

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 'M' followed by a long horizontal stroke.



Detalhe do Produto: cloridrato de bupivacaína hiperbárica

| | | | | | |
|--|---|------------------------------|--------------------|----------------------------------|--------------------|
| Nome da Empresa Detentora do Registro | HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA | CNPJ | 17.174.657/0001-78 | Autorização | 1.00.387-7 |
| Processo | 25351.036980/2005-42 | Categoria Regulatória | Genérico | Data do registro | 18/07/2005 |
| Nome Comercial | cloridrato de bupivacaína hiperbárica | Registro | 103870055 | Vencimento do registro | 07/2025 |
| Princípio Ativo | CLORIDRATO DE BUPIVACAÍNA | | | Medicamento de referência | Marcaína Pesada |
| Classe Terapêutica | ANESTESICOS LOCAIS | | | ATC | ANESTESICOS LOCAIS |
| Parecer Público | - | | | Bulário Eletrônico | Acesse aqui |
| Rotulagem | | | | | |

| Nº | Apresentação | Registro | Forma Farmacêutica | Data de Publicação | Validade |
|----|--|---------------|--------------------|--------------------|----------|
| 1 | 5 MG/ML + 80 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 4 ML ATIVA | 1038700550014 | SOLUÇÃO INJETAVEL | 18/07/2005 | 24 meses |



cloridrato de bupivacaína + glicose

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

Solução Injetável

5,0 mg/mL + 80 mg/mL

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

cloridrato de bupivacaína + glicose
"Medicamento genérico, Lei N°. 9.787, de 1999"



APRESENTAÇÕES

Solução Injetável estéril e apirogênica (5,0 mg/mL + 80 mg/mL): embalagem com 50 ampolas contendo 4 mL cada.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRATECAL (para raquianestesia hiperbárica) USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

cloridrato de bupivacaína..... 5 mg
glicose..... 80 mg
excipientes (água para injetáveis) q.s.p..... 1 mL

Caramelização da glicose pode ocorrer durante autoclavagem, portanto cloridrato de bupivacaína +glicose não deve ser reesterilizada.

Não é recomendado a adição de soluções a cloridrato de bupivacaína hiperbárica.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para causar raquianestesia para cirurgia (exemplo: cirurgia urológica e dos membros inferiores de 2-3 horas de duração, cirurgia abdominal de 45-60 minutos de duração).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo longitudinal, randomizado, duplo-cego, com 60 mulheres, ASA I e II, objetivou comparar a eficácia da raquianestesia com bupivacaína hiperbárica 0,5% em relação a ropivacaína hiperbárica 0,5%. Para tanto, as participantes foram submetidas à cesárea eletiva e alocadas em dois grupos que receberam raquianestesia com 12 mg de bupivacaína hiperbárica 0,5% em glicose 8% ou com 18 mg de ropivacaína hiperbárica 0,5%. Foi observado que o início do bloqueio sensorial para T10 ou para o nível máximo foi mais rápido no grupo que recebeu a bupivacaína. Além disso, a bupivacaína causou um bloqueio sensorial por 188 minutos em média, tempo esse superior a média de 162 minutos alcançada pela ropivacaína. Quanto ao bloqueio motor, a bupivacaína também apresentou uma duração de efeito superior em relação a ropivacaína (média de 158 minutos versus 113 minutos, respectivamente). Os autores concluíram que, em ambos os grupos, a raquianestesia foi eficiente. Porém, a bupivacaína hiperbárica 0,5% apresentou ação inicial anterior à ropivacaína hiperbárica 0,5%, bem como duração mais prolongada no bloqueio motor e sensorial.

Referência: Chung CJ, Chung CJ, Choi SR, Yeo KH, Park HS, Lee SI, Chin YJ. Hyperbaric Spinal Ropivacaine for Cesarean Delivery: A Comparison to Hyperbaric Bupivacaine. *Anesth Analg*. 2001;93(1):157-61.

A eficácia da bupivacaína hiperbárica 0,5% também foi comparada com outras concentrações de bupivacaína. Um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego fez essa comparação em relação a ropivacaína 1%. Após seu consentimento, 65 mulheres foram selecionadas para o procedimento de cesárea eletiva com raquianestesia. Dentre elas, 33 foram sorteadas para receber aplicação de ropivacaína, enquanto 32 receberam bupivacaína. Novamente, a bupivacaína apresentou um efeito mais prolongado em relação à ropivacaína quando ao bloqueio sensorial (média de 175 versus 132 minutos, respectivamente) e motor (média de 168 versus 124 minutos, respectivamente). Os autores concluíram que apesar das diferenças observadas os dois medicamentos podem ser considerados eficazes a anestesia em procedimentos de cesárea.

Referência: Olapour A, Akhondzadeh, R, Rashidi, M, Gousheh, M, & Homayoon. R. Comparing the effect of bupivacaine and ropivacaine in cesarean delivery with spinal anesthesia. *Anesthesiology and Pain Medicine*. 2020, 10(1).

Um estudo prospectivo, duplo cego, randomizado, com 96 pacientes submetidas a procedimento de cesariana eletiva foram distribuídas em quatro grupos empregando-se como anestésico local (AL) a bupivacaína hiperbárica a 0,5% na dose fixa de 10 mg (2 mL), associada aos adjuvantes (sufentanila ou clonidina ou morfina) sendo GI (sem adjuvante); GII (sufentanil; 5,0 µg); GIII (morfina; 100 µg); e GIV (clonidina; 75 µg). Foram avaliados: início e nível de bloqueio sensitivo; analgesia peroperatória; grau e tempo para regressão do



bloqueio motor; duração da analgesia; sedação; repercussões materno-fetais. O início do bloqueio significativamente menor nos grupos com adjuvantes em comparação com o Grupo I. No peroperatório, pacientes dos Grupos I e III referiram dor. A duração da analgesia foi significativamente maior no Grupo II e tempo para desbloqueio motor foi significativamente maior no Grupo IV. Prurido ocorreu nos grupos II e III. Sedação foi significativa no Grupo IV. A hipotensão arterial foi prolongada no Grupo

IV. Com isso, os autores concluíram que a associação de anestésicos locais (AL) a adjuvantes por via subaracnóidea melhora a qualidade do bloqueio e prolonga a duração da analgesia observando-se que a adição de sufentanila e clonidina à bupivacaína hiperbárica proporcionou adequada anestesia para cesariana e boa analgesia pós-operatória. A clonidina causou mais sedação peroperatória e maior tempo para desbloqueio motor. O prurido foi evidente quando do emprego de opioides.

Referência: Braga AA, Frias JAF, Braga FS, Potério GB et cols. Raquianestesia em Operação Cesariana. Emprego da Associação de Bupivacaína Hiperbárica (10 mg) a Diferentes Adjuvantes. Revista Brasileira de Anestesiologia 2012; 62: 6: 775-787.

Cento e cinquenta pacientes em estado físico ASA I e II, sem medicação pré-anestésica, com idade entre 20 e 60 anos, programados para intervenção cirúrgica ortopédica unilateral sob raquianestesia foram aleatoriamente separados em três grupos. Pacientes do grupo Iso receberam 5 mg de bupivacaína a 0,5% isobárica; pacientes do grupo Hiper receberam 5 mg de bupivacaína a 0,5% hiperbárica e os pacientes do grupo Hipo receberam 5 mg de bupivacaína a 0,15% hipobárica com objetivos de se obter raquianestesia unilateral.

As soluções foram administradas no interespaço L3- L4 com o paciente na posição lateral e permanecendo nesta posição por 20 minutos. A anestesia sensitiva foi avaliada pelo teste da picada da agulha. O bloqueio motor foi avaliado pela escala modificada de Bromage. Ambos os bloqueios foram comparados com o lado não operado e entre si. Foi observado uma diferença significativa entre o lado operado e não-operado em todos os três grupos aos 20 minutos, mas maior frequência de raquianestesia unilateral foi obtida com as soluções hiperbárica e hipobárica de bupivacaína. Bloqueio sensitivo e motor foram observados em 14 dos 50 pacientes do Grupo Iso, 38 dos 50 pacientes no Grupo Hiper e 40 dos 50 pacientes no Grupo Hipo. Não ocorreram alterações hemodinâmicas em nenhum paciente. Não foram observados cefaléia pós-punção nem sintomas neurológicos temporários. Os autores concluíram que a raquianestesia com soluções hipobárica e hiperbárica proporcionou maior frequência de unilateralidade. Após 20 minutos a solução isobárica de bupivacaína mobilizou-se no líquido cefalorraquidiano (LCR), resultando em apenas 28% de raquianestesia unilateral. *Referência: Imbelloni LE, Beato L, Cordeiro JA - Baixa Dose de Bupivacaína Isobárica, Hiperbárica ou Hipobárica para Raquianestesia Unilateral. Revista Brasileira de Anestesiologia, 2007; 57: 3: 261-271.*

Outros tipos de cirurgia também foram considerados na avaliação da eficácia da bupivacaína hiperbárica 0,5%. Quarenta pacientes ASA I e II que seriam submetidos a cirurgias de abdômen inferior, região perineal ou de membros inferiores sob raquianestesia foram recrutados e randomizados em dois grupos destinados a comparar a eficácia da bupivacaína hiperbárica 0,5% em relação a ropivacaína hiperbárica 0,5%. Neste estudo, foram avaliados a duração do bloqueio sensorial (através de pequenas agulhadas), intensidade e duração do bloqueio motor (através da escala de Bromage) e o tempo até a recuperação da capacidade dos pacientes de se locomover e urinar. Quanto ao bloqueio sensorial, os autores observaram diferenças entre os grupos em relação ao seu tempo de início na região T10 (mais rápido para a bupivacaína), ao seu alcance nos nervos espinhais mais superiores (maior para a bupivacaína) e sua duração (maior para a bupivacaína). Os pacientes que receberam ropivacaína recuperaram sua capacidade de se locomover e de urinar mais cedo. Os autores concluíram que apesar dos tempos diferentes de recuperação, os dois anestésicos produziram bloqueio anestésico adequado durante os procedimentos cirúrgicos realizados.

