituídos.

Discinesia tardia

Como em todos os medicamentos antipsicóticos, discinesia tardia pode aparecer em alguns pacientes em uso prolongado ou após a descontinuação. Esta síndrome é principalmente caracterizada por movimentos involuntários rítmicos da língua, face, boca ou maxilares. As manifestações podem ser permanentes em alguns pacientes. A síndrome pode ser mascarada quando o tratamento é reinstituído, quando há aumento na dose ou quando há a troca para outro medicamento antipsicótico. O tratamento deve ser descontinuado assim que possível.

Sintomas extrapiramidais

É comum de todos os agentes antipsicóticos, a ocorrência de sintomas extrapiramidais, tais como tremor, rigidez, hipersalivação, bradicinesia, acatisia e distonia aguda.

Medicamentos antiparkinsonianos do tipo anticolinérgicos podem ser prescritos se necessário, mas não devem ser prescritos rotineiramente como medida preventiva. Se a administração concomitante de medicamentos antiparkinsonianos é requerida, esta deve ser mantida após a interrupção do tratamento com haloperidol, se sua excreção for mais rápida do que a de haloperidol a fim de evitar o desenvolvimento ou piora dos sintomas extrapiramidais. Um possível aumento da pressão intraocular deve ser considerado quando medicamentos anticolinérgicos, incluindo agentes antiparkinsonianos, são administrados concomitantemente com haloperidol.

Convulsões

Foi relatado que o haloperidol pode provocar convulsões. Ele deve ser usado com cuidado em situações predispondo a convulsões (abstinência alcoólica e doença cerebral) e em pacientes epiléticos.

Problemas hepatobiliares

Como o haloperidol é extensamente metabolizado pelo fígado, recomenda-se ajuste de dose e cautela em pacientes com insuficiência hepática. Casos isolados de anormalidades na função hepática ou hepatite, mais frequentemente colestática, foram relatados (ver item "9. Reações Adversas").

Problemas com sistema endócrino

A tiroxina pode facilitar a toxicidade do haloperidol. A terapia antipsicótica em pacientes com hipertireoidismo deve ser administrada apenas com cautela e precisa sempre ser acompanhada por terapia para manter o estado eutireoideano.

Efeitos hormonais dos medicamentos antipsicóticos incluem: hiperprolactinemia, que pode causar galactorreia, ginecomastia, oligomenorreia ou amenorreia. Casos muito raros de hipoglicemia e síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético foram relatados (ver item "9. Reações Adversas").

Tromboembolismo venoso

Casos de tromboembolismo venoso (TEV) foram relatados com medicamentos antipsicóticos. Já que pacientes tratados com antipsicóticos frequentemente apresentam fatores de risco adquiridos para TEV, todos os possíveis fatores de risco para TEV devem ser identificados antes e durante o tratamento com UNI HALOPER e medidas preventivas devem ser tomadas.

Resposta ao tratamento e retirada

Na esquizofrenia, a resposta ao tratamento com medicamentos antipsicóticos pode não ser imediata. Se o tratamento é interrompido, o reaparecimento dos sintomas relacionados com a condição subjacente pode não ser aparente por várias semanas ou meses. Houve relatos muito raros de sintomas de abstinência aguda (incluindo náusea, vômito e insônia) após interrupção abrupta de altas doses de antipsicóticos. A interrupção gradual é aconselhável como medida de precaução.

Pacientes com depressão

Como para todos os agentes antipsicóticos, UNI HALOPER não deve ser usado isoladamente em casos em que a depressão é predominante. Ele deve ser combinado com antidepressivos para tratar aquelas condições onde a depressão e a psicose coexistem (ver item "6. Interações medicamentosas").

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

UNI HALOPER pode reduzir a capacidade de atenção, principalmente no início do tratamento e com doses maiores, redução essa que pode ser potencializada pela ingestão de bebidas alcoólicas. Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Gravidez (Categoria C) e Lactação

Gravidez

Recém-nascidos expostos a medicamentos antipsicóticos (incluindo haloperidol) durante o terceiro trimestre de gravidez correm o risco de apresentar sintomas extrapiramidais e/ou de retirada, que podem variar em gravidade após o parto. Estes sintomas em recém-nascidos podem incluir agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, dificuldade respiratória ou transtornos alimentares.

Em estudos populacionais amplos, nenhum aumento significativo nas anormalidades fetais foi associado com o uso de haloperidol. Foram descritos casos isolados de malformação congênita após exposição fetal ao haloperidol, a maioria associados a outros medicamentos. Estudos em animais demonstraram efeito teratogênico do haloperidol (ver "Dados pré-clínicos de segurança" no item "3. Características farmacológicas"). O haloperidol poderá ser usado durante a gravidez, quando os benefícios forem claramente superiores aos potenciais riscos fetais.

Lactação

O haloperidol é excretado no leite materno. Pequenas quantidades de haloperidol foram detectadas no plasma e na urina de recém-nascidos amamentados por mães tratadas com haloperidol. Se a administração de haloperidol é considerada essencial, os benefícios da amamentação devem ser balanceados com os riscos potenciais.

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

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Como os pacientes idosos são sensíveis aos efeitos de haloperidol, recomenda-se prudência na posologia a fim de se evitar efeitos secundários extrapiramidais e possíveis alterações do apetite e do sono.

Sintomas extrapiramidais têm sido observados em lactentes de mulheres tratadas com haloperidol.

Como haloperidol é metabolizado no fígado, sua utilização em pacientes com doença hepática deve ser feita com cuidado.

A administração deve também ser cautelosa em pacientes com distúrbios cardiovasculares graves.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos cardiovasculares

Como com outros medicamentos antipsicóticos, deve-se ter cautela quando UNI HALOPER é usado em combinação com medicamentos que prolonguem o intervalo QTc (ver item "5. Advertências e Precauções - Efeitos Cardiovasculares"), por exemplo:

- Antiarrítmicos classe IA (por exemplo, disopirâmida, quinidina).
- Antiarrítmicos classe III (por exemplo, amiodarona, dofetilida, dronedarona, ibutilida, sotalol).
- Certos antidepressivos (por exemplo, citalopram, escitalopram).
- Certos antibióticos (por exemplo, eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino).
- Certos antifúngicos (por exemplo, pentamidina).
- Determinados antimaláricos (por exemplo, halofantrina).
- Certos medicamentos gastrointestinais (por exemplo, dolasetrona).
- Certos medicamentos usados no câncer (por exemplo, toremifeno, vandetanibe).
- Outros medicamentos (por exemplo, bepridil, metadona).

Esta lista não é completa.

Recomenda-se que o uso concomitante de outras drogas antipsicóticas seja evitado.

Recomenda-se cautela quando UNI HALOPER é utilizado em combinação com medicamentos que sabidamente causam desequilíbrio eletrolítico (ver item "5. Advertências e Precauções - Efeitos Cardiovasculares").

Drogas que podem aumentar as concentrações plasmáticas de haloperidol

O haloperidol é metabolizado por muitas vias (ver item "3. Características Farmacológicas - Metabolismo). As principais vias são a glicuronidação e a redução de cetonas. O sistema enzimático do citocromo P450 também está envolvido, particularmente o CYP3A4 e, em menor grau, o CYP2D6. A inibição destas rotas do metabolismo por outras drogas ou a diminuição da atividade enzimática da CYP2D6 pode resultar em um aumento das concentrações de haloperidol. O efeito da inibição do CYP3A4 e da diminuição da atividade da enzima CYP2D6 pode ser

aditivo (ver item "3. Características Farmacológicas – Metabolismo"). Com base em informações limitadas e por vezes contraditórias, o aumento médio das concentrações plasmáticas de haloperidol quando um inibidor do CYP3A4 e/ou CYP2D6 foi coadministrado geralmente variou entre 20 e 40%, embora em alguns casos tenham sido relatados aumentos médios de até 100%. Exemplos de medicamentos que podem aumentar as concentrações plasmáticas de haloperidol (com base na experiência clínica ou mecanismo de interação medicamentosa) incluem:

- Inibidores do CYP3A4 - alprazolam; itraconazol, cetoconazol e alguns outros azóis; nefazodona; certos antivirais.
- Inibidores da CYP2D6 - clorpromazina; prometazina; quinidina; paroxetina, sertralina, venlafaxina e alguns outros antidepressivos.
- Inibidores combinados de CYP3A4 e CYP2D6 - fluoxetina, fluvoxamina; ritonavir.
- Mecanismo incerto - buspirona.

Esta lista não é completa.

O aumento das concentrações plasmáticas de haloperidol pode resultar em maior risco de eventos adversos, incluindo prolongamento do intervalo QTc (ver item "5. Advertências e Precauções – Efeitos cardiovasculares"). O aumento do QTc foi observado quando o haloperidol foi dado em associação com os inibidores metabólicos do cetoconazol (400 mg/dia) e paroxetina (20 mg/dia).

Recomenda-se que os pacientes que tomam haloperidol concomitantemente com esses medicamentos sejam monitorizados quanto a sinais ou sintomas de efeitos farmacológicos aumentados ou prolongados do haloperidol e que a dose de UNI HALOPER seja diminuída conforme necessário.

O valproato de sódio, uma droga conhecida por inibir a glicuronidação, não afeta as concentrações plasmáticas de haloperidol.

Drogas que podem diminuir as concentrações plasmáticas de haloperidol

A coadministração de haloperidol com potentes indutores enzimáticos do CYP3A4 pode diminuir gradativamente as concentrações plasmáticas de haloperidol a tal ponto que a eficácia pode ser reduzida.

Exemplos (baseados na experiência clínica ou mecanismo de interação medicamentosa) incluem:

- Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, Erva de São João (*Hypericum perforatum*).

Esta lista não é completa.

A indução enzimática pode ser observada após alguns dias de tratamento. A indução enzimática máxima é geralmente observada em cerca de 2 semanas e pode então ser mantida durante o mesmo período de tempo após a cessação da terapêutica com o medicamento. Portanto, durante o tratamento combinado com indutores do CYP3A4, recomenda-se que os pacientes sejam monitorizados e que se aumente a dose de UNI HALOPER, conforme necessário. Após a retirada do indutor do CYP3A4, a concentração de haloperidol pode aumentar gradativamente e, portanto, pode ser necessário reduzir a dose de UNI HALOPER.

Efeito do haloperidol em outros medicamentos

Como é o caso para todos os medicamentos antipsicóticos, haloperidol pode aumentar a depressão do Sistema Nervoso Central (SNC) causada por outros depressores SNC, como bebidas alcoólicas, hipnóticos, sedativos e analgésicos potentes. Um aumento dos efeitos do SNC foi relatado quando o haloperidol é associado à metildopa.

O haloperidol pode antagonizar a ação da adrenalina e outros agentes simpatomiméticos e reverter os efeitos hipotensores dos agentes bloqueadores adrenérgicos, tais como a guanetidina.

O haloperidol pode prejudicar o efeito antiparkinsoniano da levodopa e outros medicamentos agonistas dopaminérgicos.

O haloperidol é um inibidor da CYP2D6. Ele inibe o metabolismo de antidepressivos tricíclicos, aumentando os níveis plasmáticos destes medicamentos.

Outras formas de interação

Em raros casos os seguintes sintomas foram relatados durante uso concomitante de lítio e haloperidol: encefalopatia, sintomas extrapiramidais, discinesia tardia, síndrome neuroléptica maligna, distúrbios do tronco cerebral, síndrome cerebral aguda e coma. Muitos destes sintomas foram reversíveis.

De qualquer forma, recomenda-se que naqueles pacientes que estejam sendo tratados concomitantemente com lítio e UNI HALOPER, o tratamento seja interrompido imediatamente no caso de ocorrência de tais sintomas.

Antagonismo ao efeito anticoagulante da fenindiona foi relatado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da luz.

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

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

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

Aspecto físico

Solução límpida, incolor a levemente amarelada, isenta de partículas estranhas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

As doses sugeridas a seguir são doses médias e devem ser adequadas de acordo com a resposta do paciente. Frequentemente, isto implica em titulação da dose para cima na fase aguda e redução gradual na fase de manutenção, a fim de determinar a dose mínima eficaz. Doses maiores devem ser administradas apenas em pacientes que não respondem bem às doses menores.

Posologia

UNI HALOPER injetável é recomendado apenas para administração intramuscular (IM).

Os estudos clínicos preconizam as seguintes doses:

Administração parenteral

Indicada nos estados agudos de agitação psicomotora ou quando a via oral é impraticável. Injetar de 2,5 a 5 mg por via intramuscular. Repetir após cada hora, se necessário, embora intervalos de 4 a 8 horas sejam satisfatórios. Tão logo seja possível, esta via será substituída pela via oral.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Nesta seção, as reações adversas são apresentadas. As reações adversas são eventos adversos considerados razoavelmente associados ao uso de haloperidol (ou decanoato de haloperidol), com base na avaliação abrangente das informações disponíveis de eventos adversos. Uma relação causal com o haloperidol (ou decanoato de haloperidol) não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, como os estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variadas, as taxas de reação adversas observadas dos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas às taxas dos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de estudos clínicos

Dados de estudos clínicos duplo-cegos, controlados por placebo – reações adversas relatadas com incidência $\geq 1\%$.

A segurança de haloperidol (2-20 mg/dia) foi avaliada em 566 indivíduos (dos quais 284 foram tratados com haloperidol, 282 receberam placebo) que participaram de 3 estudos clínicos duplo-cegos, controlados por placebo, dois para o tratamento de esquizofrenia e o terceiro no tratamento do distúrbio bipolar.

As reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com haloperidol nestes estudos estão na Tabela 1.

Tabela 1. Reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com haloperidol em três estudos duplo-cegos, paralelos, controlados por placebo, com haloperidol

Sistemas/Classes de órgãos	haloperidol (n = 284) %	Placebo (n = 282) %
Reações adversas		
Distúrbios do sistema nervoso central		
Distúrbios extrapiramidais	34,2	8,5
Hipercinesia	10,2	2,5
Tremor	8,1	3,6
Hipertonía	7,4	0,7
Distonia	6,3	0,4
Sonolência	5,3	1,1
Bradicinesia	4,2	0,4
Distúrbios oftalmológicos		
Distúrbios visuais	1,8	0,4
Distúrbios gastrintestinais		
Constipação	4,2	1,8
Boca seca	1,8	0,4
Hipersecreção salivar	1,2	0,7

Dados de estudos controlados com comparador ativo – reações adversas relatadas com incidência $\geq 1\%$.

Dezesseis estudos duplo-cegos controlados com comparador ativo foram selecionados para determinar a incidência das reações adversas. Nestes 16 estudos, 1.295 indivíduos foram tratados com 1-45 mg/dia de haloperidol para o tratamento da esquizofrenia. As reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com haloperidol, observadas nos estudos clínicos controlados com comparador ativo estão listadas na Tabela 2.

Tabela 2. Reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com haloperidol nos 16 estudos duplo-cegos controlados com comparador ativo, de haloperidol

Sistemas/Classes de órgãos	haloperidol (n = 1.295) %
Reações adversas	
Distúrbios do sistema nervoso	
Tontura	4,8
Acatísia	2,9
Discinesia	2,5
Hipocinesia	2,2
Dicinesia tardia	1,62
Distúrbios oftalmológicos	
Crise oculógira	1,24
Distúrbios vasculares	
Hipotensão ortostática	6,6
Hipotensão	1,47
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas	
Disfunção erétil	1,0
Investigações	
Aumento de peso	7,8

Dados de estudos controlados por placebo e com comparador ativo – Reações Adversas relatadas com incidência $< 1\%$.

Reações adversas adicionais que ocorreram em $< 1\%$ dos indivíduos tratados com haloperidol em qualquer um dos conjuntos de dados clínicos anteriormente mencionados estão listados na Tabela 3.

Tabela 3. Reações adversas relatadas por $< 1\%$ dos indivíduos tratados com haloperidol no estudo clínico controlado com placebo ou comparador

Distúrbios endócrinos	
Hiperprolactinemia	
Distúrbios psiquiátricos	
Diminuição da libido	
Perda da libido	
Inquietação	

Distúrbios do sistema nervoso

- Disfunções motoras
- Contração muscular involuntária
- Síndrome neuroléptica maligna
- Nistagmo
- Parkinsonismo
- Sedação

Distúrbios oftalmológicos

- Visão embaçada

Distúrbios cardíacos

- Taquicardia

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

- Trismo
- Torcicolo
- Rigidez muscular
- Espasmo muscular
- Rigidez musculoesquelética
- Contração muscular

Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas

- Amenorreia
- Desconforto nas mamas
- Dor nas mamas
- Galactorreia
- Dismenorreia
- Disfunção sexual
- Distúrbios menstruais
- Menorragia

Distúrbios gerais e condições no local da aplicação

- Distúrbios da marcha

Reações adversas identificadas em ensaios clínicos com decanoato de haloperidol

As reações adversas relacionadas à molécula ativa que foram identificadas em ensaios clínicos com decanoato de haloperidol (formulação de depósito de ação prolongada) estão listadas na Tabela 4.

Tabela 4. Reações adversas identificadas em ensaios clínicos com decanoato de haloperidol (formulação de depósito de longa duração) distúrbios do sistema nervoso acinesia, rigidez da roda dentada, facies mascarada

Dados pós-comercialização

Eventos adversos inicialmente identificados como reações adversas durante a experiência pós-comercialização com haloperidol estão apresentados a seguir, por frequência da categoria estimada a partir de taxas de relatos espontâneos. A revisão pós-comercialização foi baseada na revisão de todos os casos que foram relatados com o uso de haloperidol (em ambos haloperidol e decanoato de haloperidol).