Referência: Whiteside, JB, Burke, D, & Wildsmith, JAW. Comparison of ropivacaine 0.5% (in glucose 5%) with bupivacaine 0.5% (in glucose 8%) for spinal anaesthesia for elective surgery. British Journal of Anaesthesia. 2003, 90(3), 304-308.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A bupivacaína é um anestésico local do tipo amida. Quando administrada como um anestésico para raquianestesia tem um rápido início de ação e uma duração de média a longa. A duração é dose-dependente.

O cloridrato de bupivacaína é hiperbárica e a sua difusão inicial no espaço subaracnóide é consideravelmente afetada pela gravidade. O cloridrato de bupivacaína hiperbárica difunde na direção da cabeça mais extensivamente do que as soluções isobáricas, mesmo na posição horizontal quando o efeito da gravidade é mínimo. Devido à maior distribuição intratecal e à conseqüente menor concentração média, a duração da anestesia tende a ser menor. Portanto, as soluções sem glicose produzem um nível de bloqueio mais baixo, mas de maior duração, que a solução hiperbárica.

Propriedades Farmacodinâmicas

O cloridrato de bupivacaína, assim como outros anestésicos locais, causa um bloqueio reversível da propagação dos impulsos ao longo das fibras nervosas ao impedir a entrada de íons através da membrana do nervo. Admite-se que os anestésicos locais tipo amida atuam dentro dos canais de sódio da membrana nervosa.



Propriedades Farmacocinéticas

O cloridrato de bupivacaína tem um pKa de 8,1 a 25°C e um coeficiente de partição óleo/água de 27,5. A absorção a partir do espaço subaracnóide é relativamente lenta e este fato, juntamente com a pequena dose necessária para a raquianestesia, lenta a concentração plasmática máxima, que é aproximadamente 0,4 mcg/mL para cada 100 mg injetados. Isto significa que a máxima dose recomendada (20 mg) resultaria em níveis plasmáticos inferiores a 0,1 mcg/mL. Após injeção i.v., o cloridrato de bupivacaína tem um clearance plasmático total de 0,58 L/min, um volume de distribuição no estado de equilíbrio de 73L, uma meia-vida de eliminação de 2,7 h e uma taxa de extração hepática de 0,40. O clearance do cloridrato de bupivacaína é quase completamente devido ao metabolismo hepático, e depende do fluxo sanguíneo hepático e da atividade das enzimas metabolizadoras. O cloridrato de bupivacaína atravessa prontamente a placenta e o equilíbrio com respeito ao fármaco livre será alcançado. A taxa de ligação plasmática no feto é menor que a da mãe, o que resulta em concentração plasmática mais baixa no feto do que na mãe. Entretanto, a concentração de fármaco livre é igual na mãe e no feto. O cloridrato de bupivacaína passa para o leite materno, mas em quantidades tão pequenas que não acarreta risco para a criança.

Somente 6% do cloridrato de bupivacaína é excretada na forma inalterada, sendo os principais metabólitos a 2,6-pipecolililidina (PPX) e seus derivados.

A duração da analgesia (até o nível dos segmentos T10 e T12) varia entre 2 e 3 horas. A solução de cloridrato de bupivacaína hiperbárica a 0,5% produz moderado relaxamento muscular dos membros inferiores que dura por 2 a 2,5 horas. O bloqueio motor da musculatura abdominal torna a solução adequada para a realização de cirurgia abdominal (45 – 60 min). A duração do bloqueio motor não excede a duração da analgesia.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida aos anestésicos locais do tipo amida ou aos outros componentes da fórmula. Doenças cérebro-espinais, tais como meningite, tumores, poliomielite e hemorragia cerebral. Artrite, espondilite e outras doenças da coluna que tornem impossível a punção. Também é contraindicado na presença de tuberculose ou lesões metastáticas na coluna.

Septicemia.

Anemia perniciosa com degeneração subaguda da medula espinhal.

Descompensação cardíaca, derrame pleural maciço e aumento acentuado da pressão intra-abdominal como ocorre em ascites maciças e tumores.

Infecção pirogênica da pele no local ou adjacente ao local da punção.

Choque cardiogênico e choque hipovolêmico.

Alterações da coagulação ou sob tratamento com anticoagulante.

Risco na gravidez: Grau C - Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A raquianestesia deve ser apenas usada por ou sob a supervisão de médicos com o conhecimento e experiência necessários. Raquianestesia deve ser administrada apenas em local totalmente equipado, onde todos os equipamentos de ressuscitação e drogas devem estar imediatamente disponíveis. O anestesista deve estar atento até que a operação termine e deve supervisionar a recuperação até que a anestesia tenha acabado. As injeções devem ser sempre administradas lentamente e com frequente aspiração para evitar injeção intravascular acidental rápida que possa causar efeitos tóxicos.

Acesso intravenoso, por exemplo, uma infusão i.v., deve ter sido estabelecido antes de iniciar a raquianestesia.

Independentemente do anestésico local usado, podem ocorrer hipotensão e bradicardia. Este risco pode ser reduzido quer seja pelo aumento do volume circulatório com soluções cristaloidais, ou injetando um vasopressor como a efedrina 20-40 mg i.m., ou tratado imediatamente com, por exemplo, 5-10 mg de efedrina intravenosamente, que pode ser repetida, se necessário.

A hipotensão é comum em pacientes com hipovolemia devida a hemorragia ou desidratação e naqueles com oclusão cavo-aórtica devido a tumor abdominal ou ao útero grávido na gravidez avançada. A hipotensão é mal tolerada por pacientes com doenças coronarianas ou cerebrovasculares.

A raquianestesia pode ser imprevisível e bloqueios muitos altos são encontrados algumas vezes, com paralisia dos músculos intercostais, e até mesmo do diafragma, especialmente na gravidez. Em ocasiões raras pode ser necessário assistir ou controlar a ventilação.

Acredita-se que distúrbios neurológicos crônicos como esclerose múltipla, hemiplegia antiga devida a acidente vascular cerebral, etc., não são adversamente afetadas pela raquianestesia, mas exigem cuidados.

NOTA: Considerando que a raquianestesia pode ser preferível à anestesia geral em alguns pacientes de alto risco, quando o tempo permitir, deve-se tentar otimizar sua condição geral pré-operatoriamente.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir autos e operar máquinas

A raquianestesia por si tem pequeno efeito na função mental e coordenação, mas prejudica temporariamente a locomoção e o estado de atenção.

Uso durante a gravidez e lactação

É razoável presumir que tem sido administrado o cloridrato bupivacaína a um grande número de mulheres grávidas e mulheres em idade fértil. Até o momento, nenhum distúrbio específico do processo reprodutivo foi relatado, como exemplo, nenhum aumento da incidência de má-formações.

O cloridrato de bupivacaína passa para o leite materno, porém, em pequenas quantidades e, geralmente, não há risco de afetar o neonato.

Como para qualquer outra droga, o cloridrato de bupivacaína somente deve ser usada durante a gravidez ou lactação se, a critério médico, os benefícios potenciais superarem os possíveis riscos.

Risco na gravidez: Grau C - Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas.

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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O cloridrato de bupivacaína hiperbárica deve ser usada com precauções em pacientes recebendo agentes estruturalmente relacionados com anestésicos locais, uma vez que os efeitos tóxicos são aditivos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Não congelar. Pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

A solução não deve ser armazenada em contato com metais (por ex.: agulhas ou partes metálicas de seringas), pois os íons metálicos dissolvidos podem causar edema no local da injeção.

Caramelização da glicose pode ocorrer durante autoclavagem, portanto cloridrato de bupivacaína +glicose não deve ser reesterilizada.

Não se recomenda, geralmente, adicionar soluções a cloridrato de bupivacaína hiperbárica.

A solução de cloridrato de bupivacaína + glicose não contém conservantes, portanto, deve ser usada imediatamente após a abertura da ampola. Qualquer solução que sobrar deve ser 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.

A solução deve se apresentar límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Via de administração: intratecal

A dose que deve ser considerada como guia para uso em adultos é de 2-4 mL (10 – 20 mg) de cloridrato de bupivacaína. A difusão anestesia obtida com cloridrato de bupivacaína hiperbárica depende de vários fatores, sendo os mais importantes o volume da solução injetada e a posição do paciente.

Quando são injetados 3 mL de cloridrato de bupivacaína hiperbárica entre L3 e L4 com o paciente sentado, são alcançados os segmentos T7 a T10, sendo que com a mesma quantidade injetada na posição supina, o bloqueio alcança T4 -T7.

Não foram estudados os efeitos de dose superiores a 4 mL, portanto não se recomendam esses volumes.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Tabela 1 - Frequência das reações adversas

| | |
|----------------------|---|
| Muito comum (> 1/10) | Transtornos cardíacos: hipotensão, bradicardia Transtorno gastrointestinal: náusea |
|----------------------|---|

| | |
|---------------------------|---|
| Comum (> 1/100<1/10) | Transtorno do sistema nervoso: cefaleia após punção pós-dural Transtorno gastrointestinal: vômito Transtornos urinário e renal: retenção urinária, incontinência urinária |
| Incomum (> 1/1.000<1/100) | Transtornos do sistema nervoso: parestesia, paresia, disestesia Transtornos musculoesqueléticos do tecido conectivo e ósseo: fraqueza muscular, lombalgia |
| Raro (<1/1.000) | Transtornos cardíacos: parada cardíaca. Transtornos do sistema imunológico: reações alérgicas, choque anafilático Transtornos do sistema nervoso: bloqueio espinhal total involuntário, paraplegia, paralisia, neuropatia, aracnoidite Transtorno respiratório: depressão respiratória |

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

10. SUPERDOSE

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

Os sintomas mais comuns decorrentes da superdose são: hipotensão, apneia e convulsões.

O tratamento de raquianestesia alta consiste em assegurar e manter livre a passagem de ar e ventilação, utilizado oxigênio por ventilação controlada ou assistida, de acordo com a necessidade com 100% de oxigênio com um sistema de liberação capaz de permitir uma pressão positiva e imediata das vias aéreas por meio do uso de máscara. Isto deverá prevenir as convulsões, caso ainda não tenha ocorrido.

As convulsões, quando ocorrem, devem ser tratadas rapidamente pela administração intravenosa de 5 – 10 mg de succinilcolina e/ou 5 – 15 mg de diazepam. Alternativamente, pode-se utilizar 100 – 200 mg de tiopentona. Se ocorrer fibrilação ventricular ou parada cardíaca, deve-se realizar manobras efetivas de reanimação. Deve-se administrar epinefrina em repetidas doses e bicarbonato de sódio o mais rápido possível.

A hipotensão devido ao relaxamento simpático pode ser controlada administrando líquidos intravenosamente (como Cloreto de Sódio 0,9% ou Ringer Lactato), como tentativa de aliviar a obstrução mecânica do retorno venoso, ou pelo uso de vasopressores (tais como a efedrina que aumenta a força de contração do miocárdio) e se indicado, administrando expansores do plasma ou sangue total.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0387.0055

Farmacêutica Responsável: Cristal Mel Guerra e Silva
 CRF - MG nº 26.287

Hypofarma-Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda
 R. Dr. Irineu Marcellini, 303-Ribeirão das Neves – MG
 C.N.P.J.: 17.174.657/0001-78
 Indústria Brasileira

SAC 08007045144

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|---------------|--|--|---------------|--|-------------------|--|------------------|--|
| Data do expediente | Nº expediente | Assunto | Data do expediente | Nº expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| — | — | — | 05/04/2007 | 19258207/2 | 1418 - GENÉRICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula | 05/11/2010 | Alteração de todo o texto da bula em adequação à RDC 135/03. | VPS | Solução Injetável (5,0 mg/mL + 80 mg/mL) |
| — | — | — | 05/04/2007 | 19258207/2 | 1418 - GENÉRICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula | 05/11/2010 | Alteração de todo o texto da bula em adequação à RDC 47/2009. | VPS | Solução Injetável (5,0 mg/mL + 80 mg/mL) |
| 10/04/2013 | 02716651/38 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | — | — | — | — | Alteração de todo o texto da bula em adequação à RDC 60/12. | VPS | Solução Injetável (5,0 mg/mL + 80 mg/mL) |
| 11/01/2016 | 11510131/67 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | — | — | — | — | Atualização de texto de bula em adequação à RDC 60/12. | VPS | Solução Injetável (5,0 mg/mL + 80 mg/mL) |
| 10/10/2018 | 0984439/18-2 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | — | — | — | — | Atualização de texto de bula em adequação à RDC 60/12. | VPS | Solução Injetável (5,0 mg/mL + 80 mg/mL) |

629
PREFEITURA MUNICIPAL
Comissão de Licitação

| | | | | | | | | | |
|------------|--|---|------------|--|--|------------|--|---------|--|
| 17/11/2020 | 4051061/20-1 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | — | — | — | — | Alteração no item 8. Reações adversas | VPS | Solução Injetável (5,0 mg/mL + 80 mg/mL) |
| 24/02/2021 | 0739330/21-0 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12 | — | — | — | — | Alteração dos dizeres legais | VPS | Solução Injetável (5,0 mg/mL + 80 mg/mL) |
| 28/04/2022 | 2598943/22-8 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12 | 28/04/2022 | 2598943/22-8 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12 | 28/04/2022 | Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 28/01/2022 | VP/ VPS | Solução Injetável (5,0 mg/mL + 80 mg/mL) |
| 29/08/2022 | *Será gerado após peticionamento | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12 | 29/08/2022 | *Será gerado após peticionamento | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12 | 29/08/2022 | Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 02/06/2022 | VP/VPS | Solução Injetável (5,0 mg/mL + 80 mg/mL) |

**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 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\$ 0,800 | 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 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\$ 0,330 | 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 | 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 |



RS 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: BILYT



| | | | | | |
|--|--------------------------------|------------------------------|--------------------|----------------------------------|-----------------|
| Nome da Empresa Detentora do Registro | BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA | CNPJ | 49.475.833/0001-06 | Autorização | 1.000.974-4 |
| Processo | 25351.425752/2020-82 | Categoria Regulatória | Similar | Data do registro | 11/01/2021 |
| Nome Comercial | BILYT | Registro | 109740309 | Vencimento do registro | 01/2031 |
| Princípio Ativo | CARBONATO DE LÍCIO | | | Medicamento de referência | CARBOLITIUM |
| Classe Terapêutica | ANTIDEPRESSIVOS | | | ATC | ANTIDEPRESSIVOS |
| Preço Público | - | | | Bulário Eletrônico | Acesse aqui |
| Rotulagem | | | | | |

| Nº | Apresentação | Registro | Forma Farmacêutica | Data de Publicação | Validade |
|----|--|---------------|--------------------|--------------------|----------|
| 1 | 300 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 50 ATIVA | 1097403090014 | COMPRIMIDO SIMPLES | 11/01/2021 | 36 meses |
| 2 | 300 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 200 ATIVA | 1097403090022 | COMPRIMIDO SIMPLES | 11/01/2021 | 36 meses |
| 3 | 300 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 500 ATIVA | 1097403090030 | COMPRIMIDO SIMPLES | 11/01/2021 | 36 meses |
| 4 | 300 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 10 ATIVA | 1097403090049 | COMPRIMIDO SIMPLES | 11/01/2021 | 36 meses |
| 5 | 300 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 60 ATIVA | 1097403090057 | COMPRIMIDO SIMPLES | 11/01/2021 | 36 meses |
| 6 | 300 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 90 ATIVA | 1097403090065 | COMPRIMIDO SIMPLES | 11/01/2021 | 36 meses |
| 7 | 300 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 600 ATIVA | 1097403090073 | COMPRIMIDO SIMPLES | 11/01/2021 | 36 meses |

Bilyt

carbonato de lítio

Comprimido 300 mg

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**APRESENTAÇÕES**

Embalagens com 60 ou 600 comprimidos de 300 mg.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido contém:

carbonato de lítio 300 mg

Excipientes: amido, lactose, estearato de magnésio, crospovidona, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, laurilsulfato de sódio e povidona.

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

BILYT é indicado no tratamento de episódios maníacos nos transtornos afetivos bipolares; no tratamento de manutenção de indivíduos com transtorno afetivo bipolar, diminuindo a frequência dos episódios maníacos e a intensidade destes quadros; na profilaxia da mania recorrente; prevenção da fase depressiva e tratamento de hiperatividade psicomotora.

Quando dado a um paciente em episódio maníaco, **BILYT** pode normalizar os sintomas num período que varia de 1 a 3 semanas.

No tratamento da depressão, o lítio tem sua indicação nos casos em que os pacientes não obtiveram resposta total, após uso de inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) ou tricíclicos por 4 a 6 semanas, com doses efetivas. Nesses casos a associação com lítio potencializará a terapia em curso.