Reação muito rara (< 1/10.000), incluindo casos isolados

- Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático: agranulocitose, pancitopenia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia.
- Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática, hipersensibilidade.
- Distúrbios endócrinos: secreção inapropriada do hormônio antidiurético.
- Distúrbios do metabolismo e nutricionais: hipoglicemia.
- Distúrbios psiquiátricos: transtorno psicótico, agitação, estado confusional, depressão, insônia.
- Distúrbios do sistema nervoso: convulsão, cefaleia.
- Distúrbios cardíacos: *Torsade de Pointes*, fibrilação ventricular, taquicardia ventricular, extrassístole.
- Distúrbios do mediastino, respiratório e torácico: broncoespasmo, laringoespasmo, edema de laringe, dispneia.
- Distúrbios gastrointestinais: vômito, náusea.
- Distúrbios hepatobiliares: insuficiência hepática aguda, hepatite, colestase, icterícia, anormalidade no teste da função hepática.
- Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: angioedema, vasculite leucocitoclástica, dermatite esfoliativa, urticária, reação de fotossensibilidade, erupção cutânea, prurido, hiperidrose.
- Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: rabdomiólise.
- Distúrbios renais e urinários: retenção urinária.
- Gravidez, puerpério e condições perinatais: síndrome neonatal de retirada do medicamento.
- Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas: priapismo, ginecomastia.
- Distúrbios gerais e condições no local de aplicação: morte súbita, edema de face; edema, hipotermia, hipertermia.
- Investigações: prolongamento do intervalo QT, perda de peso.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Os sintomas de superdose de haloperidol constituem uma exacerbação dos efeitos farmacológicos e reações adversas já referidas, predominando as reações graves do tipo extrapiramidal, hipotensão e sedação. A reação extrapiramidal é manifestada por rigidez muscular e por tremor generalizado ou localizado. Pode ocorrer hipertensão, em vez de hipotensão.

Em casos extremos, o paciente pode apresentar-se comatoso, com depressão respiratória e hipotensão, às vezes grave o suficiente para determinar um estado de choque. O risco de arritmias ventriculares possivelmente associadas a um prolongamento do intervalo QTc devem ser consideradas.

Tratamento

Não existem antidotos específicos. O tratamento é de suporte. A eficácia de carvão ativado em caso de superdose com haloperidol oral não foi estabelecida. A diálise não é recomendada no tratamento da superdose porque remove apenas quantidades muito pequenas de haloperidol (ver item "3. Propriedades Farmacocinéticas - Populações especiais: Insuficiência renal").

Para pacientes comatosos, as vias aéreas devem ser restabelecidas através do uso de uma via orofaríngea ou tubo endotraqueal. A depressão respiratória pode necessitar de respiração artificial.

ECG e sinais vitais devem ser monitorizados até que estejam normais. Arritmias cardíacas graves deverão ser tratadas com medidas antiarrítmicas adequadas.

Hipotensão e colapso circulatório devem ser controlados com infusão de soro, plasma ou albumina concentrada e agentes vasopressores, como dopamina ou nór adrenalina (norepinefrina). Não utilizar adrenalina (epinefrina), porque pode causar hipotensão grave quando usada com UNI HALOPER.

Em casos de reações extrapiramidais importantes, administrar medicação antiparkinsoniana por via parenteral.

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

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

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Registro MS – 1.0497.0191

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Coronel Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-095
CNPJ 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP n° 49136

Fabricado na unidade fabril:
Av. Prof. Olavo Gomes de Oliveira, 4.550
Bairro Aeroporto
Pouso Alegre – MG – CEP: 37560-100
CNPJ 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

Ou

Registra do por:

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Coronel Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-095
CNPJ 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Fabricado na unidade fabril:
Av. Prof. Olavo Gomes de Oliveira, 4.550
Bairro Aeroporto
Pouso Alegre – MG – CEP: 37560-100
CNPJ 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

Embalado por:
Anovis Industrial Farmacêutica Ltda
Taboão da Serra – SP
Indústria Brasileira

SAC 0800 011 1559



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 28/01/2022.

Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
01/2022	Gerado no momento do peticionamento	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Identificação do produto. - Dizeres legais.	VP VPS	Solução injetável 5 mg/mL
12/05/2021	1835783/21-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- 9. Reações Adversas - Dizeres legais	VP VPS	Solução injetável 5 mg/mL
23/04/2020	1250224/20-3	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/02/2020	0378190/20-9	1988 - SIMILAR - Cancelamento de Registro da Apresentação do Medicamento	26/02/2020	Exclusão da bula referente a forma farmacêutica solução oral	VP VPS	Solução oral 2 mg/mL
05/02/2020	0363447/20-7	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO INDICADO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS Dizeres legais	VP VPS	Solução injetável 5 mg/mL Solução oral 2 mg/mL
07/08/2018	0778759/18-6	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	07/08/2018	0778759/18-6	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	07/082018	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VP VPS	Solução injetável 5 mg/mL Solução oral 2 mg/mL



30/08/2017	1844880/17-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	30/08/2017	1844880/17-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	30/08/2017	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE DIZERES LEGAIS 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? 4. CONTRAINDICAÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VP VPS	Comprimido 5 mg Solução injetável 5 mg/mL Solução oral 2 mg/mL
12/04/2016	1540831/16-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	12/01/2016	1155198/16-4	10136 - SIMILAR - Inclusão de local de embalagem secundária	07/03/2016	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 5 mg/mL
21/01/2016	1187088/16-5	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/01/2016	1187088/16-5	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/01/2016	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO	VP VPS	Comprimido 5 mg Solução injetável 5 mg/mL Solução oral 2 mg/mL



PODE ME CAUSAR?		8. POSOLOGIA E MODO DE USAR		9. REAÇÕES ADVERSAS		4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?		9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR QUE A INDICADA DESTA MEDICAMENTO?		5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES		10. SUPERDOSE	
15/05/2015	0431054/15-3	15/05/2015	0431054/15-3	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/05/2015	0431054/15-3	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/05/2015	0431054/15-3	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12
04/02/15	0103382/15-4	04/02/15	0103382/15-4	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de Texto de Bula para adequação à intercambialidade	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de Texto de Bula para adequação à intercambialidade	04/02/15	0103382/15-4	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de Texto de Bula para adequação à intercambialidade	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de Texto de Bula para adequação à intercambialidade	04/02/15	0103382/15-4	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de Texto de Bula para adequação à intercambialidade	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de Texto de Bula para adequação à intercambialidade
04/02/2015	0102694/15-1	04/02/2015	0102694/15-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	04/02/2015	0102694/15-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	04/02/2015	0102694/15-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12
06/08/2014	0642775/14-8	06/08/2014	0642775/14-8	10450 - SIMILAR - Notificação de alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	10450 - SIMILAR - Notificação de alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/08/2014	0642775/14-8	10450 - SIMILAR - Notificação de alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	10450 - SIMILAR - Notificação de alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/08/2014	0642775/14-8	10450 - SIMILAR - Notificação de alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	10450 - SIMILAR - Notificação de alteração de Texto de Bula - RDC 60/12
17/07/2014	0570589/14-4	17/07/2014	0570589/14-4	10457 - SIMILAR - Inclusão inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	17/07/2014	0570589/14-4	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	17/07/2014	0570589/14-4	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12



PREFEITURA MUNICIPAL DE VIOSA DO CEARA-CE
MODELO DE FICHA TÉCNICA DESCRITIVA DO OBJETO

Ficha técnica descritiva do objeto

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

Numero do edital: 13/2023

Órgão comprador: Prefeitura Municipal de Viçosa do Ceara

Lote/Item	Descrição	Unidade	Quantidade	Marca	Valor Unit.	Valor Total
1	ACIDO ASCORBICO INJETAVEL	AMP	17.800	HYPOFARMA	R\$ 5,000	R\$ 89.000,000
2	ACIDO TRANEXAMICO INJETAVEL	AMP	11.420	ZYDUS	R\$ 10,000	R\$ 114.200,000
3	VALPROATO DE SODIO XAROPE	FRASCO	2.400	HIPOLABOR	R\$ 15,000	R\$ 36.000,000
4	AGUA DESTILADA 10ML	AMP	90.000	FARMARIN	R\$ 0,600	R\$ 54.000,000
7	AMICACINA 500MG INJETAVEL	AMP	1.600	TEUTO	R\$ 10,000	R\$ 16.000,000
8	AMINOFILINA INJETAVEL	AMP	4.000	TEUTO	R\$ 20,000	R\$ 80.000,000
9	AMOXICILINA + CLAVULANATO 500+125	CPR	21.600	E.M.S	R\$ 8,000	R\$ 172.800,000
10	ATROPINA 0,25MG INJETAVEL	AMP	2.400	FARMACE	R\$ 5,000	R\$ 12.000,000
12	BETAMETASONA 5+2 INJETAVEL	AMP	6.400	EUROFARMA	R\$ 15,000	R\$ 96.000,000
13	BUSCOPAM SIMPLES INJETAVEL	AMP	6.000	FARMACE	R\$ 3,000	R\$ 18.000,000
14	BUSCOPAM COMPOSTO INJETAVEL	AMP	20.000	FARMACE	R\$ 5,000	R\$ 100.000,000
17	BROMOPRIDA INJEVEL	AMP	27.800	HIPOLABOR	R\$ 5,000	R\$ 139.000,000
18	BUPIVACAINA PESADA INJETAVEL	AMP	3.200	HYPOFARMA	R\$ 10,000	R\$ 32.000,000
22	CARBONATO DE LITIO 300MG	CPR	80.000	BIOLAB	R\$ 0,330	R\$ 26.400,000
23	CEFALEXINA 500MG	CPR	132.000	TEUTO	R\$ 0,830	R\$ 109.560,000
24	CEFALEXINA SUSPENSAO	FRASCO	8.000	UNIAO QUIMICA	R\$ 40,000	R\$ 320.000,000
25	CETOPROFENO ENDOVENOSO	AMP	20.000	UNIAO QUIMICA	R\$ 8,000	R\$ 160.000,000
30	COMPLEXO B INJETAVEL	AMP	33.600	HYPOFARMA	R\$ 5,000	R\$ 168.000,000
38	DOPAMINA INJETAVEL	AMP	800	CRISTALIA	R\$ 15,000	R\$ 12.000,000
50	FUROSEMIDA INJETAVEL	AMP	9.800	TEUTO	R\$ 3,000	R\$ 29.400,000
53	HALOPERIDOL INJETAVEL	AMP	3.000	HYPOFARMA	R\$ 8,000	R\$ 24.000,000
54	HIDRALAZINA INJETAVEL	AMP	1.000	CRISTALIA	R\$ 15,000	R\$ 15.000,000
61	LIDOCAINA SEM VASO INJETAVEL 20ML	AMP	3.160	HIPOLABOR	R\$ 15,000	R\$ 47.400,000
62	LIDOCAINA GELEIA 30G	TUBO	1.800	PHARLAB	R\$ 10,000	R\$ 18.000,000
64	LORATADINA XAROPE	FRASCO	6.200	CIVIED	R\$ 10,000	R\$ 62.000,000
67	METILGOMETRINA INJETAVEL	AMP	1.000	UNIAO QUIMICA	R\$ 7,000	R\$ 7.000,000
76	OLEO MINERAL 100 ML	FRASCO	4.400	IMEC	R\$ 10,000	R\$ 44.000,000
82	BENZILPENICILINA 600.000	AMP	6.000	TEUTO	R\$ 15,000	R\$ 90.000,000
86	PREDNISOLONA 3MG/ML 60ML	FRASCO	9.200	HIPOLABOR	R\$ 20,000	R\$ 184.000,000
87	PROMETAZINA INJETAVEL	AMP	13.600	HIPOLABOR	R\$ 5,000	R\$ 68.000,000
111	TRAMADOL INJETAVEL 2ML	AMP	12.000	HIPOLABOR	R\$ 5,000	R\$ 60.000,000



(Handwritten signature)

R\$ 2.403.760,00

Prazo de validade da proposta (120 dias): R\$ 2.403.760,00

Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta esta em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital).

Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de Pequeno Porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.

Data: 09/08/2023



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

Detalhe do Produto: CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA

Nome da Empresa Detentora do Registro	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	CNPJ	19.570.720/0001-10	Autorização	1.01.343-0
Processo	25351.002899/2003-05	Categoria Regulatória	Genérico	Data do registro	17/06/2003
Nome Comercial	CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA	Registro	113430102	Vencimento do registro	06/2028
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA MONOIDRATADA			Medicamento de referência	XYLOCAÍNA SEM VASOCONSTRICTOR
Classe Terapêutica	ANESTESICOS LOCAIS			ATC	ANESTESICOS LOCAIS
Parecer Público	-			Bulário Eletrônico	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	20 MG/ML SOL INJ CX 25 FA VD TRANS X 20 ML ATIVA	1134301020015	SOLUÇÃO INJETAVEL	17/06/2003	24 meses
2	20 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD TRANS X 5 ML ATIVA	1134301020023	SOLUÇÃO INJETAVEL	17/06/2003	24 meses

cloridrato de lidocaína monoidratado

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

20 mg/mL

cloridrato de lidocaína monoidratado

Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999

NOME GENÉRICO:

cloridrato de lidocaína monoidratado

FORMA FARMACÊUTICA:

Solução injetável

APRESENTAÇÕES:

2% - Caixa contendo 100 ampolas de 5 mL

2% - Caixa contendo 25 frascos-ampola de 20 mL

USO PARENTERAL**SEM VASOCONSTRITOR - ANESTESIA LOCORREGIONAL - NÃO ESTÁ INDICADO PARA RAQUIANESTESIA****USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO:**

Cada mL de solução injetável a 2% contém:

cloridrato de lidocaína monoidratado.....20 mg

Veículo q.s.p1 mL

(cloreto de sódio, metilparabeno, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injetáveis)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

O cloridrato de lidocaína monoidratado injetável é indicado para produção de anestesia local ou regional por técnicas de infiltração como a injeção percutânea; por anestesia regional intravenosa; por técnicas de bloqueio de nervo periférico como o plexo braquial e intercostal; e por técnicas neurais centrais, como os bloqueios epidural lombar e caudal

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Mistura de enantiômeros da bupivacaína em diferentes formulações, S75-R25 ou S90-R10, foi proposta objetivando menor cardiotoxicidade e bloqueio motor satisfatório. O objetivo deste estudo foi comparar o tempo de instalação e o grau de bloqueio motor utilizando a bupivacaína com excesso enantiomérico de 50% (S75-R25) a 0,5%, a bupivacaína racêmica a 0,5% e a lidocaína a 2% no bloqueio do nervo facial pela técnica de O'Brien. Participaram do estudo 45 pacientes, com idade acima de 60 anos, programados para tratamento cirúrgico de catarata sob bloqueio retrobulbar, precedido pela acinesia de O'Brien. A instalação do bloqueio motor e o grau máximo de bloqueio foram obtidos com mais rapidez com a lidocaína a 2%.

Cangiani Luis Henrique, Cangiani Luiz Marciano, Pereira Antônio Márcio de Safim Arantes. Bupivacaína com excesso enantiomérico (S75-R25) a 0,5%, bupivacaína racêmica a 0,5% e lidocaína a 2% no bloqueio do nervo facial pela técnica de O'Brien: estudo comparativo. Rev. Bras. Anestesiol. 2007 ; 57(2): 136-146.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Descrição**

As soluções injetáveis de cloridrato de lidocaína 1% e 2% contém o anestésico local cloridrato de lidocaína associado ou não à epinefrina com indicação para infiltração e bloqueios nervosos.

O cloridrato de lidocaína é um anestésico local do tipo amida, quimicamente designado como monocloridrato de 2-(dietilamino)-N-(2,6-dimetilfenil)-acetamida monoidratado. É um pó branco, muito solúvel em água.

Cloridrato de lidocaína 1% e 2% sem epinefrina é uma solução estéril, apirogênica. O pH da solução sem vasoconstritor é de 5,0 a 7,0.

Os frascos-ampola contém metilparabeno como conservante.

Farmacologia clínica

Mecanismo de Ação: A lidocaína estabiliza a membrana neuronal por inibição dos fluxos iônicos necessários para o início e a condução dos impulsos efetuando deste modo a ação do anestésico local.

Hemodinâmica

Níveis sanguíneos excessivos podem causar mudanças no ritmo cardíaco, na resistência periférica total e na pressão arterial média. Com o bloqueio neural central estas alterações podem ser atribuíveis ao bloqueio das fibras autônomas, a um efeito depressivo direto do agente anestésico local nos vários componentes do sistema cardiovascular e/ou nos receptores beta-adrenérgicos. O efeito produzido é normalmente uma hipotensão moderada quando as doses recomendadas não são excedidas.

Farmacocinética e metabolismo

As informações procedentes de diversas formulações, concentrações e usos revelam que a lidocaína é completamente absorvida após administração parenteral, sendo que o índice de absorção depende de vários fatores, tais como, local da administração e a presença ou não de um agente vasoconstritor. Com exceção da administração intravascular, os mais altos níveis sanguíneos obtidos foram após o bloqueio do nervo intercostal e os menores foram após administração subcutânea.



A ligação plasmática da lidocaína depende da concentração do fármaco e a fração ligada diminui com o aumento da concentração.

Em concentrações de 1 a 4 µg de base livre por mL, 60% a 80% de lidocaína liga-se às proteínas. A ligação também depende da concentração plasmática do alfa-1-ácido glicoproteína. A lidocaína atravessa as barreiras cerebral e placentária, possivelmente por difusão passiva.

A lidocaína é rapidamente metabolizada pelo fígado e o restante inalterado do fármaco e metabólitos é excretado pelos rins. A biotransformação inclui N-desalquilação oxidativa, hidroxilação do anel, clivagem da ligação amida e conjugação. A N-desalquilação, um grau maior de biotransformação, produz os metabólitos monoetilglicinaxilidida e glicinaxilidida. As ações farmacológica e toxicológica desses metabólitos são similares, mas menos potentes do que as da lidocaína.

Aproximadamente 90% da lidocaína administrada é excretada na forma de vários metabólitos e menos que 10% é excretada inalterada. O metabólito primário da urina é um conjugado de 4-hidroxi-2,6-dimetilanilina.

A meia-vida de eliminação da lidocaína após injeção intravenosa em bolus ocorre caracteristicamente entre 1,5 a 2,0 horas. Justamente pelo seu rápido índice de metabolização, qualquer condição que afete a função do fígado poderá alterar a cinética da lidocaína.

A meia-vida poderá ser prolongada em dobro, ou mais, em pacientes com disfunção hepática.

As disfunções renais não afetam a cinética da lidocaína, porém podem aumentar o acúmulo de metabólitos.

Os fatores como acidose e o uso de estimulantes e depressores do SNC afetam os níveis de lidocaína no SNC, necessários para produzir claros efeitos sistêmicos. As manifestações adversas tornam-se aparentes com o aumento dos níveis plasmáticos venosos acima de 6 µg de base livre por mL. Em animais (macaco Rhesus) os níveis sanguíneos arteriais de 18 a 21 µg/mL levaram ao início de atividade convulsiva.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A lidocaína é contraindicada em pacientes com conhecida hipersensibilidade a anestésicos locais do tipo amida ou a qualquer um dos componentes da fórmula. **Categoria de risco B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O PRODUTO SOMENTE DEVERÁ SER ADMINISTRADO POR PROFISSIONAIS EXPERIENTES NO DIAGNÓSTICO E CONTROLE DA TOXICIDADE DOSE-DEPENDENTE EMPREGADA E DE OUTRAS EMERGÊNCIAS AGUDAS QUE POSSAM SURTIR DO TIPO DE BLOQUEIO UTILIZADO, E SOMENTE DEPOIS DE SE ASSEGURAR A DISPONIBILIDADE IMEDIATA DE OXIGÊNIO E DE OUTROS FÁRMACOS PARA RESSUSCITAÇÃO, DE EQUIPAMENTOS DE RESSUSCITAÇÃO CARDIOPULMONAR E DE PESSOAL TREINADO NECESSÁRIO PARA TRATAMENTO E CONTROLE DAS REAÇÕES TÓXICAS E EMERGÊNCIAS RELACIONADAS.

A FALTA OU A DEMORA NO ATENDIMENTO DA TOXICIDADE DOSE-RELACIONADA DO FÁRMACO E DA HIPOVENTILAÇÃO, SEJA QUAL FOR O MOTIVO E/OU ALTERAÇÕES NA SENSIBILIDADE, PODERÁ LEVAR AO DESENVOLVIMENTO DA ACIDOSE, PARADA CARDÍACA E POSSÍVEL ÓBITO.

Quando apropriado, os pacientes devem ser informados anteriormente da possibilidade de perda temporária da sensação e atividade motora na metade inferior do corpo após administração de anestesia epidural.

A segurança e a eficácia da lidocaína dependem da dose correta, técnica adequada, precauções adequadas e rapidez nas emergências.

Equipamento de ressuscitação, oxigênio e outros medicamentos utilizados no procedimento de ressuscitação devem estar disponíveis para uso imediato.

A menor dose que resultar em anestesia efetiva deverá ser usada para evitar altos níveis plasmáticos e graves reações adversas.

Para evitar a injeção intravascular, deverá ser realizada aspiração antes de a solução anestésica ser injetada. A agulha deve ser reposicionada até que não apareça nenhum retorno de sangue na aspiração. Entretanto, a ausência de sangue na seringa não garante que a injeção intravascular tenha sido evitada.

A aspiração da seringa deve também ser realizada antes e durante cada injeção suplementar, quando for utilizada técnica com cateter. Durante a administração da anestesia epidural, recomenda-se que uma dose teste seja administrada inicialmente e que o paciente seja monitorado para a detecção de toxicidade no sistema nervoso central e toxicidade cardiovascular, bem como para os sinais de administração intratecal não intencional, antes de prosseguir com a aplicação. Quando condições clínicas permitirem, deve ser considerado o uso de soluções anestésicas locais que contenham epinefrina, para a dose teste, porque alterações circulatórias compatíveis com a epinefrina podem também servir como sinal de alerta de injeção intravascular não intencional.

As repetidas doses de lidocaína podem causar aumentos significativos de seu nível plasmático, com cada dose repetida, devido ao lento acúmulo deste ou de seus metabólitos.

A tolerância a níveis sanguíneos elevados varia com o estado do paciente. Pacientes idosos, debilitados, pacientes com doenças agudas e crianças, deverão receber doses reduzidas de acordo com suas idades e condições físicas.

A lidocaína deve também ser usada com precaução em pacientes em estado de choque grave ou com bloqueio cardíaco. A anestesia epidural lombar ou caudal deve ser usada com extrema precaução em pessoas com as seguintes condições: existência de doença neurológica, deformidades espinhais, septicemia e hipertensão grave.

Cuidadoso e constante monitoramento cardiovascular e respiratório (adequada ventilação), sinais vitais e o estado de consciência do paciente devem ser acompanhados após cada injeção de anestésico local. Deverá também ser lembrado em tais momentos que agitação, ansiedade, zumbido, vertigem, visão nebulosa, tremores, depressão ou sonolência podem representar os primeiros sinais de toxicidade do sistema nervoso central. Os anestésicos locais do tipo amida são metabolizados no fígado, portanto, a lidocaína deve ser usada com cuidado em pacientes com doenças hepáticas. Os pacientes com doença hepática grave devido à sua reduzida capacidade de metabolização dos anestésicos locais oferecem maior risco para o desenvolvimento de concentrações plasmáticas tóxicas. A lidocaína deve também ser usada com cautela em pacientes com função cardiovascular alterada, devido a uma menor capacidade de compensar as mudanças funcionais associadas ao prolongamento da condução atrioventricular provocado por esses fármacos.

A lidocaína deve ser usada com cuidado em pessoas com conhecida sensibilidade à ela.

Pacientes alérgicos aos derivados do ácido para-aminobenzoico (procaína, tetracaína, benzocaína, etc.) não têm apresentado sensibilidade cruzada à lidocaína.

As soluções de anestésicos locais contendo conservantes antimicrobianos (como por exemplo metilparabeno) não devem ser usadas para anestesia intratecal porque a segurança desses agentes não foi estabelecida em relação à injeção intratecal, intencional ou acidental.

Uso nas regiões da cabeça e pescoço:

Pequenas doses injetadas de anestésico local em regiões da cabeça e pescoço, incluindo bloqueio retrobulbar, dental e gânglio estrelado, podem produzir reações adversas similares à toxicidade sistêmica observada com injeções intravasculares não intencionais de grandes doses. Confusão, convulsão, cegueira

temporária, depressão respiratória e/ou parada respiratória e estimulação ou depressão cardiovascular têm sido relatados. Estas reações podem ser devidas à injeção intra-arterial do anestésico local com fluxo retrógrado na circulação cerebral. Os pacientes que recebem estes bloqueios devem ter sua circulação e respiração monitoradas e serem constantemente observados. Equipamento de ressuscitação e pessoal treinado para tratamento das reações adversas devem estar imediatamente disponíveis. As doses recomendadas não devem ser excedidas. (Ver Posologia).

Carcinogenicidade, mutagenicidade e diminuição da fertilidade:

A lidocaína atravessa a placenta; no entanto, ele não está associado ao aumento do risco de malformações. Em estudos com animais lidocaína não foi teratogênica. No entanto, devido à falta de informação humana, a lidocaína deve ser usada durante a gravidez somente se o benefício potencial compensar o risco potencial para o feto.

Os dados do *Collaborative Perinatal Project* sugerem que a exposição à lidocaína cedo na gravidez não está associada com um risco aumentado de malformações.

Não foram observados efeitos teratogênicos em ratos que receberam subdoses até 60 mg / kg (1200 vezes a administração dérmica única de 0,5 mg de lidocaína em uma pessoa de 60 kg).

GRAVIDEZ: Categoria B

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

Efeitos teratogênicos: Os estudos de reprodução têm sido realizados em ratos com doses até 6,6 vezes maiores que a dose humana e não revelaram evidências de danos ao feto causados pela lidocaína. Entretanto, não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.

Os estudos em reprodução animal nem sempre são úteis para reproduzir as respostas humanas. Considerações gerais devem ser levadas em conta antes da administração da lidocaína em mulheres com potencial de gravidez, especialmente aquelas em início de gravidez quando ocorre a organogênese máxima.

Trabalho de parto e parto:

Os anestésicos locais atravessam rapidamente a placenta e quando usados para a anestesia epidural, paracervical, bloqueio do pudendo ou bloqueio caudal, podem causar intensidades variáveis de toxicidade materna, fetal e no recém-nascido (Ver Farmacologia Clínica e Farmacocinética). O potencial tóxico depende do procedimento realizado, do tipo e quantidade do medicamento usado e técnica da administração. As reações adversas na parturiente, feto e recém-nascido envolvem alterações no tônus vascular periférico do sistema nervoso central e na função cardíaca.

A hipotensão materna é uma consequência da anestesia regional. Os anestésicos locais produzem vasodilatação por bloqueio dos nervos simpáticos.

A elevação dos membros inferiores e o decúbito lateral esquerdo da paciente ajudam a prevenir a queda na pressão sanguínea.

O ritmo cardíaco fetal também deve ser monitorado constantemente, e o monitoramento eletrônico fetal é muito aconselhável.

A anestesia epidural, espinal, paracervical ou bloqueio dos pudendos, pode alterar as contrações durante o trabalho de parto por mudanças na contractilidade uterina ou na força de expulsão.

Em um estudo do bloqueio anestésico paracervical foi associada uma diminuição na duração média do primeiro estágio do trabalho de parto e facilidade da dilatação cervical.

Entretanto, a anestesia espinal e epidural tem demonstrado prolongar o segundo estágio do trabalho de parto, removendo o reflexo de expulsão ou por interferência da função motora. O uso de anestésicos em obstetria pode aumentar a necessidade de fórceps.

Após o uso de anestésicos locais durante o trabalho de parto e parto pode ocorrer diminuição da força e tonus muscular durante o primeiro ou segundo dia de vida do recém-nascido.

É desconhecida a importância de estes efeitos permanecerem por longos períodos. Pode ocorrer bradicardia fetal em 20% a 30% das pacientes que receberam anestesia por bloqueio através do nervo paracervical, com anestésicos locais do tipo amida, podendo estar associada com a acidose fetal.

O ritmo cardíaco fetal deve ser sempre monitorado durante a anestesia paracervical.

O médico deve analisar o potencial risco-benefício no bloqueio paracervical em partos prematuros, toxemia da gestante e perigo fetal.

A observação das doses recomendadas é de máxima importância em bloqueio paracervical obstétrico.

Insucessos na obtenção de analgesia adequada com a dosagem recomendada deve levar a suspeita de injeção intravascular ou intracraniana fetal.

Casos de injeção não intencional intracraniana fetal, de solução anestésica local, têm sido relatados após bloqueio paracervical ou dos pudendos ou ambos.

Os bebês assim afetados apresentam depressão neonatal, por razão não esclarecida, imediatamente após o nascimento, que pode estar relacionada com altos níveis séricos de anestésico local, e muitas vezes manifestam convulsões dentro de 6 horas.

O imediato uso de medidas de suporte combinado com a excreção urinária forçada do anestésico local tem sido utilizado com sucesso para o controle desta complicação.

Foram relatadas convulsões maternas e colapso cardiovascular após o uso de alguns anestésicos locais para o bloqueio paracervical em gravidez prematura (anestesia para aborto eletivo), lembrando que a absorção sistêmica nestas circunstâncias pode ser rápida. A dose máxima recomendada de cada medicamento não deve ser excedida.

A injeção deve ser feita lentamente e com frequente aspiração. Deve haver intervalo de 5 minutos, entre os lados.

Amamentação:

Da mesma forma que outros anestésicos locais, a lidocaína é excretada pelo leite materno, porém em pequenas quantidades, de tal modo que geralmente o risco é mínimo para a criança, quando utilizada nas doses terapêuticas.

Embora alguma quantidade de lidocaína apareça no leite materno após administração intravenosa (acidental ou intencional), a concentração não é para ser considerada farmacologicamente significativa. Qualquer quantidade encontrada no leite materno é ainda mais reduzida pela má biodisponibilidade oral para o lactente.

Segundo a Academia Americana de Pediatria e a Organização Mundial de Saúde a utilização de lidocaína pela mãe é compatível com a amamentação.

Uso pediátrico:

Dosagens em crianças devem ser reduzidas, correspondentes à idade, peso corporal e condições físicas. (Ver Posologia).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração simultânea de medicamentos vasopressores, para o tratamento da hipotensão relacionada aos bloqueios obstétricos e de substâncias ocitócicas do tipo Ergô, poderá causar hipertensão grave e persistente ou acidentes cerebrovasculares.

ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS: A injeção intramuscular de cloridrato de lidocaína pode resultar no aumento do nível de creatinina fosfoquinase. Portanto, o uso da determinação desta enzima sem separação da isoenzima, como teste de diagnóstico para a presença de infarto agudo do miocárdio, pode ficar comprometido pela injeção intramuscular de cloridrato de lidocaína.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Aspectos físicos: ampola de vidro transparente contendo 5 mL e frasco-ampola de vidro transparente contendo 20 mL.

Características organolépticas: solução incolor e inodoro.

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

Após este prazo de validade o produto pode não apresentar mais efeito terapêutico. Não utilize medicamento vencido. Os produtos parenterais deverão ser examinados visualmente quanto à presença de partículas estranhas e de alteração da cor do produto antes da administração. Não usar o produto se este contiver precipitado.

Agentes desinfetantes contendo metais pesados, que causem liberação dos respectivos íons (mercúrio, zinco, cobre, etc.) não devem ser usados na desinfecção da pele ou membranas mucosas, pois têm sido relatadas incidências de inchaço e edema.

A solução não deve ser mantida em contato com metais, porque o anestésico local promove a ionização do metal, liberando íons na solução, os quais podem ocasionar irritação tissular no local da injeção.

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

NO SENTIDO DE EVITAR ACIDENTES, NÃO SE RECOMENDA UTILIZAR FRASCOS VAZIOS DE SOLUÇÕES ANESTÉSICAS PARA ARMAZENAR QUAISQUER OUTRAS SOLUÇÕES, AINDA QUE TEMPORARIAMENTE.

É RECOMENDÁVEL ESVAZIAR E DESCARTAR FRASCOS PARCIALMENTE UTILIZADOS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A Tabela de Dosagens Recomendadas, abaixo, resume os volumes e concentrações de cloridrato de lidocaína para os vários tipos de procedimentos anestésicos. As dosagens sugeridas nesta tabela são para adultos normais saudáveis e refere-se ao uso de solução sem vasoconstritor.

Quando grandes volumes são necessários, somente soluções com vasoconstritor devem ser usadas, exceto naqueles casos em que os fármacos vasopressores são contraindicados.

Estas doses recomendadas servem somente como guia para a quantidade de anestésico necessária na maioria dos procedimentos de rotina. Os volumes e concentrações reais a serem usadas dependem de fatores tais como, o tipo e extensão do procedimento cirúrgico, intensidade da anestesia e extensão do relaxamento muscular necessário, duração necessária da anestesia e da condição física do paciente. Em todos os casos devem ser adotadas a mais baixa concentração e a menor dose que produzam os resultados desejáveis. As dosagens devem ser reduzidas para crianças, para pacientes idosos e debilitados e para pacientes com doenças cardíacas e/ou hepáticas.

O início da anestesia, a duração da anestesia e a extensão do relaxamento muscular são proporcionais ao volume e concentração (dose total) do anestésico local usado.

Portanto, o aumento de concentração e volume de cloridrato de lidocaína injetável diminui o tempo de início da anestesia, prolonga a duração da anestesia, promove uma grande extensão do relaxamento muscular e aumenta a expansão segmentar da anestesia.

Entretanto, o aumento de concentração e volume do cloridrato de lidocaína injetável, pode resultar numa profunda queda de pressão sanguínea quando usado em anestesia epidural.

Embora a incidência de outros efeitos com lidocaína seja muito baixa, deve ser executado com cautela o emprego de grandes volumes e concentrações, visto que a incidência de outros efeitos é diretamente proporcional à dose total do agente anestésico local injetado.

Dosagens Recomendadas da Solução Injetável de cloridrato de lidocaína sem vasoconstritor (sem epinefrina)

INFILTRAÇÃO

Infiltração Percutânea: concentração: 0,5 ou 1,0 %; volume 1 a 60mL; dose total 5 a 300mg

Infiltração Regional Intravenosa: concentração: 0,5%; volume 10 a 60mL; dose total 50 a 300mg

Bloqueio Nervoso Periférico Braquial: concentração: 1,5 %; volume 15 a 20mL; dose total 225 a 300mg

Bloqueio Nervoso Periférico Dental: concentração: 2,0 %; volume 1 a 5mL; dose total 20 a 100mg

Bloqueio Nervoso Periférico Intercostal: concentração: 1,0 %; volume 3mL; dose total 30mg

Bloqueio Nervoso Periférico Paravertebral: concentração: 1,0 %; volume 3 a 5mL; dose total 30 a 50mg

Bloqueio Nervoso Periférico Pudendo (de cada lado): concentração: 1,0 %; volume 10mL; dose total 100mg

PARACERVICAL

Analgesia Obstétrica (de cada lado): concentração: 1,0 %; volume 10mL; dose total 100mg

BLOQUEIO NEURAL SIMPÁTICO

Cervical (gânglio estrelado): concentração: 1,0 %; volume 5mL; dose total 50mg

Lobar: concentração: 1,0 %; volume 5 a 10mL; dose total 50 a 100mg

BLOQUEIO NEURAL CENTRAL

Epidural* Torácico: concentração: 1,0 %; volume 20 a 30mL; dose total 200 a 300mg

Epidural* Lombar: concentração: 1,0 %; volume 25 a 30mL; dose total 250 a 300mg

Epidural* Analgesia: concentração: 1,5 %; volume 15 a 20mL; dose total 225 a 300mg

Epidural* Anestesia: concentração: 2,0 %; volume 10 a 15mL; dose total 200 a 300mg

Caudal Analgesia Obstétrica: concentração: 1,0 %; volume 20 a 30mL; dose total 200 a 300mg

Caudal Analgesia Cirúrgica: concentração: 1,5 %; volume 15 a 20mL; dose total 225 a 300mg

* A dose é determinada pelo número de dermatomos a serem anestesiados (2 a 3 mL/dermatomo).