BILYT é indicado como adjunto aos antidepressivos na depressão recorrente grave, como um suplemento para o tratamento antidepressivo na depressão maior aguda.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O uso terapêutico dos sais de lítio em psiquiatria data do final dos anos 1940.

Poolsup e cols. publicaram uma metanálise sobre o uso do carbonato de lítio no tratamento dos episódios agudos de mania. 658 pacientes de 12 estudos foram avaliados (tempo de tratamento entre 3 e 4 semanas). A taxa de resposta ao carbonato de lítio foi quase o dobro daquela observada no grupo placebo (1,95; IC95% 1,17-3,23; $p < 0,05$) e também foi superior à clorpromazina (1,96; IC95% 1,02-3,77; $p < 0,05$).

A evidência de eficácia do lítio no tratamento de manutenção pode ser observada em duas metanálises, uma comparativa com placebo (Geddes e cols.) e uma outra que incluiu outros tratamentos estabilizadores do humor (Smith e cols). A metanálise publicada por Geddes e cols. avaliou os efeitos do tratamento no longo-prazo com lítio sobre a incidência de episódios depressivos e maníacos em pacientes com transtorno bipolar. Cinco estudos controlados com placebo foram incluídos na análise, totalizando 770 participantes. Observou-se redução significativa na incidência de todas as recidivas nos pacientes tratados com lítio (risco relativo [RR] = 0,65; intervalo de confiança [IC] 95% = 0,50-0,84; $p = 0,001$), bem como na incidência de episódios maníacos (RR = 0,62; IC95% = 0,40-0,95, $p = 0,03$)¹.

A metanálise publicada por Smith e cols. avaliou a eficácia e tolerabilidade do lítio e outros medicamentos no tratamento de manutenção do transtorno bipolar. A revisão incluiu 14 estudos, com um total de 2526 participantes. Observou-se a eficácia do lítio na prevenção de recaída de qualquer tipo de episódio (risco relativo [HR] = 0,68;

IC95% = 0,53 - 0,86), principalmente na diminuição do risco de episódio maniaco (risco relativo [HR] = 0,53; IC 95% = 0,35 - 0,79).

Tondo e cols. publicaram um estudo aberto de longo prazo envolvendo 317 pacientes com transtorno bipolar (188 com mania [transtorno bipolar tipo I] e 129 com hipomania [transtorno bipolar tipo II]). Os pacientes haviam sido acompanhados sem tratamento por um tempo médio de 8,38 anos, e depois foram tratados com lítio por um tempo médio de 6,35 anos. Com o tratamento, o número de episódios depressivos e maníacos caiu significativamente (2,1 vezes menos episódios depressivos por ano e 3,3 vezes menos episódios maníacos por ano, durante o tratamento com lítio em comparação com o período pré-tratamento). A frequência de internações por episódio psicótico também caiu 87,9% nos pacientes com transtorno bipolar I e 98,1% nos pacientes com transtorno bipolar II².

A eficácia do lítio como tratamento adjuvante, para potencialização do efeito de antidepressivos, tanto tricíclicos como inibidores de recaptação de serotonina está descrita em metanálise de 10 estudos que utilizaram o lítio como agente de potencialização (269 participantes). O lítio foi superior ao placebo na potencialização do efeito antidepressivo (OR = 3,11; IC95% 1,80 - 5,37), além de possivelmente acelerar a resposta ao tratamento antidepressivo.

Sackeim e cols. compararam os efeitos da terapia com nortriptilina com a associação de nortriptilina com carbonato de lítio em dose baixa na prevenção de recorrência de depressão após eletroconvulsoterapia (ECT). 290 pacientes com depressão unipolar maior foram submetidos a ECT, e destes, 159 apresentaram remissão e foram randomizados para receber placebo, nortriptilina ou nortriptilina associada a carbonato de lítio, num delineamento duplo-cego. A dose inicial de lítio era de 600 mg ao dia, ajustada para atingir litemia entre 0,5 e 0,9 mEq/L. Após 24 semanas de acompanhamento, a taxa de recidiva da depressão no grupo placebo foi de 84% [IC95% 70-99%], no grupo nortriptilina foi de 60% [IC95% 41-79%] e no grupo nortriptilina + lítio foi de 39% [IC95% 19-59%]. A análise estatística mostrou diferença significativa do placebo somente para o grupo nortriptilina + lítio (P = 0,004), com uma tendência de melhora no grupo que usou somente a nortriptilina (P = 0,07)⁴.

1. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, et al. Long-Term Lithium Therapy for Bipolar Disorder: Systematic Review and Meta Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161(2):217-222.
2. Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, Floris G. Lithium Maintenance Treatment of Depression and Mania in Bipolar I and Bipolar II Disorders. *Am J Psychiatry* 1998; 155(5):638-645.
3. Poolsup N, Li Wan Po A, de Oliveira IR. Systematic overview of lithium treatment in acute mania. *J Clin Pharm Ther* 2000; 25(2):139-56.
4. Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH, et al. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(10):1299-307.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Estudos pré-clínicos mostraram que o lítio altera o transporte do sódio nas células nervosas e musculares provocando uma alteração no metabolismo intraneural das catecolaminas, porém o mecanismo específico de ação do lítio no tratamento da mania é desconhecido.

Apesar de o lítio restabelecer o humor nos transtornos bipolares, o paciente tem reações emocionais normais e pode sentir ou não pequenas interferências com a capacidade física e mental.

Farmacocinética

Lítio apresenta absorção rápida e é completamente absorvido a partir do trato gastrointestinal, quando tomado na forma de sal. A absorção pode ser afetada pela formulação. As concentrações séricas máximas ocorrem entre 0,5 e 3 horas após a ingestão de comprimidos convencionais, cápsulas, ou líquidos, com as formulações de liberação modificada as concentrações de pico podem ocorrer entre 2 e 12 horas após a dose.

Lítio é distribuído por todo o corpo e a distribuição completa ocorre dentro de 6 a 10 horas. Maiores concentrações ocorrem nos ossos, glândula tireoide e porções do cérebro, quando comparadas aos níveis séricos. Lítio é principalmente excretado através da urina; apenas uma pequena quantidade pode ser detectada nas fezes, saliva e suor. O lítio não está ligado às proteínas plasmáticas.

O lítio atravessa a placenta e é distribuído para o leite materno. A meia-vida de eliminação em pacientes com função renal normal é cerca de 12 a 24 horas, mas aumenta com a diminuição da função renal; Meia-vida de até 36 horas tem sido relatada em pacientes idosos e meia-vida de 40 a 50 horas tem sido relatada na insuficiência renal.

Há uma variação interindividual ampla nas concentrações séricas obtidas após uma dada dose, e também naquela necessária para o efeito terapêutico. Concentrações também podem variar consideravelmente de acordo com o regime de dosagem (quer administrada em doses diárias únicas ou divididas), função renal, o regime alimentar do paciente, o estado de saúde do paciente, o tempo em que a amostra de sangue é colhida, e outros medicamentos, tais como sais de sódio ou diuréticos, bem como pela formulação e a biodisponibilidade. Além disso, há apenas uma estreita margem entre o agente terapêutico e a concentração sérica tóxica de lítio. Portanto, não só é a titulação individual de dosagem essencial para assegurar concentrações apropriadas constantes para o paciente de lítio, mas as condições sob as quais as amostras de sangue são tomadas para a monitorização devem ser cuidadosamente controladas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso deste medicamento é contraindicado em caso de:

- Hipersensibilidade ao carbonato de lítio e/ ou demais componentes da formulação;
- Não deve ser usado durante a gravidez e período de aleitamento;
- Não deve ser administrado em pacientes portadores de doenças renais e cardiovasculares, em indivíduos debilitados ou desidratados, em quadros de depleção de sódio, ou em indivíduos com uso de diuréticos, pois o risco de intoxicação se eleva nestes pacientes. Porém, se a critério médico o risco for menor do que os benefícios do seu uso, **BILYT** deve ser administrado com muita precaução, incluindo dosagens séricas frequentes e ajuste de doses abaixo das habituais. Em alguns casos indica-se a hospitalização do paciente.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Condutas Gerais e Específicas:

Testes laboratoriais são necessários antes de se iniciar a litioterapia, para certificar-se de um uso seguro e determinar os sistemas funcionais basais do organismo. Os tipos e quantidade de testes dependem da condição clínica do paciente. A toxicidade do lítio está relacionada com os seus níveis séricos e ocorre próximo às doses terapêuticas; assim, a dosagem dos níveis séricos é recomendável. A avaliação da função renal é essencial porque o lítio é eliminado pela urina e adicionalmente pode provocar alterações na função renal. A avaliação da função tireoidiana é importante uma vez que o hiper ou hipotireoidismo pode causar sintomas que se assemelham à mania ou à depressão e também porque o lítio pode causar anormalidades de funcionamento da tireoide.

Efeitos renais: A terapia crônica com o lítio pode determinar a diminuição da capacidade de concentração renal, acarretando *diabetes insipidus* nefrogênico, com poliúria e polidipsia. Estes pacientes devem ser monitorados com cuidado para evitar a desidratação e os riscos da intoxicação pelo lítio. Esta condição geralmente é revertida com a retirada do lítio.