Observação: As concentrações e volumes sugeridos servem somente como um guia. Outros volumes e concentrações podem ser usados contanto que as doses máximas recomendadas não sejam excedidas.

BLOQUEIO EPIDURAL CAUDAL E LOMBAR:

Como precaução para possíveis reações adversas, observadas quando da perfuração não intencional no espaço subaracnóideo, uma dose teste de 2 a 3 mL de cloridrato de lidocaína a 1,5% deve ser administrada durante no mínimo 5 minutos antes da injeção do volume total necessário para o bloqueio epidural lombar ou caudal. A dose teste deve ser repetida em pacientes em que houve deslocamento do cateter.

A epinefrina, se contida na dose teste (10 a 15 µg têm sido sugeridos), pode servir como precaução de injeção intravascular não intencional.

Se injetado dentro do vaso sanguíneo, esta quantidade de epinefrina produz uma transitória "reação epinefrina" dentro de 45 segundos, consistindo no aumento do batimento cardíaco e pressão sanguínea sistólica, palidez perioral, palpitação e inquietação no paciente não sedado.

O paciente sedado pode exibir somente um aumento na pulsação de 20 ou mais batimentos por minuto por 15 ou mais segundos.

Pacientes sob a ação de betabloqueadores podem não manifestar alterações no batimento cardíaco, mas a pressão sanguínea monitorada pode detectar um aumento leve da pressão sanguínea sistólica. Deve-se aguardar um tempo adequado para o início da anestesia após a administração de cada dose teste.

No caso de injeção conhecida de grande volume de solução de anestésico local dentro do espaço subaracnóideo, após adequada ressuscitação e se o cateter estiver posicionado, considerar a recuperação do medicamento por drenagem em quantidade moderada do líquido (cerca de 10 mL) através do cateter epidural.

DOSAGENS MÁXIMAS RECOMENDADAS:

• **Adultos:** Lidocaína usada sem epinefrina, a dose máxima individual não deve exceder 4,5 mg/kg do peso corporal e em geral recomenda-se que a dose máxima total não exceda 300 mg.

Para anestesia epidural ou caudal contínua, a dose máxima recomendada não deve ser administrada em intervalos menores que 90 minutos.

Quando anestesia epidural lombar ou caudal contínua for usada para procedimentos não obstétricos, uma quantidade maior de fármaco pode ser administrada para a produção adequada de anestesia.

A dose máxima recomendada por um período de 90 minutos de cloridrato de lidocaína para bloqueio paracervical em pacientes obstétricos e não obstétricos é de 200 mg.

Usualmente aplicam-se 50% da dose total em cada lado. Injetar lentamente esperando 5 minutos para cada lado.

• **Crianças:** É difícil a recomendação de dose máxima sobre qualquer fármaco para crianças, pelas variações em função da idade e peso. Para crianças com mais de 3 anos de idade que tenham uma massa corporal normal sem gordura e desenvolvimento normal do corpo, a dose máxima recomendada é determinada pela idade e o peso da criança. Por exemplo, para uma criança com 5 anos pesando cerca de 25 kg, a dose de cloridrato de lidocaína não deve exceder 75 a 100 mg (3,0 a 4,0 mg/kg).

Na prevenção contra toxicidade sistêmica, apenas pequenas concentrações e doses efetivas devem ser as usadas. Em alguns casos será necessário ter disponíveis concentrações diluídas com 0,9% de cloreto de sódio injetável para obter concentrações finais necessárias.

POSIÇÃO ADEQUADA PARA RETIRADA DA TAMPA PLÁSTICA DO FRASCO-AMPOLA



Deixar o frasco na posição de aproximadamente 90°. Com a ponta do dedo polegar, pressione a tampa plástica para cima, cuidadosamente, até o seu desprendimento.

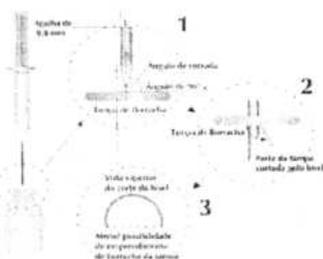
MODO DE USAR

Inspecione visualmente a solução antes da administração. Não utilize o produto se houver mudança de coloração ou presença de material particulado, ou qualquer outra alteração que possa comprometer a eficácia e a segurança do medicamento.

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

1. Encaixar uma agulha de injeção de no máximo 0,8mm de calibre;
2. Segurar a seringa verticalmente à borracha;
3. Perfurar a tampa dentro da área marcada, deixando o frasco-ampola firmemente na posição vertical;
4. É recomendado não perfurar mais de 4 vezes na área marcada. (ISO 7864)

Desenho a seguir



(Assinatura manuscrita)

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



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



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

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas listadas a seguir foram obtidas de dados de farmacovigilância e na literatura médica. Como estas reações são reportadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência ou relação causal com a exposição do medicamento.

Reação muito comum (>1/10): Eritema (vermelhidão da pele) e petéquias (pontos vermelhos).

Reação comum (>1/100 e <1/10): Edema (inchaço) e prurido (coceira).

As Reações muito comuns e comuns foram descritas em adultos e crianças não graves.

Reações adversas com frequência desconhecida: Cefaleia (dor de cabeça), sensação de ardência nos olhos, hiperemia conjuntiva (olho vermelho) e alteração no epitélio córneo (superfície dos olhos).

Referência: Micromedex® Solutions. Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics Inc.; 2015. Lidocaine: Avaliações DRUGDEX®; [citado 22 set 2015]; [267 páginas].

Sistêmicos: hipersensibilidade, idiosincrasia ou da tolerância diminuída por parte do paciente.

Sistema nervoso central: crises de ausência, nervosismo, apreensão, euforia, confusão, vertigem, sonolência, zumbido, visão nebulosa ou dupla, vômitos, sensação de calor, frio ou entorpecimento, contrações, tremores, convulsões, inconsciência, depressão e parada respiratória.

Sistema cardiovascular: bradicardia, hipotensão e colapso cardiovascular, podendo resultar em parada cardíaca.

Alérgicas: As reações alérgicas são caracterizadas por lesões cutâneas, urticária, edema ou reações anafilactóides. As reações alérgicas podem ser resultantes da sensibilidade ao agente anestésico local, aos bissulfitos ou ao metilparabeno usado como conservante em frascos de múltiplas doses. As reações alérgicas resultantes da sensibilidade à lidocaina são extremamente raras e quando ocorrem devem ser monitoradas por meios convencionais. A detecção da sensibilidade por testes na pele é de valor duvidoso.

Neurológicas: As incidências de reações adversas associadas ao uso de anestésicos locais podem estar relacionadas à dose total administrada e dependem também da particularidade do fármaco usado, a via de administração e o estado físico do paciente.

Em estudo realizado com 10.440 pacientes que receberam lidocaina para anestesia espinal, a incidência de reações adversas relatadas foi de cerca de 3% para dor de cabeça postural, hipotensão e dor nas costas; 2% para tremores e menos que 1 % para sintomas nervosos periféricos, náusea, respiração inadequada e visão dupla. Muitas dessas observações podem estar relacionadas com a técnica anestésica usada, com ou sem a contribuição do anestésico local.

Na prática do bloqueio epidural caudal ou lombar pode ocorrer introdução não intencional no espaço subaracnóideo pelo cateter. Subseqüentes reações adversas podem depender particularmente da quantidade de fármaco administrado no espaço subaracnóideo. Isto pode incluir bloqueio espinal de grandeza variada (incluindo bloqueio espinal total), hipotensão secundária ao bloqueio espinal, perda do controle da bexiga e intestino, e perda da sensação perineal e função sexual. A persistente deficiência motora, sensorial e/ou autonômica (controle do esfíncter) de alguns segmentos espinais inferiores, com lenta recuperação (vários meses) ou incompleta recuperação, tem sido relatada raramente, quando da realização de bloqueio epidural caudal ou lombar. Dores nas costas e cefaleia têm sido observadas na utilização destes procedimentos anestésicos.

Há relatos de casos permanentes de lesões na musculatura extraocular, necessitando de cirurgia reparatória devido à administração retrobulbar.

Referência: Lidocaine Side Effects - Drugs [Internet]. Auckland: Drugsite Trust; 2015 [acesso em 2015 Dec 17]. Disponível em: <http://www.drugs.com/sfx/lidocaine-side-effects.html>

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

10. SUPERDOSE

As emergências decorrentes da administração de anestésicos locais estão geralmente relacionadas com altos níveis plasmáticos encontrados durante o uso terapêutico dos anestésicos locais, ou à injeção acidental subaracnóidea da solução anestésica. (Ver Reações Adversas e Precauções).

CONDUTA NAS EMERGÊNCIAS PROVOCADAS POR ANESTÉSICOS LOCAIS:

A primeira consideração é a prevenção, através de cuidadoso e constante monitoramento dos sinais vitais respiratórios e cardiovasculares, e do estado de consciência do paciente, após cada injeção do anestésico local. Ao primeiro sinal de alteração, deverá ser prontamente administrado oxigênio.

O primeiro passo no controle das convulsões, como também da hipoventilação ou apneia decorrentes da injeção não intencional no espaço subaracnóideo, consiste no estabelecimento imediato de acesso para a manutenção das vias aéreas e de uma ventilação assistida e efetiva com oxigênio, com um sistema de liberação capaz de permitir uma pressão positiva e imediata das vias aéreas por meio do uso de máscara.

Imediatamente após a instituição dessas medidas ventilatórias, deverá ser avaliada a adequação circulatória, mantendo sempre em mente que os fármacos comumente usados para tratar as convulsões, algumas vezes deprimem a circulação quando injetados intravenosamente.

Caso as convulsões persistam após a instituição de suporte respiratório e se o estado circulatório assim o permitir, poderão ser administrados, por via intravenosa, pequenas quantidades de barbitúricos (como tiopentona 1-3 mg/kg) de ação ultra-curta, ou um benzodiazepínicos do tipo diazepam (0,1 mg/kg). O médico deverá estar familiarizado com o uso dos anestésicos locais em conjunto com esses fármacos, antes de usá-los.

Se ocorrer fibrilação ventricular ou parada cardíaca, deve-se instituir tratamento de ressuscitação cardiopulmonar.

O tratamento de suporte da depressão circulatória poderá necessitar de administração de fluidos por via intravenosa, e quando apropriado, um vasopressor segundo a necessidade da situação clínica.

Se não tratadas imediatamente, tanto as convulsões como a depressão cardiovascular poderão resultar em hipoxia, acidose, bradicardia, arritmias e parada cardíaca.

Uma hipoventilação ou apneia, decorrentes da injeção subaracnóidea não intencional, pode produzir os mesmos sintomas, e também levar a uma parada cardíaca caso o suporte de ventilação não seja instituído.

A intubação endotraqueal, empregando fármacos e técnicas familiares ao clínico, poderá ser indicada após administração inicial de oxigênio através de máscara, e também no caso de haver dificuldade na manutenção das vias aéreas do paciente, ou quando o suporte ventilatório prolongado, assistido ou controlado, esteja indicado.

A diálise é de pouco valor no tratamento de superdosagem aguda com lidocaína.

As emergências decorrentes da administração de anestésicos locais estão geralmente relacionadas com altos níveis plasmáticos encontrados durante o uso terapêutico dos anestésicos locais, ou à injeção acidental subaracnóidea da solução anestésica. (Ver Reações Adversas e Precauções).

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.1343.0102

Farm.: Resp.: Dr. Renato Silva

CRF-MG: 10.042

HIPOLABOR FARMACÊUTICA LTDA.

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

CEP: 34.735-010

SAC 0800 031 1133

CNPJ: 19.570.720/0001-10

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 09/03/2021.

Rev. 13

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
NA	NA	NA	25/07/2009	552438/09-5	1418 – GENÉRICO – Notificação da Alteração de Bula	Aguardando análise	Inclusão da informação de como abrir a ampola com anel de ruptura (Vibrav).	VPS	20mg/mL: - Caixa contendo 100 ampolas x 5 mL - Caixa contendo 25 frascos-ampola x 20 mL
NA	NA	NA	17/11/2011	987436/11-4	1418 – GENÉRICO – Notificação da Alteração de Bula	02/12/2012	Inclusão da informação "Modo de Usar", a fim de evitar o aparecimento de partículas de borracha após a inserção da agulha no frasco-ampola.	VPS	20mg/mL: - Caixa contendo 100 ampolas x 5 mL - Caixa contendo 25 frascos-ampola x 20 mL
NA	NA	NA	24/05/2012	0430166/12-8	1418 – GENÉRICO – Notificação da Alteração de Bula	13/08/2012	Inclusão da orientação quanto a posição adequada para retirada da tampa plástica do frasco-ampola.	VPS	20mg/mL: - Caixa contendo 100 ampolas x 5 mL - Caixa contendo 25 frascos-ampola x 20 mL
08/07/2016	2044630/16-6	10459 – Genérico - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização conforme RDC 47/2009.	VPS	20mg/mL: - Caixa contendo 100 ampolas x 5 mL - Caixa contendo 25 frascos-ampola x 20 mL
28/10/2019	2614606/19-1	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Atualização conforme bula padrão; - Composição.	VPS	20mg/mL: - Caixa contendo 100 ampolas x 5 mL - Caixa contendo 25 frascos-ampola x 20 mL



01/04/2021	1254263/21-6	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Reações adversas.	VPS	20mg/mL: - Caixa contendo 100 ampolas x 5 mL - Caixa contendo 25 frascos-ampola x 20 mL
16/08/2022	NA – Objeto de pleito desia notificação eletrônica	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA	NA	- Apresentações	VPS	20mg/mL: - Caixa contendo 100 ampolas x 5 mL - Caixa contendo 25 frascos-ampola x 20 mL



PREFEITURA MUNICIPAL DE VIOSA DO CEARÁ-CE
MODELO DE FICHA TÉCNICA DESCRITIVA DO OBJETO

Ficha técnica descritiva do objeto

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

Número do edital: 13/2023

Órgão comprador: Prefeitura Municipal de Viosa do Ceará

Lote/Item	Descrição	Unidade	Quantidade	Marca	Valor Unit.	Valor Total
1	ACIDO ASCORBICO INJETAVEL	AMP	17.800	HYPOFARMA	R\$ 5,000	R\$ 89.000,000
2	ACIDO TRANEXAMICO INJETAVEL	AMP	11.420	ZYDIUS	R\$ 10,000	R\$ 114.200,000
3	VALPROATO DE SODIO XAROPE	FRASCO	2.400	HIPOLABOR	R\$ 15,000	R\$ 36.000,000
4	AGUA DESTILADA 10ML	AMP	90.000	FARMARIN	R\$ 0,600	R\$ 54.000,000
7	AMICACINA 500MG INJETAVEL	AMP	1.600	TEUTO	R\$ 10,000	R\$ 16.000,000
8	AMINOFLINA INJETAVEL	AMP	4.000	TEUTO	R\$ 20,000	R\$ 80.000,000
9	AMOXICILINA + CLAVULANATO 500+125	CPR	21.600	E.M.S	R\$ 8,000	R\$ 172.800,000
10	ATROPINA 0,25MG INJETAVEL	AMP	2.400	FARMACE	R\$ 5,000	R\$ 12.000,000
12	BETAMETASONA 5+2 INJETAVEL	AMP	6.400	EUROFARMA	R\$ 15,000	R\$ 96.000,000
13	BUSCOPAM SIMPLES INJETAVEL	AMP	6.000	FARMACE	R\$ 3,000	R\$ 18.000,000
14	BUSCOPAM COMPOSTO INJETAVEL	AMP	20.000	FARMACE	R\$ 5,000	R\$ 100.000,000
17	BROMOPRIDA INIEVEL	AMP	27.800	HIPOLABOR	R\$ 5,000	R\$ 139.000,000
18	BUPIVACAINA PESADA INJETAVEL	AMP	3.200	HYPOFARMA	R\$ 10,000	R\$ 32.000,000
22	CARBONATO DE LITIO 300MG	CPR	80.000	BIOLAB	R\$ 0,350	R\$ 26.400,000
23	CEFALEXINA 500MG	CPR	132.000	TEUTO	R\$ 0,830	R\$ 109.560,000
24	CEFALEXINA SUSPENSAO	FRASCO	8.000	UNIAO QUIMICA	R\$ 40,000	R\$ 320.000,000
25	CETOPROFENO ENDOVENOSO	AMP	20.000	UNIAO QUIMICA	R\$ 8,000	R\$ 160.000,000
30	COMPLEXO B INJETAVEL	AMP	33.600	HYPOFARMA	R\$ 5,000	R\$ 168.000,000
38	DOPAMINA INJETAVEL	AMP	800	CRISTALIA	R\$ 15,000	R\$ 12.000,000
50	FUROSEMIDA INJETAVEL	AMP	9.800	TEUTO	R\$ 3,000	R\$ 29.400,000
53	HALOPERIDOL INJETAVEL	AMP	3.000	HYPOFARMA	R\$ 8,000	R\$ 24.000,000
54	HIDRALAZINA INJETAVEL	AMP	1.000	CRISTALIA	R\$ 15,000	R\$ 15.000,000
61	LIDOCAINA SEM VASO INJETAVEL 20ML	AMP	3.160	HIPOLABOR	R\$ 15,000	R\$ 47.400,000
62	LIDOCAINA GELEIA 30G	TUBO	1.800	PHARLAB	R\$ 10,000	R\$ 18.000,000
64	LORATADINA XAROPE	FRASCO	6.200	CIMED	R\$ 10,000	R\$ 62.000,000
67	METILERGOMETRINA INJETAVEL	AMP	1.000	UNIAO QUIMICA	R\$ 7,000	R\$ 7.000,000
76	OLEO MINERAL 100 ML	FRASCO	4.400	IMEC	R\$ 10,000	R\$ 44.000,000
82	BENZIL PENICILINA 600.000	AMP	6.000	TEUTO	R\$ 15,000	R\$ 90.000,000
86	PREDNISOLONA 3MG/ML 60ML	FRASCO	9.200	HIPOLABOR	R\$ 20,000	R\$ 184.000,000
87	PROMETAZINA INJETAVEL	AMP	13.600	HIPOLABOR	R\$ 5,000	R\$ 68.000,000
111	TRAMADOL INJETAVEL 2ML	AMP	12.000	HIPOLABOR	R\$ 5,000	R\$ 60.000,000

PREFEITURA MUNICIPAL
 FL N° 734
 Comissão de Licitação



R\$ 2.403.760,00

Prazo de validade da proposta (120 dias): R\$ 2.403.760,00

Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta esta em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital).

Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de Pequeno Porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.

Data: 09/08/2023



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



Detalhe do Produto: BEPEBEN

Nome da Empresa Detentora do Registro	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A	CNPJ	17.159.229/0001-76	Autorização	1.00.370-7
Processo	25000.021787/9518	Categoria Regulatória	Similar	Data do registro	17/05/1996
Nome Comercial	BEPEBEN	Registro	103700100	Vencimento do registro	05/2026
Princípio Ativo	PENICILINA G BENZATINA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	PENICILINA G E DERIVADOS (BENZILPENICILINAS)			ATC	PENICILINA G E DERIVADOS (BENZILPENICILINAS)
Parecer Público	-			Bulário Eletrônico	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	600.000 UI PO SUS INJ CT 50 FA + DIL X 4 ML (EMB HOSP) ATIVA	1037001000017	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	17/05/1996	24 meses
2	1.200.000 UI PO SUS INJ CT 50 FA + DIL X 4 ML (EMB HOSP) ATIVA	1037001000025	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	17/05/1996	24 meses
3	600.000 UI PO SUS INJ CT FA ATIVA	1037001000033	PO INJETAVEL	17/05/1996	24 meses
4	600.000 UI PO SUS INJ CX 25 FA (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1037001000041	PO INJETAVEL	17/05/1996	24 meses
5	600.000 UI PO SUS INJ CX 50 FA (EMB HOSP) ATIVA	1037001000051	PO INJETAVEL	17/05/1996	24 meses



6	600.000 UI PO SUS INJ CX 100 FA (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1037001000068	PO INJETAVEL	17/05/1996	
7	1.200.000 UI PO SUS INJ CT FA ATIVA	1037001000076	PO INJETAVEL	17/05/1996	24 meses
8	1.200.000 UI PO SUS INJ CX 25 FA (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1037001000084	PO INJETAVEL	17/05/1996	24 meses
9	1.200.000 UI PO SUS INJ CX 50 FA (EMB HOSP) ATIVA	1037001000092	PO INJETAVEL	17/05/1996	24 meses
10	1.200.000 UI PO SUS INJ CX 100 FA (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1037001000106	PO INJETAVEL	17/05/1996	24 meses
11	600.000 UI PO SUS INJ CT 25 FA X 8,5 ML + DIL X 4 ML (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1037001000114	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	17/05/1996	24 meses
12	600.000 UI PO SUS INJ CT FA + DIL X 4 ML ATIVA	1037001000122	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	17/05/1996	24 meses
13	1.200.000 UI PO SUS INJ CT 25 FA X 8,5 ML + DIL X 4 ML (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1037001000130	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	17/05/1996	24 meses
14	1.200.000 UI PO SUS INJ CT FA + DIL X 4 ML ATIVA	1037001000149	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	17/05/1996	24 meses



Bepeben[®]

Pó para suspensão injetável 600.000UI
Pó para suspensão injetável 1.200.000UI

**MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS
PROFISSIONAIS DE SAÚDE**



Bepeben[®]

benzilpenicilina benzatina

APRESENTAÇÕES

Pó para suspensão injetável 600.000UI

Embalagens contendo 1 e 50 frascos-ampola.

Embalagens contendo 1 e 50 frascos-ampola + 1 e 50 ampolas de diluente com 4mL.

Pó para suspensão injetável 1.200.000UI

Embalagens contendo 1 e 50 frascos-ampola.

Embalagens contendo 1 e 50 frascos-ampola + 1 e 50 ampolas de diluente com 4mL.

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 600.000UI contém:

penicilina G benzatina mistura tamponada.....0,543478g
(equivalente a benzilpenicilina benzatina 600.000UI).

Componente do tampão: citrato de sódio.

Componente da mistura: lecitina, manitol, povidona e polissorbato.

Cada frasco-ampola de 1.200.000UI contém:

penicilina G benzatina mistura tamponada.....1,086957g
(equivalente a benzilpenicilina benzatina 1.200.000UI).

Componente do tampão: citrato de sódio.

Componente da mistura: lecitina, manitol, povidona e polissorbato.

Cada ampola de diluente contém:

água para injetáveis.....4mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A benzilpenicilina benzatina está indicada no tratamento de infecções causadas por germes sensíveis à penicilina G, que sejam suscetíveis aos níveis séricos baixos, porém, muito prolongados, característicos desta forma de dosificação. A terapia deverá ser orientada por estudos bacteriológicos (incluindo testes de sensibilidade) e pela resposta clínica.

As seguintes indicações usualmente irão responder a doses adequadas de benzilpenicilina benzatina:

Infecções estreptocócicas (grupo A, sem bacteremia): Infecções leves e moderadas do trato respiratório superior e da pele.

Infecções venéreas: Sífilis, boubá, bejel (sífilis endêmica) e pinta.

Profilaxia da glomerulonefrite aguda e doença reumática.

Profilaxia de recorrências da febre reumática e/ou coreia.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A benzilpenicilina benzatina é o composto tetraidratado do ácido 3,3-dimetil-7-oxo-6-(2-fenoxiacetamido)-4-tia-1-azabicyclo [3,2,0] heptano-2-carboxílico com a NN'dibenziletilenodiamina.

Propriedades Farmacodinâmicas: A benzilpenicilina (penicilina G) exerce ação bactericida durante o estágio de multiplicação ativa dos microrganismos sensíveis. Atua por inibição da biossíntese do mucopéptido da parede celular. Não é ativa contra bactérias produtoras de penicilinase, as quais incluem muitas cepas de estafilococos. A benzilpenicilina desempenha elevada atividade in vitro contra estafilococos (exceto as cepas produtoras de penicilinase), estreptococos (grupos A, C, G, H, L e M) e pneumococos.

Outros microrganismos sensíveis à benzilpenicilina são *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium sp*, *Actinomyces bovis*, *Streptobacillus moniliformis*, *Listeria monocytogenes* e *Leptospira*. O *Treponema pallidum* é extremamente sensível à ação bactericida da benzilpenicilina.

Propriedades Farmacocinéticas: A benzilpenicilina benzatina apresenta uma solubilidade extremamente baixa com consequente liberação lenta a partir do local de administração. A droga é hidrolisada à penicilina G. Esta combinação de hidrólise lenta resulta em níveis séricos mais baixos, porém muito mais prolongados, do que outras penicilinas para utilização parenteral.

Aproximadamente 60% da benzilpenicilina liga-se às proteínas plasmáticas. Distribui-se amplamente pelos vários tecidos do organismo. Os níveis mais elevados são encontrados nos rins, e em menores concentrações no fígado, pele e intestinos. A benzilpenicilina penetra em todos os outros tecidos e no liquor, em menor grau. Com função renal normal, a droga é rapidamente excretada pelos túbulos. Em recém-nascidos e crianças pequenas, como em indivíduos com função renal comprometida, a excreção retarda-se consideravelmente.

3. CONTRAINDICAÇÕES

A benzilpenicilina benzatina está contraindicada para pacientes com hipersensibilidade às penicilinas. A droga não deve ser injetada em artérias ou nervos, ou nas proximidades destes.

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências: reações de hipersensibilidade sérias e ocasionalmente fatais foram registradas em pacientes sob tratamento com penicilinas. Indivíduos com história de hipersensibilidade a múltiplos alérgenos são mais suscetíveis a estas reações. Têm sido descritos casos de indivíduos com história de hipersensibilidade às penicilinas que apresentaram reações intensas quando tratados com cefalosporinas. Antes de iniciar-se terapêutica com penicilinas, deve ser feito cuidadoso questionário sobre história anterior de hipersensibilidade às penicilinas, cefalosporinas ou outros alérgenos. Se ocorrer reação alérgica, a droga deverá ser interrompida, e o paciente receber tratamento adequado. Reações anafiláticas intensas requerem tratamento de emergência com adrenalina, oxigênio, corticosteroides endovenosos e controle respiratório, incluindo intubação, se necessário. Deve-se usar penicilina cautelosamente em indivíduos com história de alergia intensa e/ou asma.

O uso de antibióticos poderá resultar em proliferação de microrganismos resistentes. Constante observação do paciente é essencial. Se aparecerem novas infecções por bactérias ou fungos durante a terapia, deve-se tomar medidas apropriadas. Em infecções estreptocócicas, o tratamento deve ser suficiente para eliminar os microrganismos, caso contrário, as sequelas da doença estreptocócica poderão surgir. Deve-se realizar culturas ao término do tratamento para determinar se os estreptococos foram totalmente erradicados.

Em tratamentos prolongados com penicilinas, particularmente quando são utilizados regimes de altas doses, recomenda-se avaliações periódicas das funções renal e hematopoiética. É necessário evitar-se a injeção intra-arterial ou intravenosa, ou junto a grandes troncos nervosos, uma vez que tais injeções podem produzir lesões neurovasculares sérias, incluindo mielite transversa com paralisia permanente, gangrena requerendo amputação de dígitos e porções mais proximais das extremidades, necrose ao redor do local da injeção. Outras reações sérias decorrentes da administração intravascular foram relatadas, tais como: palidez, cianose ou lesões maculares nas extremidades distal e proximal do local da injeção, seguidas de formação de vesículas; edema intenso requerendo fasciotomia anterior e/ou posterior na extremidade inferior. As reações descritas ocorreram com maior frequência em crianças pequenas. Fibrose e atrofia do quadríceps femoral foram descritas em pacientes que receberam injeções repetidas de preparados penicilínicos na região ântero-lateral da coxa. Injeções em nervos ou nas proximidades podem resultar em lesões permanentes.

Uso durante a Gravidez e Amamentação: As penicilinas atravessam a placenta rapidamente. Os efeitos para o feto, caso existam, não são conhecidos. Ainda que as penicilinas sejam consideradas seguras para o uso durante a gravidez, Bepeben[®] deve ser usado nestas circunstâncias somente quando necessário, segundo critério médico. A benzilpenicilina é excretada no leite materno. Os efeitos para o lactante, caso existam, não são conhecidos. A administração para mulheres que estão amamentando somente deve ser realizada segundo critério médico.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco: Não há dados disponíveis quanto a restrições a idosos, crianças e outros grupos de risco.

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Alterações em exames laboratoriais: as penicilinas podem interferir com a medida da glicosúria realizada pelo método do sulfato de cobre, ocasionando falsos resultados de acréscimo ou diminuição. Esta interferência não ocorre com o método da glicose oxidase.

Interações medicamentosas: A probenecida diminui a taxa de excreção das penicilinas, assim como prolonga e aumenta os níveis sanguíneos.

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

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

Características físicas e organolépticas: Pó cristalino branco a creme, após reconstituição, suspensão de cor esbranquiçada a creme.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

7. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Bepeben[®] deve ser administrado exclusivamente por via intramuscular profunda.

Preparo do medicamento

-Bepeben[®] pó para suspensão injetável 600.000UI: Injetar 3,6mL do diluente (água para injetáveis) no frasco-ampola.

-Bepeben[®] pó para suspensão injetável 1.200.000UI: Injetar 3,2mL do diluente (água para injetáveis) no frasco-ampola.

Agitar vigorosamente antes da retirada da dose a ser injetada, para completa homogeneização do produto. O volume final do produto preparado é de 4mL. O volume de diluente não deve ser inferior ou superior ao determinado para cada concentração.

Devido à possibilidade de incompatibilidade, não devem ser utilizados outros diluentes.

Utilizar apenas o diluente (água para injetáveis).

Não devem ser misturadas outras soluções na mesma seringa, pois pode ocorrer precipitação, além de aumentar o volume final.

Administração

Recomenda-se injeção intramuscular profunda, no quadrante superior externo da região glútea. Em lactentes e crianças pequenas, pode ser preferível a face lateral da coxa.

Recomenda-se não administrar mais que 4mL em um mesmo local de aplicação. Para doses repetidas, variar o local da injeção. Caso, por exemplo, o paciente necessite de uma dose de 1.200.000UI e o profissional de saúde só tenha à disposição doses de 600.000UI, deve-se variar o local da injeção. Essa região só deve receber uma nova aplicação com Bepeben[®] após 7 dias consecutivos.

Deve-se evitar a administração em vasos sanguíneos e nervos ou próximo a estes, uma vez que tais injeções podem provocar lesões neurovasculares sérias. Antes de injetar a dose, deve-se puxar o êmbolo da seringa para trás, a fim de certificar-se de que a agulha não esteja em um vaso sanguíneo. Se aparecer sangue, ou qualquer alteração na cor do produto (pois nem sempre a cor típica de sangue surge quando a agulha encontra-se em um vaso sanguíneo), deve-se retirar a agulha e injetar em outro local. A injeção deve ser feita lentamente. Interrompa a administração se o paciente queixar-se de dor intensa no local ou se, especialmente em crianças, ocorrerem sinais e sintomas que sugiram dor intensa. Devido às altas concentrações da suspensão deste produto, a agulha poderá entupir caso a administração não seja feita de forma lenta e contínua. O medicamento, após reconstituído, deverá ser ressuspensado pelo profissional de saúde ao lado do paciente e aplicado em até 2 minutos, evitando assim possível sedimentação do pó na seringa (deve-se utilizar agulha 30x8 ou 25x8). Seu preparo e aplicação deverão ser imediatos. Após o uso despreze qualquer suspensão não utilizada.

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

Orientações para reconstituição:

-Agite o frasco-ampola ainda fechado para soltar o pó do fundo, com batidas leves;

-Retire o lacre do frasco-ampola e faça a desinfecção da tampa de borracha com algodão e álcool 70%;

-Realize a desinfecção do gargalo da ampola do diluente (água para injetáveis) com algodão e álcool 70%, abra a ampola, aspire o conteúdo e injete o diluente (água para injetáveis) em turbilhão no interior do frasco-ampola para propiciar uma homogeneização mais efetiva;

-A reconstituição deve ser feita de forma longitudinal, por cerca de 20 segundos, para uma completa homogeneização do produto;

-Aspire o conteúdo e retire as eventuais bolhas da seringa, expulsando o ar e deixando somente a suspensão;

-Troque a agulha (30x8 ou 25x8);

-O MEDICAMENTO, APÓS RECONSTITUÍDO, DEVERÁ SER RESSUSPENSO PELO PROFISSIONAL DE SAÚDE AO LADO DO PACIENTE E APLICADO EM ATÉ 2 MINUTOS, EVITANDO ASSIM POSSÍVEL SEDIMENTAÇÃO DO PÓ NA SERINGA. SEU PREPARO E APLICAÇÃO DEVERÃO SER IMEDIATOS.

-Despreze o frasco-ampola no descarte apropriado.

Posologia: Recomenda-se, a critério médico, as seguintes dosagens:

Infecções estreptocócicas (grupo A) do trato respiratório superior e da pele: Injeção única de 300.000 a 600.000 unidades de Bepeben® para crianças até 27Kg.

Injeção única de 900.000 unidades para crianças maiores.

Injeção única de 1.200.000 unidades para adultos.

Sífilis primária, secundária e latente: Injeção única de 2.400.000 unidades de Bepeben®.

Sífilis tardia (terciária e neurosífilis): 3 injeções de 2.400.000 unidades de Bepeben®, com intervalo de 1 semana entre as doses.

Sífilis congênita: 50.000 unidades de Bepeben® por quilograma de peso para crianças menores de 2 anos de idade e doses ajustadas de acordo com a tabela de adultos, para crianças entre 2 e 12 anos.

Bouba, bejel (sífilis endêmica) e pinta: Injeção única de 1.200.000 unidades de Bepeben®.

Profilaxia da febre reumática e da glomerulonefrite: Recomenda-se a utilização periódica de Bepeben® a cada 4 semanas, na dose de 1.200.000 unidades. Embora a taxa de recorrência de febre reumática seja baixa utilizando-se este procedimento, pode se considerar a administração a cada 3 semanas caso o paciente tenha história de múltiplas recorrências, possua lesão valvar grave ou tenha apresentado recorrência com a administração a cada 4 semanas. O médico deve avaliar os benefícios de injeções mais frequentes contra a possibilidade de reduzir a aceitação do paciente a este procedimento.

8. REAÇÕES ADVERSAS

As penicilinas são substâncias de baixa toxicidade, mas com índice significativo de sensibilização.