Alterações na morfologia dos glomérulos, fibrose intersticial e atrofia dos néfrons são observadas durante a terapia crônica com o lítio. Estas alterações também são observadas em indivíduos bipolares que nunca foram expostos ao tratamento com o lítio. A relação entre função renal, alterações morfológicas e a associação destas com a litioterapia não está bem estabelecida. O que se sabe é que **BILYT**, quando em doses terapêuticas, não está associado a doenças renais terminais.

BILYT é excretado quase que exclusivamente através da urina com insignificante eliminação pelas fezes. A excreção renal do lítio é proporcional à sua concentração plasmática. A meia vida de eliminação do lítio é de aproximadamente 24 horas. **BILYT** diminui a reabsorção de sódio nos túbulos renais podendo levar à depleção do sódio. Portanto, é essencial que o paciente mantenha uma dieta normal, incluindo a ingestão de sal e adequada ingestão líquida (2-3 L/dia) pelo menos durante o período de estabilização do tratamento. A depleção do cloreto de sódio em uma dieta baixa em sal aumenta a toxicidade do lítio. Diminuição da tolerância ao lítio pode ser ocasionada por quadros infecciosos com temperatura elevada, sudorese prolongada ou diarreia e, caso ocorram, deve-se aumentar a ingestão de líquidos e sal. Uma interrupção temporária da litioterapia pode ser necessária.

Doenças da tireoide:

Doenças prévias na tireoide não necessariamente constituem uma contraindicação ao uso do lítio; em casos de hipotireoidismo, monitoração cuidadosa da função tireoidiana durante as fases de estabilização e de manutenção da litioterapia, permite a correção das alterações tireoidianas, quando ocorrerem. Se o hipotireoidismo ocorrer durante a fase de estabilização ou de manutenção, hormônios tireoideanos suplementares podem ser utilizados.

O lítio não provoca ou leva à dependência.

Síndrome de Brugada

Existem relatos de uma possível associação entre o tratamento com lítio e a Síndrome de Brugada. Síndrome de Brugada é um distúrbio caracterizado por alteração eletrocardiográfica e risco de morte súbita. Lítio geralmente deve ser evitado em pacientes portadores ou com suspeita de Síndrome de Brugada. A avaliação clínica cardiológica é recomendada em pacientes que apresentam fatores de risco, como, por exemplo, síncope, histórico familiar de Síndrome de Brugada ou de morte de súbita inexplicada antes de 45 anos de idade, ou relato de síncope ou palpitações após o início do tratamento com lítio.

Populações especiais:

Lítio não deve ser administrado em casos de insuficiência renal grave ou doença cardiovascular, debilitação significativa, desidratação, depleção de sódio, e para os pacientes em uso de diuréticos ou inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), uma vez que o risco de toxicidade do lítio é muito alto nestes pacientes.

Uso durante a gestação

Dados pré-clínicos: Há relatos do lítio ter causado efeitos adversos na fase de nidacão embrionária em ratos, viabilidade embrionária em camundongos e no metabolismo *in vitro* dos testículos de ratos e espermatozoides humanos. Estudos em ratos, coelhos e macacos comprovam o efeito teratogênico do lítio.

Dados clínicos: O lítio pode causar má formação fetal quando administrado a mulheres grávidas. Dados sugerem um aumento no número de anomalias cardíacas, entre outras, ao nascimento, causadas pelo lítio, especialmente a *anomalia de Ebstein*. Se a mulher engravidar durante o tratamento com o lítio, ela deve estar ciente dos potenciais riscos para o feto. A litioterapia deve ser retirada durante o primeiro trimestre de gravidez, se possível, a menos que isso determine um sério dano para a mulher.

Categoria de risco na gravidez: categoria D.

O fármaco demonstrou evidências positivas de risco fetal humano, no entanto os benefícios potenciais para a mulher podem, eventualmente, justificar o risco, como por exemplo, em casos de doenças graves ou que ameaçam a vida, e para as quais não existam outras drogas mais seguras.

Uso durante o aleitamento

Uma vez que o lítio é excretado no leite, também não é aconselhável a amamentação natural.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Uso em idosos: os pacientes geriátricos geralmente requerem doses mais baixas de lítio e um acompanhamento mais frequente do que os adultos mais jovens porque a taxa de depuração renal e volume de distribuição são reduzidos. O lítio é mais tóxico para o sistema nervoso central (SNC) de pessoas idosas e estas são, possivelmente, mais propensas a desenvolver bócio lítio-induzido e hipotireoidismo clínico. Sede excessiva e poliúria como efeitos colaterais precoces da terapia de lítio podem ser mais frequentes nos idosos.

Uso em crianças: a eficácia e segurança do carbonato de lítio em crianças abaixo de 12 anos não foram estabelecidas e o seu uso não é recomendado.

O lítio pode interferir na capacidade mental e / ou física. Os pacientes devem ser advertidos sobre as atividades que exigem vigilância (por exemplo, veículos ou máquinas).

Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

À semelhança de outros fármacos utilizados para esta especialidade, **BILYT** pode sofrer interação adversa com outros medicamentos em alguns pacientes.

Haloperidol: A síndrome encefalopática é uma síndrome cerebral caracterizada por cansaço, letargia, febre, tremores, confusão mental, sintomas extrapiramidais, leucocitose, elevação de enzimas séricas seguida de danos cerebrais irreversíveis, e pode ocorrer em alguns pacientes que utilizam haloperidol em associação com o lítio. Existe uma possível relação causal entre estes eventos e a administração concomitante de lítio e neurolépticos. Estes pacientes devem ser monitorados e evidências de toxicidade neurológica devem levar à interrupção do tratamento assim que esses sinais forem identificados.

A possibilidade de interações adversas semelhantes é relatada com outros medicamentos neurolépticos.

Carbamazepina: a administração concomitante de carbamazepina e lítio podem aumentar o risco de efeitos neurotóxicos.

Bloqueadores de canal de cálcio: o uso concomitante de agentes bloqueadores de canais de cálcio com lítio pode aumentar o risco de neurotoxicidade na forma de ataxia, tremores, náuseas, vômitos, diarreia e / ou zumbido.

Metronidazol: o uso concomitante de metronidazol com lítio pode provocar toxicidade do lítio, devido à depuração renal reduzida. Estes pacientes devem ser monitorados.

Fluoxetina: o uso concomitante de fluoxetina com lítio pode aumentar ou diminuir as concentrações séricas de lítio. Estes pacientes devem ser monitorados.

Bloqueadores neuromusculares: **BILYT** pode prolongar os efeitos de bloqueadores neuromusculares e devem ser administrados cuidadosamente a pacientes em uso de lítio.

Anti-inflamatórios não hormonais: Os níveis de lítio devem ser cuidadosamente monitorizados quando pacientes iniciarem ou interromperem o uso de AINEs. A indometacina e piroxicam podem levar a um aumento significativo dos níveis plasmáticos do lítio. Em alguns casos a toxicidade do lítio pode estar relacionada a este tipo de interação. Existe também evidência de que outros anti-inflamatórios não hormonais, incluindo os inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX2), tenham o mesmo efeito.

Outros: Cuidados devem ser tomados quando da associação do lítio com fenilbutazona, diuréticos como hidroclorotiazida, ou inibidores da ECA, pois a perda de sódio pode diminuir a depuração renal do lítio, aumentando a sua concentração plasmática a níveis tóxicos. Quando houver estas associações, as doses de lítio devem ser diminuídas e seus níveis séricos determinados com maior frequência.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Desde que observados os devidos cuidados de conservação o prazo de validade de **BILYT** é de 30 meses, contados a partir da data de fabricação impressa em sua embalagem externa.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original

O medicamento **BILYT** se apresenta na forma de comprimido de coloração branca a levemente amarelada, circular, biconvexo e liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Mania Aguda: as doses devem ser ajustadas individualmente de acordo com os níveis séricos e resposta clínica. No tratamento agudo da mania recomenda-se litemias entre 0,8 e 1,4 mEq/L. Estes níveis podem ser atingidos com doses de 600 mg (dois comprimidos de 300 mg) a cada 8 horas. A dose única não é recomendada no início do tratamento ou quando são necessárias doses superiores a 1800 mg. Litemias devem ser determinadas 2 vezes por semana na fase aguda do tratamento e até que o quadro clínico do paciente esteja estabilizado.

Fase de Manutenção: para a fase de manutenção os níveis séricos do lítio podem ser reduzidos para uma faixa de 0,6 a 1,2 mEq/L, o que equivale geralmente a doses entre 900 mg e 1.350 mg. Recomenda-se a dose de 300 mg três a quatro vezes por dia (totalizando 900 a 1.200 mg). Em alguns casos deve-se aumentar a dose para 1.350 mg/dia.

Pacientes sensíveis ao lítio podem exibir sinais de toxicidade em concentrações entre 1,0 e 1,5 mEq/L. Pacientes idosos geralmente respondem bem a doses mais baixas e podem apresentar toxicidade em doses geralmente toleradas por outros pacientes.