As seguintes reações de hipersensibilidade, associadas com o uso de penicilina, foram relatadas: erupções cutâneas, desde as formas maculopapulosas até a dermatite esfoliativa; urticária; edema de laringe; reações semelhantes a doença do soro, incluindo febre, calafrios, edema, artralgia e prostração. Febre e eosinofilia podem ser as únicas manifestações observadas.

Reações anafiláticas intensas têm sido relatadas. Reações como anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, neuropatia e nefropatia são infrequentes e estão associadas com altas doses de penicilina por via parenteral. Como com outros tratamentos para sífilis, casos de ocorrência de reações de jarisch-herxheimer foram relatados.

9. SUPERDOSE

Não há relatos de superdosagem com Bepeben®. Normalmente, as penicilinas apresentam toxicidade direta mínima para o homem. No entanto, a natureza viscosa da suspensão de Bepeben® pode causar quaisquer das alterações neurovasculares descritas nas Advertências. Desde que não há antídotos, o tratamento deve ser sintomático e de suporte.



DIZERES LEGAIS

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva
CRF-GO nº 2.659
M.S. nº 1.0370.0100



**LABORATÓRIO TEUTO
BRASILEIRO S/A.**

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



Nº de lote e data de fabricação: VIDE CARTUCHO.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/08/2022	-	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC - 60/12	25/08/2022	-	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC - 60/12	25/08/2022	Versão inicial	VPS	-600.000UI pó sus inj ct fa. -600.000UI pó sus inj ct 50 fa. -600.000UI pó sus inj ct 01 fa + dil x 4mL -600.000UI pó sus inj ct 50 fa + dil x 4mL -1.200.000UI pó sus inj ct fa. -1.200.000UI pó sus inj ct 50 fa. -1.200.000UI pó sus inj ct 01 fa + dil x 4mL -1.200.000UI pó sus inj ct 50 fa + dil x 4mL



PREFEITURA MUNICIPAL DE VICOSA DO CEARA-CE
MODELO DE FICHA TÉCNICA DESCRITIVA DO OBJETO

Ficha técnica descritiva do objeto

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

Número do edital: 13/2023

Órgão comprador: Prefeitura Municipal de Viçosa do Ceará

Lote/Item	Descrição	Unidade	Quantidade	Marca	Valor Unid.	Valor Total
1	ACIDO ASCORBICO INJETAVEL	AMP	17.800	HYPOFARMA	R\$ 5,000	R\$ 89.000,000
2	ACIDO TRANEXAMICO INJETAVEL	AMP	11.420	ZYDUS	R\$ 10,000	R\$ 114.200,000
3	VALPROATO DE SODIO XAROPE	FRASCO	2.400	HIPOLABOR	R\$ 15,000	R\$ 36.000,000
4	AGUA DESTILADA 10ML	AMP	90.000	FARMARIN	R\$ 0,600	R\$ 54.000,000
7	AMICACINA 500MG INJETAVEL	AMP	1.600	TEUTO	R\$ 10,000	R\$ 16.000,000
8	AMINOFILINA INJETAVEL	AMP	4.000	TEUTO	R\$ 20,000	R\$ 80.000,000
9	AMOXICILINA + CLAVULANATO 500+125	CPR	21.600	E.M.S	R\$ 8,000	R\$ 172.800,000
10	ATROPINA 0,25MG INJETAVEL	AMP	2.400	FARMACE	R\$ 5,000	R\$ 12.000,000
12	BETAMETASONA 5+2 INJETAVEL	AMP	6.400	EUROFARMA	R\$ 15,000	R\$ 96.000,000
13	BUSCOPAM SIMPLES INJETAVEL	AMP	6.000	FARMACE	R\$ 3,000	R\$ 18.000,000
14	BUSCOPAM COMPOSTO INJETAVEL	AMP	20.000	FARMACE	R\$ 5,000	R\$ 100.000,000
17	BROMOPRIDA INJEVEL	AMP	27.800	HIPOLABOR	R\$ 5,000	R\$ 139.000,000
18	BUPIVACAINA PESADA INJETAVEL	AMP	3.200	HYPOFARMA	R\$ 10,000	R\$ 32.000,000
22	CARBONATO DE LITO 300MG	CPR	80.000	BIOLAB	R\$ 0,330	R\$ 26.400,000
23	CEFALEXINA 500MG	CPR	132.000	TEUTO	R\$ 0,830	R\$ 109.560,000
24	CEFALEXINA SUSPENSÃO	FRASCO	8.000	UNIAO QUIMICA	R\$ 40,000	R\$ 320.000,000
25	CETOPROFENO ENDOVENOSO	AMP	20.000	UNIAO QUIMICA	R\$ 8,000	R\$ 160.000,000
30	COMPLEXO B INJETAVEL	AMP	33.600	HYPOFARMA	R\$ 5,000	R\$ 168.000,000
38	DOPAMINA INJETAVEL	AMP	800	CRISTALIA	R\$ 15,000	R\$ 12.000,000
50	FUROSEMIDA INJETAVEL	AMP	9.800	TEUTO	R\$ 3,000	R\$ 29.400,000
53	HALOPERIDOL INJETAVEL	AMP	3.000	HYPOFARMA	R\$ 8,000	R\$ 24.000,000
54	HIDRALAZINA INJETAVEL	AMP	1.000	CRISTALIA	R\$ 15,000	R\$ 15.000,000
61	LIDOCAINA SEM VASO INJETAVEL 20ML	AMP	3.160	HIPOLABOR	R\$ 15,000	R\$ 47.400,000
62	LIDOCAINA GELEIA 30G	TUBO	1.800	PHARLAB	R\$ 10,000	R\$ 18.000,000
64	LORATADINA XAROPE	FRASCO	6.200	CIMED	R\$ 10,000	R\$ 62.000,000
67	METILERGOMETRINA INJETAVEL	AMP	1.000	UNIAO QUIMICA	R\$ 7,000	R\$ 7.000,000
76	OLEO MINERAL 100 ML	FRASCO	4.400	IMEC	R\$ 10,000	R\$ 44.000,000
82	BENZILPENICILINA 600.000	AMP	6.000	TEUTO	R\$ 15,000	R\$ 90.000,000
86	PREDNISOLONA 3MG/ML 60ML	FRASCO	9.200	HIPOLABOR	R\$ 20,000	R\$ 184.000,000
87	PROMETAZINA INJETAVEL	AMP	13.600	HIPOLABOR	R\$ 5,000	R\$ 68.000,000
111	TRAMADOL INJETAVEL 2ML	AMP	12.000	HIPOLABOR	R\$ 5,000	R\$ 60.000,000



R\$ 2.403.760,00

Prazo de validade da proposta (120 dias): R\$ 2.403.760,00

Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta esta em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital).

Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de Pequeno Porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.

Data: 09/08/2023



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



Detalhe do Produto: PROMETAZOL

Nome da Empresa Detentora do Registro	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	CNPJ	19.570.720/0001-10	Autorização	1.01.343-0
Processo	<u>25351.654377/2021-67</u>	Categoria Regulatória	Similar	Data do registro	04/10/2021
Nome Comercial	PROMETAZOL	Registro	113430202	Vencimento do registro	10/2027
Princípio Ativo	PROMETAZINA, CLORIDRATO DE PROMETAZINA		Medicamento de referência	FENERGAN	
Classe Terapêutica	ANTI-HISTAMINICOS SISTEMICOS		ATC	ANTI-HISTAMINICOS SISTEMICOS	
Parecer Público	-			Bulário Eletrônico	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	25 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10 ATIVA	1134302020019	COMPRIMIDO REVESTIDO	04/10/2021	24 meses
2	25 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1134302020027	COMPRIMIDO REVESTIDO	04/10/2021	24 meses
3	25 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 500 ATIVA	1134302020035	COMPRIMIDO REVESTIDO	04/10/2021	24 meses
4	25 MG/ML SOL INJ CT 25 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1134302020043	SOLUÇÃO INJETAVEL	04/10/2021	24 meses
5	25 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1134302020051	SOLUÇÃO INJETAVEL	04/10/2021	24 meses
6	25 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1134302020061	SOLUÇÃO INJETAVEL	04/10/2021	24 meses

Prometazol®
cloridrato de prometazina

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

25 mg/mL



Prometazol®
cloridrato de prometazina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

FORMA FARMACÊUTICA:
Solução Injetável

APRESENTAÇÕES:
25 mg/mL – Caixa contendo 100 ampolas de 2 mL.

USO INTRAMUSCULAR
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada mL da solução de Prometazol® injetável contém:

Cloridrato de prometazina.....	25 mg
Excipientes*.....	1 mL

(ácido acético glacial, acetato de sódio anidro, ácido ascórbico, bissulfito de sódio, cloreto de cálcio di-hidratado, edetato dissódico, fenol, metabissulfito de sódio e água para injetáveis.)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Prometazol® (cloridrato de prometazina) é indicado no tratamento sintomático de todos os distúrbios incluídos no grupo das reações anafiláticas e alérgicas. Graças à sua atividade antiemética, é utilizado também na prevenção de vômitos do pós-operatório e de náuseas de viagens.

Pode ser utilizado, ainda, na pré-anestesia e na potencialização de analgésicos, devido à sua ação sedativa.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo randomizado, duplo-cego avaliou a eficácia da prometazina e ondansetrona utilizadas por via endovenosa em casos agudos de náuseas e vômitos. A prometazina demonstrou ação com 30 minutos após ser aplicada por via endovenosa e foi eficaz na redução de náuseas e vômitos (Braude, Crandall, 2008). A prometazina é considerado uma medicação adequada quando se deseja melhorada da náusea e vômito associada a uma sedação do paciente (Patanwala et al. 2009).

A prometazina tem sido utilizada, por vezes em associação com outros medicamentos, como um medicamento para sedação em diferentes situações. Estudo realizado por Huf et al (2007) demonstrou que o uso da prometazina associada ao haloperidol mostrou-se superior ao haloperidol isolado para causar uma rápida sedação em pacientes com distúrbios psiquiátricos. O uso da prometazina como medicação pré-anestésica mostrou-se segura e efetiva quando associado a um opioide para uma sedo-analgesia em pacientes submetidos a ressecção transuretral de próstata com anestesia local (Chander, 2000). O uso da prometazina também tem sido descrita com boa ação em pacientes sob cuidados paliativos (Rosengarten, 2009) e como medicação associada ao hidrato de cloral para sedação em pacientes submetidos a tratamento dentário (Dallman, 2001).

A prometazina tem sido demonstrada como uma medicação eficaz na inibição das vias da dor e tem sido utilizada como uma medicação pré-anestésica. Estudo realizado por Chia et al (2004) demonstrou em um estudo duplo-cego, randomizado, com mulheres submetidas a histerectomia abdominal total, que o uso pré-operatório da prometazina reduziu o consumo pós-operatório de morfina, comparado aos pacientes que receberam placebo. Além disso, os pacientes do grupo da prometazina apresentaram, nas 24 horas iniciais, uma incidência menor de náuseas e vômitos pós-operatórios.

Referências bibliográficas

- (1) Braude D, Crandall C. Ondansetron versus promethazine to treat acute undifferentiated nausea in the emergency department: a randomized, double-blind, noninferiority trial. Acad Emerg Med. 2008 Mar;15(3):209-15.
- (2) Patanwala AE, Amini R, Hays DP, Rosen P. Antiemetic therapy for nausea and vomiting in the emergency department. J Emerg Med. 2009 Dec 17. [Epub ahead of print]
- (3) Huf G, al. TREC Collaborative Group. Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings in Brazil: pragmatic randomised controlled trial of intramuscular haloperidol versus intramuscular haloperidol plus promethazine. BMJ. 2007 Oct 27;335(7625):869.
- (4) Chander J, et al. Safety and efficacy of transurethral resection of the prostate under sedoanalgesia. BJU Int. 2000 Aug;86(3):220-2.
- (5) Rosengarten OS, Lamed Y, Zisling T, Feigin A, Jacobs JM. Palliative sedation at home. J Palliat Care. 2009 Spring;25(1):5-11.
- (6) Dallman JA, et al. Comparing the safety, efficacy and recovery of intranasal midazolam vs. oral chloral hydrate and promethazine. Pediatr Dent. 2001 Sep-Oct;23(5):424-30.
- (7) Chia YY, et al. The effect of promethazine on postoperative pain: a comparison of preoperative, postoperative, and placebo administration in patients following total abdominal hysterectomy. Acta Anaesthesiol Scand. 2004 May;48(5):625-30.



3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A prometazina é um anti-histamínico de uso sistêmico que age em nível do sistema respiratório, do sistema nervoso e da pele. A prometazina é um derivado fenotiazínico de cadeia lateral alifática, que possui atividade anti-histamínica, sedativa, antiemética e efeito anticolinérgico. A ação geralmente dura de quatro a seis horas. Como um anti-histamínico, ele age por antagonismo competitivo, mas não bloqueia a liberação de histamina.

A prometazina se caracteriza por apresentar:

- Efeito sedativo acentuado de origem histaminérgica e adrenolítica central, nas doses habituais;
- Efeito anticolinérgico que explica o aparecimento dos efeitos indesejáveis periféricos;
- Efeito adrenolítico periférico, que pode interferir na hemodinâmica (risco de hipotensão ortostática).

Os anti-histamínicos apresentam em comum a propriedade de se opor, por antagonismo competitivo mais ou menos reversível, aos efeitos da histamina, principalmente sobre a pele, os vasos e as mucosas conjuntival, nasal, brônquica e intestinal.

Farmacocinética

A biodisponibilidade da prometazina está compreendida entre 13% e 49%. O tempo para atingir a concentração plasmática máxima é de 1h 30 min. a 3 horas. O volume de distribuição é elevado em razão da lipossolubilidade da molécula, de cerca de 15 L/kg. Liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (entre 75% e 80%); sua meia-vida plasmática está compreendida entre 10 e 15 horas após administração oral. Concentra-se nos órgãos de eliminação: fígado, rins e intestinos. O metabolismo consiste em sulfoxidação seguida de desmetilação. A depuração renal representa menos de 1% da depuração total, e, em média 1% da quantidade de prometazina administrada é recuperada sob a forma inalterada na urina. Os metabólitos encontrados na urina, principalmente o sulfóxido, representam cerca de 20% da dose. A prometazina atravessa a barreira hematoencefálica e a barreira placentária. Em pacientes com insuficiência renal ou hepática, ocorre risco de acúmulo dos anti-histamínicos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Prometazol® (cloridrato de prometazina) é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade conhecida à prometazina, a algum dos excipientes, ou outros derivados fenotiazínicos ou a qualquer componente da fórmula, por portadores de discrasias sanguíneas ou com antecedentes de agranulocitose com outros fenotiazínicos, por pacientes com risco de retenção urinária ligado a distúrbios uretroprostáticos e por pacientes com glaucoma de ângulo fechado.

Prometazol® (cloridrato de prometazina) não deve ser utilizado em associação ao álcool e sultoprida (ver item "Interações Medicamentosas").

Prometazol® (cloridrato de prometazina) está contraindicado durante a amamentação (ver Item Advertências e Precauções).

Prometazol® (cloridrato de prometazina) não deve ser utilizado em pacientes em coma ou sofrendo de depressão do Sistema Nervoso Central por qualquer causa.

Prometazol® (cloridrato de prometazina) deve ser evitado em pacientes que tomaram inibidores da monoamina oxidase até 14 dias antes.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos de idade (ver item "Advertências e Precauções").

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Devido ao risco de fotossensibilidade, a exposição ao sol ou à luz ultravioleta deve ser evitada durante ou logo após o tratamento.

A prometazina não deve ser usada em crianças com menos de dois anos de idade devido ao potencial risco de depressão respiratória fatal (ver item "Contraindicações").

Em caso de persistência ou de agravamento dos sintomas alérgicos (dispnéia, edema, lesões cutâneas, etc.) ou de sinais associados de infecção viral, deve-se reavaliar o paciente e as condutas adotadas.

Houve relatos de casos de abuso de drogas com prometazina. O risco é maior em pacientes com histórico de abuso de drogas.

Assim como os neurolépticos, pode ocorrer Síndrome Maligna dos Neurolépticos (SMN) caracterizada por hipertermia, distúrbios extrapiramidais, rigidez muscular, estado mental alterado, instabilidade nervosa autônoma e CPK (creatinofosfoquinase) elevada. Como esta síndrome é potencialmente fatal, a prometazina deve ser interrompida imediatamente e deve ser iniciado intensivo monitoramento clínico e tratamento sintomático.

A prometazina pode retardar o diagnóstico precoce de obstrução intestinal ou aumento da pressão intracraniana por meio da supressão do vômito.

A prometazina pode mascarar os sinais de alerta de ototoxicidade causada por medicamentos ototóxicos, como por exemplo os salicilatos.

Precauções

O uso de prometazina deve ser evitado em crianças e adolescentes com sinais e sintomas sugestivo de Síndrome de Reye.

Prometazol® (cloridrato de prometazina) pode secar ou tornar as secreções pulmonares espessas e prejudicar a expectoração. Logo, deve ser utilizado com precaução em pacientes com asma, bronquite ou bronquiectasia.

Prometazol® (cloridrato de prometazina) deve ser usado com precaução em pacientes que estejam em tratamento com tranquilizantes ou barbitúricos, pois poderá ocorrer potencialização da atividade sedativa.

A vigilância clínica e, eventualmente, eletroencefalográfica, deve ser reforçada em pacientes epiléticos devido à possibilidade de diminuição do limiar epileptogênico dos fenotiazínicos.