As amostras de sangue devem ser colhidas de 8 a 12 horas após a última tomada e antes da seguinte.

Potencializador de Antidepressivos em Episódio Depressivo Unipolar: as doses devem ser ajustadas individualmente de acordo com os níveis séricos e resposta clínica. Recomenda-se litemias entre 0,5 a 1,0 mEq/L, o que equivale a doses aproximadas de 600-900 mg de **BILYT** (em duas a três tomadas diárias).

Descontinuidade de BILYT

Deve-se retirar a medicação lentamente para evitar recaídas (síndrome da retirada). O período de retirada deve ser ao redor de 3 meses e nunca inferior a 1 mês. Diminuir em média 25% da dose por semana.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A ocorrência e a gravidade de reações adversas estão diretamente relacionadas às concentrações séricas de lítio e com a resposta individual do paciente. Geralmente ocorrem com mais frequência e com maior gravidade em concentrações mais elevadas. Níveis séricos acima de 1,5 mEq/L representam maiores riscos de toxicidade, embora pacientes sensíveis possam apresentar estes quadros com litemia inferior a 1,5 mEq/L.

Quadros de intoxicação leve ocorrem na faixa de 1,5 a 2,5 mEq/L com sinais de náuseas, tremores finos e diarreia; intoxicação de leve a moderada ocorre na faixa de 2,5 a 3,5 mEq/L, com anorexia, vômito, diarreia, reação distônica, sedação excessiva, ataxia, polidipsia e poliúria; finalmente, intoxicação severa a moderada ocorre na faixa de 3 a 4 mEq/L e pode levar a coma e morte.

Tremor fino das mãos, poliúria e sede podem ocorrer durante a terapia inicial da fase maníaca aguda e podem persistir durante todo o tratamento. Náuseas e desconforto geral também podem aparecer durante os primeiros dias de administração de lítio. Os efeitos secundários geralmente desaparecem com a continuação do tratamento ou com a redução temporária ou suspensão da dose. Se forem persistentes, a suspensão da terapia com lítio pode ser necessária. Diarreia, vômitos, sonolência, fraqueza muscular e falta de coordenação podem ser os primeiros sinais de intoxicação de lítio, e podem ocorrer em concentrações de lítio abaixo de 2,0 mEq/L. Em concentrações mais elevadas podem ocorrer vertigem, ataxia, visão turva, zumbido e aumento do débito urinário. Concentrações séricas de lítio acima de 3,0 mEq/L podem produzir um quadro clínico complexo, envolvendo múltiplos órgãos e sistemas. Durante a fase aguda de tratamento as concentrações séricas de lítio não devem ultrapassar 2,0 mEq/L.

As principais reações adversas ao tratamento com carbonato de lítio, agrupadas de acordo com a frequência de ocorrência e sistema acometido, são:

Reações comuns (>1/100 e < 1/10)

Musculoesquelético: tremor involuntário dos membros.

Equilíbrio hídrico: polidipsia.

Metabólico: hipotireoidismo; bócio.

Geniturinário: poliúria; incontinência urinária.

Gastrointestinal: diarreia; náusea.

Reações infrequentes (>1/1.000 e < 1/100)

Cardiovascular: palpitações.

Metabólico: ganho de peso.

Pele: acne; rash cutâneo.

Respiratório: dispneia.

Gastrointestinal: sensação de distensão abdominal.

Sistema nervoso: pré-síncope.

Sangue: leucocitose.

Reações raras (>1/10.000 e < 1/1.000)

Musculoesquelético: dores nos dedos e nos pés, dores nas articulações.

Sistema nervoso: depressão; euforia; fadiga; pseudotumor cerebral (aumento da pressão intracraniana e papiledema); neuropatia periférica.

biolab

FARMACÊUTICA

Cardiovascular: prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma.

Pele: alopecia; xerodermia, palidez e frio nas extremidades (semelhante ao fenômeno de Raynaud).

Equilíbrio hídrico: retenção de fluidos.

Outros: rouquidão, gosto metálico, alteração do paladar (disgeusia).



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

10. SUPERDOSE

Níveis tóxicos do lítio (1,5 mEq/L) estão próximos a níveis terapêuticos (0,6-1,2 mEq/L). Os pacientes e seus familiares devem estar atentos a sintomas precoces de intoxicação, interrompendo o uso da droga e informando o médico imediatamente. (Ver item 9. Reações Adversas).

Não há antídoto específico para o lítio. Sintomas precoces de intoxicação podem ser tratados com a interrupção do tratamento e sua reintrodução 24 a 48 horas depois com diminuição da dose.

Nos casos mais graves, o tratamento tem como objetivo depurar o organismo do íon, como lavagem gástrica, correção do balanço hidroeletrólítico e regulação da função renal. Ureia, manitol e aminofilina aumentam a excreção do lítio. A diálise é provavelmente o meio mais eficaz de remover-se o íon do organismo e deverá ser levado em conta no caso de superdosagem. A hemodiálise pode ser realizada em pacientes graves. Profilaxia de quadros infecciosos, medidas de suporte e suporte ventilatório são essenciais.

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

DIZERES LEGAIS

Registro MS 1.0974.0309

Farm. Resp.: Dr. Dante Alario Jr. - CRF-SP nº 5143

Fabricado por

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Rua Solange Aparecida Montan 49

Jandira SP 06610-015

CNPJ 49.475.833/0014-12

Indústria Brasileira

Registrado por

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Av. Paulo Ayres, 280 - Taboão da Serra - SP

CEP 06767-220 - CNPJ 49.475.833/0001-06

Indústria Brasileira

SAC 0800 724 6522

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



Histórico de alterações do texto de bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera a bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|------------------|---|--|------------------|--|-------------------|--|-------------------|-------------------------------|
| Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VP S) | Apresentações relacionadas |
| 31/01/2023 | -- | 10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 06/09/2021 | 3514499218 | 10507 - SIMILAR - Modificação Pós-Registro - CLONE | 09/01/2023 | VP/VPS: COMPOSIÇÃO VPS: 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO | VP/VPS | 300 mg X 60 e 600 comprimidos |
| 26/09/2022 | 4742598/22-9 | 10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | n/a | n/a | n/a | n/a | Apresentações | VP/VPS | 300 mg X 60 e 600 comprimidos |
| 02/06/2021 | 2210406/21-8 | 10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de texto de bula - RDC 60/12 | n/a | n/a | n/a | n/a | Versão inicial | VP/VPS | 300 mg x 50 comprimidos |



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 | 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 | BUPRIVACAINA 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 | CIMEO | 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, consisting of a stylized, cursive script.



Detalhe do Produto: CEFALEXINA

| | | | | | |
|---------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|--------------------|---------------------------|----------------|
| Nome da Empresa Detentora do Registro | LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A | CNPJ | 17.159.229/0001-76 | Autorização | 1.00.370-7 |
| Processo | 25351.020858/0122 | Categoria Regulatória | Genérico | Data do registro | 19/08/2002 |
| Nome Comercial | CEFALEXINA | Registro | 103700382 | Vencimento do registro | 08/2027 |
| Princípio Ativo | CEFALEXINA | | | Medicamento de referência | KEFLEX |
| Classe Terapêutica | CEFALOSPORINAS | | | ATC | CEFALOSPORINAS |
| Parecer Público | | | | Bulário Eletrônico | Acesse aqui |
| Rotulagem | | | | | |

| Nº | Apresentação | Registro | Forma Farmacêutica | Data de Publicação | Validade |
|----|---|---------------|--------------------|--------------------|----------|
| 1 | 500 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 8 ATIVA | 1037003820011 | COMPRIMIDO SIMPLES | 19/08/2002 | 24 meses |
| 2 | 500 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 40 ATIVA | 1037003820021 | COMPRIMIDO SIMPLES | 19/08/2002 | 24 meses |
| 3 | 500 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 400 ATIVA | 1037003820038 | COMPRIMIDO SIMPLES | 19/08/2002 | 24 meses |
| 4 | 500 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 80 ATIVA | 1037003820046 | COMPRIMIDO SIMPLES | 19/08/2002 | 24 meses |
| 5 | 500 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 200 ATIVA | 1037003820054 | COMPRIMIDO SIMPLES | 19/08/2002 | 24 meses |
| 6 | 500 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 500 ATIVA | 1037003820062 | COMPRIMIDO SIMPLES | 19/08/2002 | 24 meses |
| 7 | 500 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 10 ATIVA | 1037003820070 | COMPRIMIDO SIMPLES | 19/08/2002 | 24 meses |



cefalexina
Comprimido 500mg

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



MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE



cefalexina

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Comprimido 500mg

Embalagens contendo 8, 10, 40 e 500 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

cefalexina monoidratada (equivalente a 500mg de cefalexina).....526mg

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

Excipientes: água para injetáveis, amido, corante amarelo crepúsculo, estearato de magnésio, croscarmelose sódica e crospovidona.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A cefalexina é indicada para o tratamento das infecções listadas abaixo, quando causadas por cepas sensíveis dos seguintes microrganismos:

Sinusites bacterianas causadas por estreptococos, *S. pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* (somente os sensíveis à meticilina).