Prometazol® (cloridrato de prometazina) deve ser utilizado com cautela nas seguintes situações:

- em pacientes com doença arterial coronariana grave.
- em pacientes com glaucoma de ângulo estreito.
- em pacientes com epilepsia.
- em pacientes com insuficiência hepática.
- em pacientes com insuficiência renal.
- em pacientes com obstrução do colo da bexiga.
- deve-se ter cautela em pacientes com obstrução piloroduodenal.
- Indivíduos (especialmente os idosos) com sensibilidade aumentada à sedação, à hipotensão ortostática e às vertigens;
- Em pacientes com constipação crônica por causa do risco de íleo paralítico;
- Em eventual hipertrofia prostática;
- Em indivíduos portadores de determinadas afecções cardiovasculares, por causa dos efeitos taquicardizantes e hipotensores das fenotiazinas;
- Em casos de insuficiência hepática e/ou insuficiência renal grave por causa do risco de acúmulo;
- Como as demais drogas sedativas ou depressoras do SNC, Prometazol® (cloridrato de prometazina) deve ser evitado em pacientes com história de apneia noturna;
- Bebidas alcoólicas e medicamentos contendo álcool devem ser evitados durante tratamento com Prometazol® (cloridrato de prometazina).

Caso seja realizada a injeção endovenosa, apesar de não recomendada, deve ser feita com extremo cuidado para evitar extravasamento ou injeção intra-arterial inadvertida, o que poderia levar a necrose e gangrena periférica.

Se o paciente se queixar de dor durante a injeção endovenosa, pare imediatamente o procedimento, pois isto pode ser um sinal de extravasamento ou injeção intra-arterial inadvertida.

A injeção intramuscular também deve ser realizada com cuidado para evitar injeção subcutânea inadvertida, o que poderia levar a necrose.

Gravidez e amamentação

O médico deve ser informado sobre a ocorrência de gravidez ou caso a paciente esteja amamentando na vigência do tratamento com Prometazol® (cloridrato de prometazina) ou após o seu término.

Não há dados suficientes sobre a teratogênese da prometazina em animais. Não foram observados efeitos fetotóxicos nem malformações em recém-nascidos de mães que receberam o produto, em um pequeno número de mulheres, até o momento. No entanto seriam necessários estudos complementares para avaliar as consequências da administração da prometazina durante a gestação. Nos recém-nascidos de mães tratadas com doses elevadas de anti-histamínicos anticolinérgicos tal como a prometazina, foram descritos raramente sinais digestivos ligados às propriedades atropínicas das fenotiazinas (distensão abdominal, íleo paralítico, atraso na eliminação de mecônio, dificuldade para se alimentar, taquicardia, efeitos neurológicos, etc.). Por isso, durante a gravidez Prometazol® (cloridrato de prometazina) só deve ser usado apenas sob orientação médica, avaliando-se sempre a relação risco-benefício. Um ligeiro aumento do risco de malformações cardiovasculares tem sido colocado em evidência na espécie humana. Por consequência, recomenda-se que não seja utilizado durante os três primeiros meses de gestação.

No final da gestação, em casos de tratamento materno prolongado, há possibilidade de ocorrer sonolência ou hiperexcitabilidade no recém-nascido. Considera-se justificável manter o recém-nascido em observação quanto às funções neurológicas e digestivas, em caso de administração da prometazina à mãe no final da gestação.

Considerando a possibilidade de sedação ou de excitação paradoxal do recém-nascido, e também dos riscos de apneia do sono causadas pelos fenotiazínicos, o uso deste medicamento não é recomendado durante a amamentação.

Quando a prometazina foi administrada em altas doses durante o final da gravidez, ela causou distúrbios neurológicos prolongados na criança. A prometazina só deve ser usada na gravidez se os possíveis benefícios para o paciente superarem o possível risco para o feto.

Prometazol® (cloridrato de prometazina) é excretado no leite materno. Existem riscos de irritabilidade e excitação neonatal. Não é recomendado o uso de Prometazol® (cloridrato de prometazina) durante a amamentação.



Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Populações especiais

Idosos: os pacientes idosos, em razão das funções hepática e renal reduzidas, podem se mostrar mais suscetíveis a apresentar reações adversas, particularmente sintomas extrapiramidais, falta de coordenação motora e tremores, e, por isso, recomenda-se cautela na administração de Prometazol® (cloridrato de prometazina) em idosos.

Crianças e adolescentes: a prometazina não deve ser utilizada em crianças menores de dois anos devido ao risco de depressão respiratória fatal.

O uso de prometazina deve ser evitado em crianças e adolescentes com sinais e sintomas sugestivos da Síndrome de Reye.

Os derivados da fenotiazina podem potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de aparecimento de arritmias ventriculares graves do tipo torsades de pointes, que é potencialmente fatal (morte súbita). O prolongamento de QT é exacerbado, em particular, na presença de bradicardia, hipocalemia e prolongamento QT adquirido (isto é, induzido por drogas). Se a situação clínica permitir, avaliações médicas e laboratoriais devem ser realizadas para descartar possíveis fatores de risco antes de iniciar o tratamento com um derivado da fenotiazina e conforme considerado necessário durante o tratamento (ver item "Reações Adversas").

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Prometazol® (cloridrato de prometazina) afeta consideravelmente a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-álcool

Associações desaconselhadas:

A associação com álcool aumenta os efeitos sedativos dos anti-histamínicos H1. A alteração da vigilância pode tornar perigosa a condução de veículos e operação de máquinas. Por isso recomenda-se evitar a ingestão de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool durante o tratamento.

Medicamento-medicamento

Prometazol® (cloridrato de prometazina) aumentará a ação de agente anticolinérgico, antidepressivo tricíclico, sedativo ou hipnótico.

Associações desaconselhadas:

A associação com sultoprida apresenta um risco maior de alterações do ritmo cardíaco ventricular, por adição dos efeitos eletrofisiológicos.

Associações a serem consideradas

A ação sedativa da prometazina é aditiva aos efeitos de outros depressores do SNC, como derivados morfínicos (analgésicos narcóticos e antitussígenos), metadona, clonidina e compostos semelhantes, sedativos, hipnóticos, antidepressivos tricíclicos e tranquilizantes. Portanto, estes agentes devem ser evitados ou, então, administrados em doses reduzidas a pacientes em uso de prometazina.

A associação com atropina e outras substâncias atropínicas (antidepressivos imipramínicos, antiparkinsonianos, anticolinérgicos, antiespasmódicos atropínicos, disopirâmida, neurolépticos fenotiazínicos) pode resultar em efeitos aditivos dos efeitos indesejáveis atropínicos como a retenção urinária, constipação intestinal e secura da boca. Evitar o uso com IMAO, pois estes prolongam e intensificam os efeitos anticolinérgicos da prometazina.

Prometazol® (cloridrato de prometazina) pode causar hipotensão, e pode ser necessário ajuste da dose da terapia anti-hipertensiva. A injeção de Prometazol® (cloridrato de prometazina) pode aumentar a tolerância à glicose.

Medicamento-exame laboratorial

Prometazol® (cloridrato de prometazina) deve ser descontinuado pelo menos 3 dias antes do início dos testes cutâneos, pois pode inibir a resposta cutânea à histamina, produzindo resultados falso-negativos.

É necessário cuidado especial quando a prometazina é usada concomitantemente com medicamentos conhecidos por causar prolongamento do intervalo QT (como antiarrítmicos, antimicrobianos, antidepressivos, antipsicóticos) para evitar a exacerbação do risco de prolongamento do intervalo QT.

Prometazol® (cloridrato de prometazina) pode interferir nos testes imunológicos de gravidez na urina produzindo resultados falso-positivos ou falso-negativos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Aspectos físicos: ampola de vidro âmbar contendo 2 mL.

Características organolépticas: solução incolor a levemente amarelada, odor característico.

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

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

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

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A escolha da forma farmacêutica e da posologia deve ser feita em função do distúrbio a ser tratado e exclusivamente sob orientação médica. Esquemáticamente - e apenas a título de orientação - podem ser prescritas as seguintes doses:

Prometazol® (cloridrato de prometazina) deve ser reservado aos casos de urgência, devendo ser administrado por via intramuscular, em doses a serem estabelecidas pelo médico.

A administração intravenosa não é recomendada, pois possui riscos. A administração subcutânea e/ou intra-arterial não deve ser utilizada.

A dosagem habitual para o tratamento do quadro agudo varia entre 25 a 50 mg intramuscular profunda, sendo que a dose não deve exceder 100 mg/dia.

A continuação do tratamento, após melhora do quadro agudo, sempre que possível, deve ser feita pela via oral.

Por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intramuscular conforme recomendado pelo médico.

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



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



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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

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

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento)

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento)

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento)

Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Distúrbios do Sistema Imunológico

Frequência desconhecida: foram notificadas reações alérgicas, incluindo urticária, erupção cutânea, prurido e reação anafilática.

Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo

Frequência desconhecida: reação de fotossensibilidade.

Distúrbios do Sistema Nervoso

Frequência desconhecida: Síndrome Maligna dos Neurolépticos, os idosos são particularmente suscetíveis aos efeitos anticolinérgicos e confusão devido ao Prometazol® (cloridrato de prometazina), sonolência, tonturas, dores de cabeça, efeitos extrapiramidais incluindo espasmos musculares, movimentos típicos da cabeça e face.

Metabolismo e Distúrbios Nutricionais

Frequência desconhecida: anorexia.

Distúrbios gastrointestinais

Frequência desconhecida: desconforto epigástrico, boca seca.

Distúrbios oculares

Frequência desconhecida: visão turva.

Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático

Frequência desconhecida: discrasias sanguíneas incluindo anemia hemolítica, agranulocitose.

Distúrbios Renais e Urinários

Frequência desconhecida: retenção urinária.

Distúrbios Psiquiátricos

Frequência desconhecida: bebês, recém-nascidos e prematuros são suscetíveis aos efeitos anticolinérgicos da prometazina, enquanto outras crianças podem apresentar hiperexcitabilidade paradoxal, inquietação, pesadelos, desorientação.

Distúrbios Cardíacos

Frequência desconhecida: palpitações, arritmias, Prolongamento QT, torsades de pointes.

Distúrbios Vasculares

Frequência desconhecida: hipotensão.

Distúrbios hepatobiliares

Frequência desconhecida: icterícia.

Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração:

Frequência desconhecida: cansaço.

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

10. SUPERDOSE

O quadro clínico resultante da superdose com Prometazol® (cloridrato de prometazina) vai desde leve depressão do SNC e sistema cardiovascular, até profunda hipotensão, depressão respiratória e perda da consciência. Pode ocorrer agitação, especialmente em pacientes geriátricos. Convulsões raramente ocorrem. Sinais e sintomas do tipo atropínico, como boca seca, pupilas fixas e dilatadas, rubor e sintomas gastrointestinais também podem ocorrer.

Os sintomas de superdose grave são variáveis. Eles são caracterizados em crianças por várias combinações de excitação, ataxia, incoordenação, atetose e alucinações, enquanto adultos podem tornar-se sonolentos e entrar em coma. Convulsões podem ocorrer tanto em adultos quanto em crianças: coma ou excitação podem preceder sua ocorrência. Pode se desenvolver taquicardia. Depressão cardiorrespiratória é incomum.

Doses altas podem causar arritmias ventriculares, incluindo prolongamento QT e torsades de pointes (ver item "Reações Adversas").

O tratamento é essencialmente sintomático e de suporte. Lavagem gástrica deve ser feita o mais precocemente possível. Somente em casos extremos torna-se necessária a monitorização dos sinais vitais. A naloxona reverte alguns dos efeitos depressivos, mas não todos. Hipotensão severa, em geral, responde à administração de norepinefrina ou fenilefrina. Epinefrina não deve ser utilizada, já que seu uso em pacientes com bloqueio adrenérgico parcial pode abaixar ainda mais a pressão arterial. Experiências limitadas com diálise indicam que ela não é útil nestes casos.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.1343.0202

Farm. Resp.: Dr. Renato Silva

CRF-MG: n° 10.042

HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.

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

CEP: 34.735-010

SAC 0800 031 1133

CNPJ: 19.570.720/0001-10

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 16/09/2021.

Rev.00



Handwritten signature or mark at the bottom right of the page.

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/01/2022	NA - Objeto de pleito desta petição eletrônica	10457- SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	22/06/2021	2412116/21-9	11203 - SIMILAR - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	04/10/2021	- Harmonização do texto de bula conforme bula padrão; - Dizeres legais; - Logomarca da empresa.	VPS	Caixa contendo 100 ampolas de vidro âmbar x 2 mL





PROPOSTA DE PREÇOS

09 de agosto de 2023.

À

PREFEITURA MUNICIPAL DE VIÇOSA DO CEARÁ

Ref.: Pregão Eletrônico nº 13/2023-SESA/SRP

Data de abertura: 10 de agosto de 2023 às 09:00 horas

Objeto: REGISTRO DE PREÇOS PARA FUTURA E EVENTUAL AQUISIÇÃO DE MEDICAMENTOS E ALIMENTAÇÃO ENTERAL

A proposta encontra-se em conformidade com as informações previstas no edital e seus anexos.

ITEM	DESCRIÇÃO DOS PRODUTOS	UNID	QUANT.	MARCA	RMS	FABRICANTE
89	PRODUTO PARA ALIMENTAÇÃO ENTERAL OU ORAL, SISTEMA ABERTO, COM 100% DE PROTEÍNA DE SOJA E ADICIONADO DE FIBRAS, É UM ALIMENTO NUTRICIONALMENTE COMPLETO PARA NUTRIÇÃO ENTERAL OU ORAL, NORMOCALÓRICA. CADA 1ML DE FORNECE 1,2 KCAL. NUTRIÇÃO ENTERAL PROLONGADA, NEOPLASIAS, CARDIOPATIAS, DOENÇAS NEUROLÓGICAS, CONSTIPAÇÃO E DIARREIA.	LITRO	1.600	NUTRI ENTERAL SOYA FIBER (100% SOJA) TP 1 LITRO	574190049	CASTROLANDA AGROINDUSTRIAL LTDA
VALOR UNITÁRIO DO ITEM: R\$ 50,00 (cinquenta reais)						
VALOR TOTAL DO ITEM: R\$ 80.000,00 (oitenta mil reais)						

VALOR TOTAL DA PROPOSTA: R\$ 80.000,00 (OITENTA MIL REAIS)

CONDIÇÕES GERAIS DA PROPOSTA:

VALIDADE DA PROPOSTA: 90 (noventa) dias contados a partir da data de sua emissão

PRAZO DE ENTREGA: Conforme Edital, em 10 (dez) dias úteis

VALIDADE DO MATERIAL: Conforme Edital

Declaro, que nos valores apresentados acima, estão inclusos todos os tributos, encargos trabalhistas, previdenciários, fiscais e comerciais, taxas, seguros, deslocamentos de pessoal, custos e demais despesas que possam incidir sobre o fornecimento licitado, inclusive a margem de lucro.

Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa Carta Proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital).

Declaro, que somos microempresa ou empresa de pequeno porte nos termos da legislação vigente, não possuindo nenhum dos impedimentos previstos no §4 do artigo 3º da Lei Complementar nº 123/06.

PREFEITURA MUNICIPAL DE VICOSA DO CEARA-CE
MODELO DE FICHA TÉCNICA DESCRITIVA DO OBJETO

Ficha técnica descritiva do objeto

Ficha Técnica Descritiva do Objeto

Numero do edital: 13/2023

Órgão comprador: Prefeitura Municipal de Viçosa do Ceara

Lote/Item	Descrição	Unidade	Quantidade	Marca	Valor Unit.	Valor Total
1	ACIDO ASCORBICO INJETAVEL	AMP	17.800	HYPOFARMA	R\$ 5,000	R\$ 89.000,000
2	ACIDO TRANEXAMICO INJETAVEL	AMP	11.420	ZYDUS	R\$ 10,000	R\$ 114.200,000
3	VALPROATO DE SODIO XAROPE	FRASCO	2.400	HIPOLABOR	R\$ 15,000	R\$ 36.000,000
4	AGUA DESTILADA 10ML	AMP	90.000	FARMARIN	R\$ 0,600	R\$ 54.000,000
7	AMICACINA 500MG INJETAVEL	AMP	1.600	TEUTO	R\$ 10,000	R\$ 16.000,000
8	AMINOFILINA INJETAVEL	AMP	4.000	TEUTO	R\$ 20,000	R\$ 80.000,000
9	AMOXICILINA + CLAVULANATO 500+125	CPR	21.600	E.M.S	R\$ 8,000	R\$ 172.800,000
10	ATROPINA 0,25MG INJETAVEL	AMP	2.400	FARMACE	R\$ 5,000	R\$ 12.000,000
12	BETAMETASONA 5+2 INJETAVEL	AMP	6.400	EUOFARMA	R\$ 15,000	R\$ 96.000,000
13	BUSCOPAM SIMPLES INJETAVEL	AMP	6.000	FARMACE	R\$ 3,000	R\$ 18.000,000
14	BUSCOPAM COMPOSTO INJETAVEL	AMP	20.000	FARMACE	R\$ 5,000	R\$ 100.000,000
17	BROMOPRIDA INJEVEL	AMP	27.800	HIPOLABOR	R\$ 5,000	R\$ 139.000,000
18	BUPIVACAINA PESADA INJETAVEL	AMP	3.200	HYPOFARMA	R\$ 10,000	R\$ 32.000,000
22	CARBONATO DE LITIO 300MG	CPR	80.000	BIOLAB	R\$ 0,330	R\$ 26.400,000
23	CEFALEXINA 500MG	CPR	132.000	TEUTO	R\$ 0,830	R\$ 109.560,000
24	CEFALEXINA SUSPENSÃO	FRASCO	8.000	UNIAO QUIMICA	R\$ 40,000	R\$ 320.000,000
25	CETOPROFENO ENDOVENOSO	AMP	20.000	UNIAO QUIMICA	R\$ 8,000	R\$ 160.000,000
30	COMPLEXO B INJETAVEL	AMP	33.600	HYPOFARMA	R\$ 5,000	R\$ 168.000,000
38	DOPAMINA INJETAVEL	AMP	800	CRISTALIA	R\$ 15,000	R\$ 12.000,000
50	FUROSEMIDA INJETAVEL	AMP	9.800	TEUTO	R\$ 3,000	R\$ 29.400,000
53	HALOPERIDOL INJETAVEL	AMP	3.000	HYPOFARMA	R\$ 8,000	R\$ 24.000,000
54	HIDRALAZINA INJETAVEL	AMP	1.000	CRISTALIA	R\$ 15,000	R\$ 15.000,000
61	LIDOCAINA SEM VASO INJETAVEL 20ML	AMP	3.160	HIPOLABOR	R\$ 15,000	R\$ 47.400,000
62	LIDOCAINA GELEIA 30G	TUBO	1.800	PHARLAB	R\$ 10,000	R\$ 18.000,000
64	LORATADINA XAROPE	FRASCO	6.200	CIMED	R\$ 10,000	R\$ 62.000,000
67	METILGOMETRINA INJETAVEL	AMP	1.000	UNIAO QUIMICA	R\$ 7,000	R\$ 7.000,000
76	OLEO MINERAL 100 ML	FRASCO	4.400	IMEC	R\$ 10,000	R\$ 44.000,000
82	BENZILPENICILINA 600.000	AMP	6.000	TEUTO	R\$ 15,000	R\$ 90.000,000
86	PREDNISONA 3MG/ML 60ML	FRASCO	9.200	HIPOLABOR	R\$ 20,000	R\$ 184.000,000
87	PROMETAZINA INJETAVEL	AMP	13.600	HIPOLABOR	R\$ 5,000	R\$ 68.000,000
111	TRAMADOL INJETAVEL 2ML	AMP	12.000	HIPOLABOR	R\$ 5,000	R\$ 60.000,000



R\$ 2.403.760,00

Prazo de validade da proposta (120 dias): R\$ 2.403.760,00

Declaramos, para todos os fins de direito, que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta esta em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital).