Infecções do trato respiratório causadas por *S. pneumoniae* e *S. pyogenes* (a penicilina é o antibiótico de escolha no tratamento e prevenção de infecções estreptocócicas, incluindo a profilaxia da febre reumática. A cefalexina é geralmente eficaz na erradicação de estreptococos da nasofaringe; contudo, dados substanciais estabelecendo a eficácia da cefalexina na prevenção tanto da febre reumática como da endocardite bacteriana não estão disponíveis até o momento).

Otite média causada por *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, outros estafilococos e estreptococos.

Infecções da pele e tecidos moles causadas por estafilococos e/ou estreptococos sensíveis à cefalexina.

Infecções ósseas causadas por estafilococos e/ou *P. mirabilis*.

Infecções do trato geniturinário incluindo prostatite aguda, causadas por *E. coli*, *P. mirabilis* e *Klebsiella pneumoniae*.

Infecções dentárias causadas por estafilococos e/ou estreptococos sensíveis à cefalexina.

Nota: Deverão ser realizados testes de sensibilidade à cefalexina e culturas apropriadas do microrganismo causador. Estudos da função renal devem ser efetuados quando indicado pelo médico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Infecções do Trato Respiratório Superior: Nos estudos clínicos, mais de 400 pacientes foram tratados com cefalexina para tonsilite, faringite ou escarlatina causadas pelo estreptococo beta-hemolítico grupo A. A dose habitual variou de 20 a 30mg/kg/dia por 10 dias. Uma resposta satisfatória, indicada como uma remissão clínica dos sintomas e culturas negativas no período de acompanhamento atingiu 94% dos pacientes.

McLinn¹³ avaliou a segurança e eficácia da cefalexina administrada duas a quatro vezes ao dia no tratamento de pacientes com faringite estreptocócica. A idade dos pacientes variou de menos de 1 ano até 20 anos. Uma resposta sintomática satisfatória ao tratamento (melhora significativa ou desaparecimento dos sinais e sintomas com nenhuma recidiva durante os 7 dias após o período de pós-tratamento) foi observada em 92 dos 97 pacientes tratados duas vezes ao dia (95%) e em 85 dos 89 pacientes tratados quatro vezes ao dia (96%). O autor concluiu que no tratamento da faringite estreptocócica, a cefalexina administrada duas vezes ao dia pareceu ser tão eficaz quanto a administrada quatro vezes ao dia, desde que as doses totais diárias fossem equivalentes e o tratamento continuado por 10 dias.

Browning¹ comparou a eficácia da cefalexina, 500mg administrada duas vezes ao dia com 1g administrada duas vezes ao dia, em pacientes com infecções do trato respiratório superior, principalmente tonsilite, faringite, sinusite e otite média; do trato respiratório inferior, primeiramente com bronquite aguda e exacerbações agudas da bronquite crônica. Oito por cento de todos os pacientes ou mais foram tratados com êxito ou apresentaram melhora considerável após 6 dias de tratamento com a cefalexina. Não houve diferença de eficácia entre as duas escalas de dose.

Marks e Garrett¹¹ relataram uma taxa de sucesso de 88% em otite média. Disney³ revisou a literatura da cefalexina no tratamento da otite média. As doses eficazes foram de 50 a 100mg/kg/dia, exceto para o *Haemophilus influenzae*, na qual houve uma taxa de falhas de 50%.

McLinn et al¹² estudaram a cefalexina no tratamento de otite média em 97 crianças. A cefalexina foi administrada a uma dose de 100mg/kg/dia dividida em quatro vezes ao dia por 10 a 12 dias. Foi notado um êxito do resultado clínico e bacteriológico em 90/97 (93%) das crianças no primeiro período de acompanhamento (48 horas).

Infecções do trato respiratório inferior: Durante os estudos clínicos, 785 pacientes avaliáveis foram tratados com cefalexina para infecções do trato respiratório inferior. Trezentos e vinte e um desses pacientes foram diagnosticados com bronquite aguda ou com exacerbações agudas da bronquite crônica. As doses mais frequentemente usadas foram de 25 a 50mg/kg/dia para crianças e de 1 a 2 gramas diários para adultos. O período habitual de tratamento foi de 1 semana. O *Streptococcus pneumoniae* foi o patógeno mais comum, seguido pelo *Haemophilus influenzae* como o segundo mais comum. Foi relatada uma resposta clínica satisfatória em 716 dos 785 pacientes (91%). Foi registrada uma resposta clínica satisfatória em 89% do subgrupo de bronquite.

Fass et al⁵ revisaram o experimento com cefalexina no tratamento da pneumonia nos pacientes adultos. Os resultados nos casos de pneumonia em crianças foram relatados por Rosenthal et al¹⁵. Dois estudos adicionais publicados relataram o uso de cefalexina em pacientes com exacerbações purulentas de bronquite crônica. A dose habitual foi de 2g/dia por 10 dias e, em alguns casos, de 4g/dia por 5 dias.



Infecções da pele e tecidos moles: A cefalexina foi eficaz no tratamento de infecções da pele e de tecidos moles, assim como nas infecções traumáticas e do pós-operatório. Nos estudos clínicos, a cura bacteriológica foi notada em 93% dos pacientes tratados com infecções da pele e de estruturas da pele causadas por *Staphylococcus aureus*. As condições tratadas incluíram infecções de feridas, furúnculos, impetigo, pioderma, úlcera da pele, abscesso subcutâneo, celulite e linfadenite.

DiMattia et al¹² relataram resultados de um estudo multicêntrico, comparando a eficácia da cefalexina em regimes de dose de duas vezes ao dia vs. quatro vezes ao dia no tratamento de 154 pacientes com infecções dermatológicas. A idade da população variou de 1 mês a 70 anos. A dose total para o adulto foi de 1g/dia e a dose pediátrica foi de 20 a 30mg/kg/dia. Ambas as escalas de dose exibiram uma eficácia maior que 97%.

Browning¹ comparou doses de 1g com 2g de cefalexina administradas como 500mg ou 1g duas vezes ao dia no tratamento de infecções da pele e de estruturas da pele. Uma resposta satisfatória foi vista em 99%.

Infecções do trato urinário: Cento e oitenta e quatro pacientes foram admitidos em um estudo multi-institucional, paralelo, duplo-cego comparando cefalexina 250mg administrada quatro vezes ao dia com cefalexina 500mg administrada duas vezes ao dia em pacientes com infecções agudas do trato urinário inferior. Uma resposta sintomática satisfatória, definida como o desaparecimento ou melhora dos sinais e sintomas da infecção com nenhuma reincidência em 5 a 9 dias após o tratamento, foi vista em 92% dos pacientes na escala de administração duas vezes ao dia e em 90% dos pacientes na escala de administração quatro vezes ao dia. A cura bacteriológica foi atingida em 93% dos pacientes da escala de administração duas vezes ao dia e em 91% dos pacientes da escala de administração quatro vezes ao dia.

Fennell et al⁶ avaliaram a eficácia da cefalexina no tratamento de bacteriúria em 93 crianças. A cefalexina foi administrada como uma dose oral de 12,5mg/kg quatro vezes ao dia por 2 semanas, seguida da mesma dose administrada duas vezes ao dia por 4 semanas. O tratamento com cefalexina erradicou os organismos sensíveis em 97% dos casos sem relação de reincidência, anomalia estrutural ou estado da função renal.

Weinstein¹⁹ revisou vários estudos da cefalexina no tratamento de infecções do trato urinário. Mais de 90% dos indivíduos com cistite, pielonefrite aguda (não sendo necessária a hospitalização) e infecções agudas do trato urinário não diferenciada responderam satisfatoriamente ao tratamento com cefalexina. O autor notou que concentrações significantes na urina são obtidas sempre após a administração de doses relativamente baixas. Aproximadamente 800mcg de cefalexina por mL de urina estão presentes por 2 horas após a administração de uma dose de 250mg, e 50mcg/mL estão presentes após 8 horas. Com uma dose de 500mg, a urina contém quase 2200mcg/mL em 2 horas e, após 8 horas, as concentrações são de 400 a 500mcg/mL. Ele notou que a eficácia da cefalexina contra os patógenos comuns do trato urinário foi bem estabelecida. O atributo de concentração na urina da cefalexina permite a obtenção de concentrações urinárias além de um excesso daqueles que necessitam inibir os microrganismos que poderiam ser considerados resistentes se eles fossem responsáveis por infecções em outros locais.

Levinson et al¹⁰ observaram 23 pacientes que receberam uma dose de 500mg de cefalexina administrada quatro vezes ao dia por períodos de 2 a 3 semanas. A maioria dos pacientes teve evidências de anomalias estruturais ou infecções crônicas do trato urinário. Todos os 23 pacientes tornaram-se abacteriúricos dentro de 72 horas após o início do tratamento e 10 pacientes (43%) permaneceram abacteriúricos por 2 ou mais meses após a descontinuação do tratamento. Fairley⁴

relatou êxito no tratamento de 82% das infecções recorrentes do trato urinário em mulheres. A dose foi de 2g/dia de cefalexina administrada por 1 a 2 semanas.