Declaramos, ainda, que estamos enquadradas no Regime de tributação de Microempresa e Empresa de Pequeno Porte, conforme estabelece o artigo 3º da Lei Complementar 123, de 14 de dezembro de 2006.

Data: 09/08/2023



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

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: CLORIDRATO DE TRAMADOL (PORTARIA 344/98 - LISTA A2)

Nome da Empresa Detentora do Registro	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	CNPJ	19.570.720/0001-10	Autorização	1.01.343-0
Processo	25351.098075/2007-48	Categoria Regulatória	Genérico	Data do registro	07/07/2008
Nome Comercial	CLORIDRATO DE TRAMADOL (PORTARIA 344/98 - LISTA A2)	Registro	113430156	Vencimento do registro	07/2028
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE TRAMADOL			Medicamento de referência	TRAMAL
Classe Terapêutica	ANALGESICOS NARCOTICOS			ATC	ANALGESICOS NARCOTICOS
Parecer Público	-			Bulário Eletrônico	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	50 MG/ML SOL INJ CT 6 AMP VD TRANS X 1 ML <input type="checkbox"/> ATIVA	1134301560011	SOLUÇÃO INJETAVEL	07/07/2008	24 meses



2	50 MG/ML SOL INJ CT 6 AMP VD TRANS X 2 ML <input type="checkbox"/> ATIVA	1134301560028	SOLUÇÃO INJETAVEL	07/07/2008	24 meses
3	50 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD TRANS X 1 ML <input type="checkbox"/> ATIVA	1134301560036	SOLUÇÃO INJETAVEL	07/07/2008	24 meses
4	50 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD TRANS X 2 ML <input type="checkbox"/> ATIVA	1134301560044	SOLUÇÃO INJETAVEL	07/07/2008	24 meses

cloridrato de tramadol

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

50 mg/mL



cloridrato de tramadol

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

NOME GENÉRICO:

cloridrato de tramadol

FORMA FARMACÊUTICA:

Solução Injetável

APRESENTAÇÕES:

50 mg/mL - Caixa contendo 100 ampolas de 1 mL

50 mg/mL - Caixa contendo 100 ampolas de 2 mL

USO INTRAVENOSO, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEO USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 01 ANO DE IDADE

COMPOSIÇÃO:

Cada mL de solução injetável contém:

cloridrato de tramadol.....50 mg.....100 mg

Veículo q.s.p1 mL.....2 mL

(acetato de sódio tri-hidratado, ácido clorídrico, água para injetáveis)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O cloridrato de tramadol é indicado para tratamento da dor de intensidade moderada a grave.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos

O tramadol foi administrado em dose única e oral de 50, 75 e 100 mg a pacientes com dores geradas após procedimentos cirúrgicos e cirurgias bucais (extração de molares impactados).

Em um modelo de dose única em dor após cirurgia bucal, em muitos pacientes o alívio da dor foi alcançado com doses de 50 e 75 mg de tramadol. A dose de 100 mg de tramadol tende a promover analgesia superior à de 60 mg de sulfato de codeína, mas não foi tão efetiva como a combinação de 650 mg de ácido acetilsalicílico com 60 mg de fosfato de codeína.

O tramadol foi estudado em três estudos clínicos controlados, a longo prazo, envolvendo um total de 820 pacientes, onde 530 deles receberam tramadol. Pacientes com uma variedade de condições de dor crônica foram estudados em um estudo clínico duplo-cego com duração de um a três meses. Doses diárias médias de aproximadamente 250 mg de tramadol em doses divididas foram geralmente comparáveis a cinco doses diárias de 300 mg de paracetamol com 30 mg de fosfato de codeína, a cinco doses diárias de 325 mg de ácido acetilsalicílico com 30 mg de fosfato de codeína ou a duas ou três doses diárias de 500 mg de paracetamol com 5 mg de cloridrato de oxicodona.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O tramadol é um analgésico opioide de ação central. É um agonista puro não-seletivo dos receptores opioides μ (mi), δ (delta) e κ (kappa), com uma afinidade maior pelo receptor μ (mi). Outros mecanismos que contribuem para o efeito analgésico de tramadol são a inibição da recaptação neuronal de noradrenalina e o aumento da liberação de serotonina.

O tramadol tem um efeito antitussígeno. Em contraste com a morfina, as doses analgésicas de tramadol em uma ampla faixa não apresentam efeito depressor sobre o sistema respiratório. Também, a motilidade gastrointestinal é menos afetada. Os efeitos no sistema cardiovascular tendem a ser leves. Foi relatado que a potência de tramadol é 1/10 a 1/6 da potência da morfina.

Propriedades Farmacocinéticas

Após administração intramuscular em humanos, tramadol é rápida e completamente absorvido: o pico médio de concentração sérica (C_{max}) é atingido após 45 minutos, e a biodisponibilidade é quase 100%. Em humanos cerca de 90% de tramadol é absorvido após administração oral (Tramal cápsulas). A meia-vida de absorção é $0,38 \pm 0,18$ h.

Uma comparação das áreas sob as curvas de concentração sérica de tramadol (AUC) após administração oral e I.V. mostra uma biodisponibilidade de $68 \pm 13\%$ para cloridrato de tramadol cápsulas. Comparado com outros analgésicos opioides a biodisponibilidade absoluta de cloridrato de tramadol cápsulas é extremamente alta.

Picos de concentração sérica são atingidos após 2 horas da administração de cloridrato de tramadol cápsulas. Após administração de cloridrato de tramadol comprimidos de liberação prolongada de 100 mg o pico de concentração plasmática $C_{max} = 141 \pm 40$ ng/mL é atingido após 4,9h.

A farmacocinética de cloridrato de tramadol comprimidos e solução oral, não é significativamente diferente daquela de cloridrato de tramadol cápsulas e de cloridrato de tramadol solução oral, com respeito à extensão da biodisponibilidade como medida pela AUC. Há uma diferença de 10% na C_{max} entre cloridrato de tramadol cápsulas e cloridrato de tramadol comprimidos. O tempo para atingir a C_{max} foi 1 hora para cloridrato de tramadol solução oral, 1,5 horas para cloridrato de tramadol comprimidos e 2,2 horas para cloridrato de tramadol cápsulas refletindo a rápida absorção das formas líquidas orais.

O tramadol apresenta uma alta afinidade tecidual ($Vd_{\beta}(\text{beta}) = 203 \pm 40 \text{ L}$) e cerca de 20% liga-se às proteínas plasmáticas.

O tramadol atravessa as barreiras placentária e hematoencefálica. Pequenas quantidades de tramadol e do derivado O-desmetil são encontradas no leite materno (0,1% e 0,02%, da dose aplicada respectivamente).

A inibição das isoenzimas CYP3A4 e/ou CYP2D6 envolvidas na biotransformação de tramadol pode afetar a concentração plasmática de tramadol ou seus metabólitos ativos. Até o momento, não foram observadas interações clinicamente relevantes.

O tramadol e seus metabólitos são quase completamente excretados via renal. A excreção urinária cumulativa é 90% da radioatividade total da dose administrada.

A meia-vida de eliminação $t_{1/2\beta}$ é de aproximadamente 6 horas, independentemente do modo de administração. Em pacientes com mais de 75 anos de idade, pode ser prolongada por um fator de aproximadamente 1,4. Em pacientes com cirrose hepática, as meias-vidas de eliminação são de $13,3 \pm 4,9\text{h}$ (tramadol) e $18,5 \pm 9,4\text{h}$ (O-desmetiltramadol); em um caso extremo, determinou-se 22,3h e 36h, respectivamente. Em pacientes com insuficiência renal (clearance de creatinina $< 5 \text{ mL/minuto}$), os valores foram $11 \pm 3,2\text{h}$ e $16,9 \pm 3\text{h}$; em um caso extremo 19,5h e 43,2h, respectivamente.

Em humanos, o tramadol é metabolizado principalmente por N- e O-desmetilação e conjugação dos produtos da O-desmetilação com ácido glucurônico. Somente o O-desmetiltramadol é farmacologicamente ativo. Há diferenças quantitativas interindividuais consideráveis entre os outros metabólitos. Até o momento, onze metabólitos foram detectados na urina. Experimentos em animais demonstraram que O-desmetiltramadol é 2 - 4 vezes mais potente do que o fármaco inalterado. A meia-vida $t_{1/2\beta}$ (6 voluntários sadios) é de 7,9h ($5,4 - 9,6\text{h}$), bastante similar à meia-vida de tramadol.

O tramadol tem um perfil farmacocinético linear dentro da faixa de dose terapêutica.

A relação entre concentrações séricas e o efeito analgésico é dose-dependente, mas varia consideravelmente em casos isolados. Uma concentração sérica de 100 - 300 ng/mL é usualmente eficaz.

Dados de Segurança Pré-Clinicos

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

Em ratos, doses de no mínimo 50 mg/kg/dia de tramadol causaram toxicidade materna e aumento da mortalidade neonatal. Os problemas com a prole foram distúrbios de ossificação e retardo na abertura vaginal e dos olhos. A fertilidade masculina e feminina não foi afetada. Em coelhos, foi relatada toxicidade materna em doses superiores a 125 mg/kg e anomalias esqueléticas na prole.

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

O cloridrato de tramadol é contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade a tramadol ou a qualquer componente da fórmula; é também contraindicado nas intoxicações agudas por álcool, hipnóticos, analgésicos, opioides e outros psicotrópicos. O cloridrato de tramadol é contraindicado a pacientes em tratamento com inibidores da MAO, ou pacientes que foram tratados com esses fármacos nos últimos 14 dias.

O cloridrato de tramadol não deve ser utilizado em epilepsia não-controlada adequadamente com tratamento.

O cloridrato de tramadol não deve ser utilizado para tratamento de abstinência de narcóticos.

Gravidez

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

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

O cloridrato de tramadol 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

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

O cloridrato de tramadol 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 cloridrato de tramadol excederem a dose diária máxima recomendada (400 mg). O cloridrato de tramadol 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.

O cloridrato de tramadol 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 cloridrato de tramadol deve ser realizado somente por períodos curtos e sob supervisão médica rigorosa.

O cloridrato de tramadol 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.

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.

O cloridrato de tramadol 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. O cloridrato de tramadol não é recomendado durante a amamentação. Geralmente, não há necessidade de interromper a amamentação após uma única administração de cloridrato de tramadol.

Fertilidade

Vigilância pós comercialização não sugere um efeito de tramadol sobre a fertilidade. Estudos em animais não mostram um efeito de tramadol sobre a fertilidade.

Distúrbios de respiração associados ao sono

Os opioides podem causar distúrbios respiratórios associados ao sono, incluindo 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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O 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 cloridrato de tramadol.

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

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

O cloridrato de tramadol pode induzir convulsões e aumentar o potencial de causar convulsões dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, inibidores da recaptação 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 recaptação da serotonina, inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina, inibidores da MAO, antidepressivos tricíclicos e mirtazapina pode causar toxicidade de serotonina. A síndrome da serotonina é possível quando um dos seguintes é observado:

- clônus espontâneo
- clônus induzível ou ocular com agitação ou diaforese
- tremor e hiperreflexia
- hipertonia e temperatura corporal > 38°C e clônus induzível ou ocular.

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

O tratamento com tramadol concomitante com derivados cumarínicos (varfarina) deve ser cuidadosamente monitorado, devido a relatos de aumento no tempo de protrombina (INR) com maior sangramento e de equimoses em alguns pacientes. Outros fármacos inibidores do CYP3A4, tais como o cetoconazol e a eritromicina, podem inibir o metabolismo do tramadol (N-demetilação) e provavelmente também do metabólito ativo O-demetilado. A importância clínica de tal interação não foi estudada. Em um número limitado de estudos a aplicação pré ou pós-operatória do antiemético antagonista 5-HT3 ondansetrona aumentou a necessidade de tramadol em pacientes com dor pós-operatória.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Aspectos físicos: ampolas de vidro transparente contendo 1 mL e 2 mL.

Características organolépticas: solução incolor, odor característico.

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

Após a abertura da ampola de cloridrato de tramadol solução injetável, qualquer solução não utilizada deve ser devidamente descartada.

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A 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, o cloridrato de tramadol deve ser administrado como segue:

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 em solução de cloreto de sódio 0,9% ou em solução de glicose 5%, e infundida. A solução diluída mantém-se estável e compatível por um período de 24 horas em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz.

Instruções para diluição

Cálculo do volume de injeção

1) Calcular a dose total de cloridrato de tramadol (mg) requerida: peso corporal (kg) x dose (mg/kg).

2) Calcular o volume (mL) da solução diluída a ser injetada: dividir a dose total (mg) por uma concentração apropriada da solução diluída (mg/mL; ver tabela abaixo).

Tabela: Diluição de cloridrato de tramadol solução para injeção

Cloridrato de tramadol 50 mg solução para injeção + diluente adicionado	Cloridrato de tramadol 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 cloridrato de tramadol adicionando um diluente adequado, misturar e administrar o volume calculado da solução diluída. Descartar o excesso de solução para injeção.

Após abertura da ampola de cloridrato de tramadol 50 mg ou cloridrato de tramadol 100 mg solução injetável, qualquer solução não utilizada deve ser devidamente descartada.

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.

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 o tratamento adicional é necessário.

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



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



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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

As frequências são definidas como:

Muito comum: $\geq 10\%$

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

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

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

Muito rara: $< 0,01\%$

Desconhecida: não pode ser estimada pelos dados disponíveis

Transtornos cardíacos

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

Rara: bradicardia.

Investigações

Rara: aumento na pressão sanguínea

Transtornos vasculares

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

Transtornos de metabolismo e nutrição

Rara: alterações no apetite.

Transtornos respiratórios, torácicos e do mediastino

Rara: depressão respiratória, dispneia.

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

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

Transtornos do sistema nervoso

Muito comum: tontura.

Comum: dor de cabeça, sonolência.

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

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

Transtornos psiquiátricos

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

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

Transtornos do olho

Rara: miose, midríase, visão turva.

Transtornos gastrointestinais

Muito comum: náusea.

Comum: constipação, boca seca, vômito.

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

Transtornos da pele e tecidos subcutâneos

Comum: hiperidrose.

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

Transtornos músculo-esqueléticos e tecidos conectivos

Rara: fraqueza motora.

Transtornos hepatobiliares

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

Transtornos do trato urinário e renal

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

Transtornos do sistema imune

Rara: reações alérgicas (como dispnéia, 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.

Tramadol é minimamente eliminado do soro por diálise ou hemofiltração. Portanto, o tratamento de intoxicação aguda com cloridrato de 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.



DIZERES LEGAIS

MS: 1.1343.0156

Farm. Resp.: Dr. Renato Silva

CRF-MG: 10.042

HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda

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

CEP: 34.735-010

SAC 0800 031 1133

CNPJ: 19.570.720/0001-10

Indústria Brasileira



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

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 24/10/2019.

Rev.04

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

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula					Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas	
28/11/2012	0962591/12-7	PETIÇÃO MANUAL 1418 – GÊNÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	Harmonização do texto de bula conforme bula do Medicamento Referência.	VPS	-Caixa contendo 100 ampolas x 1 mL -Caixa contendo 100 ampolas x 2 mL.	
10/11/2016	2474575/16-8	10459 – GÊNÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Harmonização do texto de bula conforme bula do Medicamento Referência.	VPS	-Caixa contendo 100 ampolas x 1 mL -Caixa contendo 100 ampolas x 2 mL.	
01/11/2019	2666074/19-1	10452 – GÊNÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme bula do Medicamento Referência; - Composição.	VPS	-Caixa contendo 100 ampolas x 1 mL -Caixa contendo 100 ampolas x 2 mL.	
01/04/2021	NA – Objeto de pleito desta petição eletrônica	10452 – GÊNÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Reações adversas	VPS	-Caixa contendo 100 ampolas x 1 mL -Caixa contendo 100 ampolas x 2 mL.	