Infecções ósseas: Os resultados de um ensaio quantitativo de cefalexina presente no osso alveolar mandibular foram relatados por Shuford¹⁶. Dezesesseis pacientes receberam doses múltiplas de cefalexina (500mg a cada 6 horas por no mínimo 48 horas) e amostras foram obtidas para o ensaio aproximadamente 1 hora após a última dose. Concentrações mensuráveis no osso alveolar variaram de 0,77 a 9,3mcg/g, com uma média de 2,8mcg/g.

Cinquenta espécimes de fluido articular foram obtidos de 16 crianças com artrite séptica. Após a administração de uma dose de 25mg/kg de cefalexina, amostras simultâneas do soro e do fluido articular foram obtidas com concentrações médias de 17,1/11,3mcg/mL em 2 horas, 3,1/6,2mcg/mL em 4 horas e 0,7/1,8mcg/mL em 6 horas.

Jalava et al⁷ administraram cefalexina, 1g por via oral a cada 6 horas em 13 pacientes com artrite reumatoide e efusões crônicas do joelho sem artrite bacteriana. As concentrações encontradas no líquido sinovial (3,8 a 15,5mcg/mL), sinóvia (1,6 a 5,6mcg/g), cartilagem (3,0 a 5,3mcg/g) e osso (1,3 a 3,1mcg/g), após uma dose oral, foram altas o bastante para ter um efeito terapêutico na artrite bacteriana devido aos organismos sensíveis à cefalexina.

Não é possível a correlação direta dos níveis ósseos e dos resultados clínicos. Entretanto, os estudos clínicos demonstraram a eficácia da cefalexina no tratamento da osteomielite quando causada por organismos sensíveis.

Tetzlaff et al¹⁸ avaliaram o uso da cefalexina após 5 a 9 dias do tratamento com antibiótico parenteral em pacientes pediátricos com osteomielite e artrite supurativa. A cefalexina foi eficaz e bem tolerada por pacientes que receberam a droga em doses de 100 a 150mg/kg/dia por 3 semanas a 14 meses.

Hughes et al⁹ relataram a eficácia da cefalexina no tratamento da osteomielite crônica em 14 pacientes. Muitos dos pacientes no estudo apresentavam-se com infecções que estavam presentes por, no mínimo, 1 ano; um paciente apresentava uma infecção por 15 anos. A dose de cefalexina foi de 1g administrada quatro vezes ao dia, seguida por 500mg administrada quatro vezes ao dia por um total de 6 semanas. O período de acompanhamento variou de 2 a 5 anos com uma média de 3,75 anos.

Infecções dentárias: Testes qualitativos in vitro indicam que a cefalexina tem atividade contra vários organismos isolados da cavidade oral, incluindo *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Actinomyces* e estreptococo alfa.

Johnson e Foord⁸ relataram a respeito de 19 pacientes com infecções dentárias que receberam cefalexina, 1 ou 2g por 7 dias. As respostas satisfatórias foram relatadas em 89% dos pacientes.

Stratford¹⁷ relatou a respeito de pacientes tratados de várias infecções, incluindo três com abscessos apicais da raiz. Os organismos infectantes foram *Streptococcus mitis*, *Staphylococcus aureus* e estreptococo beta-hemolítico (grupo C ou G). A dose de cefalexina foi de 4g/dia por 5 dias. As infecções melhoraram em cada instância.

Os resultados de um ensaio quantitativo da cefalexina presente no osso alveolar mandibular e no sangue foram relatados por Shuford¹⁶. O estudo consistiu de 16 pacientes submetidos a extrações selecionadas e a alveoloplastia para o tratamento das condições dentárias. Todos os pacientes receberam cefalexina, 500mg a cada 6 horas por no mínimo 48 horas antes da obtenção das amostras para o teste. Os níveis médios no sangue e no osso foram de 4,67mcg/mL (variação de 1,1 a 12,6mcg/mL) e 2,8mcg/g (variação de 0,77 a 9,3mcg/g), respectivamente. O autor notou que a média das concentrações de cefalexina no sangue e no osso excedeu aos valores de concentração mínima inibitória para os organismos comumente encontrados nas infecções dentárias e bacteremias.



Nord¹⁴ demonstrou a presença de cefalexina sob os dentes no osso da mandíbula após a administração oral. Seis pacientes sem infecção na maxila receberam 500mg de cefalexina após 12 horas de jejum. O pico dos níveis ósseos foi obtido após cerca de 2 horas e variou de 2,5 a 3,5mcg/mL.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Browning AK. The efficacy of twice daily cephalexin. *Pharmatherapeutica* 1981;2:559-564.
2. DiMattia AF, Sexton MJ, Smialowicz CR, Knapp WH Jr. Efficacy of two dosage schedules of cephalexin in dermatologic infections. *J Fam Pract* 1981;12:649-652.
3. Disney FA. Cephalexin in the treatment of upper respiratory tract infections. *Postgrad Med J* 1983;59(suppl 5):28.
4. Fairley KF. Cephalexin in recurrent urinary tract infection. *Postgrad Med J* 1970;46(suppl):24.
5. Fass RJ, Perkins RL, Saslaw S, et al. Cephalexin--A new oral cephalosporin: Clinical evaluation in sixty-three patients. *Am J Med Sci* 1970;259:187.
6. Fennell RS III, Walker RD, Garin EH, Richard GA. Cephalexin in the management of bacteriuria: results in the treatment of 93 children. *Clin Pediatr* 1975;14:934-938.
7. Jalava S, Saarimaa H, Elfving R. Cephalexin levels in serum, synovial fluid and joint tissues after oral administration. *Scand J Rheumatol* 1977;6:250.
8. Johnson SE, Foord RD. Cephalexin dosage in general practice assessed by double-blind trial. *Curr Med Res Opin* 1972;1:37.
9. Hughes SPF, Nixon J, Dash CV. Cephalexin in chronic osteomyelitis. *J R Coll Surg Edinb* 1981;26:335-339.
10. Levison ME, Johnson WD, Thornhill TS, Kaye D. Clinical and *in vitro* evaluation of cephalexin. *JAMA* 1969;209:1331.
11. Marks JH, Garrett RT. Cephalexin in general practice. *Postgrad Med J* 1970;46(suppl):113.
12. McLinn SE, Daly JF, Jones JE. Cephalexin monohydrate suspension: Treatment of otitis media. *JAMA* 1975;234(2)171-173.
13. McLinn SE. Comparison of two dosage schedules in the treatment of streptococcal pharyngitis. *J Int Med Res* 1983;11:145-148.
14. Nord CE. Distribution of cephalexin in the mandible. *Cephalosporins: Dimensions and Future*, Excerpta Medica, 1974:85-89.
15. Rosenthal IM, Metzger WA, Laxminarayana MS, et al. Treatment of pneumonia in childhood with cephalexin. *Postgrad Med J* 1971;47(suppl):51.
16. Shuford GM. Concentrations of cephalexin in mandibular alveolar bone, blood and oral fluids. *J Am Dent Assoc* 1979;99:47.
17. Stratford BC. Clinical experience with cephalexin. *Med J Aust* 1970;2:73-77.
18. Tetzlaff TR, McCracken GH Jr, Thomas ML. Oral antibiotic therapy for skeletal infections of children. *J Pediatr* 1978;92:485.
19. Weinstein AJ. Cephalexin in the therapy of infections of the urinary tract. *Postgrad Med J* 1983;59:40-42.
20. T.M Speight, R.N Brogden, G.S Avery. Cephalexin: a review of its antibacterial, pharmacological and therapeutic properties. *Drugs* 3.1972;9:78.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A cefalexina é um antibiótico semissintético do grupo das cefalosporinas para administração oral. É o ácido 7-(D-amino-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico monoidratado. Sua fórmula molecular é $C_{16}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$, com peso molecular de 365,4. Possui o núcleo dos demais

antibióticos cefalosporínicos. O composto é um zwitterion, isto é, a molécula contém agrupamentos ácido e básico. O ponto isoelétrico da cefalexina em água é de aproximadamente 4,5 a 5. A forma cristalina da cefalexina é de monoidrato. É um pó cristalino branco, com sabor amargo. A solubilidade em água é baixa à temperatura ambiente; 1 ou 2mg/mL podem ser dissolvidos rapidamente; porém, concentrações mais altas são obtidas com dificuldade. As cefalosporinas diferem das penicilinas na estrutura do sistema bicíclico de anéis. A cefalexina tem um radical D-fenilglicílico como substituinte na posição 7-amino e um radical metil na posição 3.

Propriedades Farmacocinéticas: A cefalexina é ácido estável, podendo ser administrada sem considerar as refeições. É rapidamente absorvida após administração oral. Após doses de 250mg, 500mg e 1g, níveis sanguíneos máximos médios de aproximadamente 9, 18 e 32mcg/mL, respectivamente, foram obtidos em uma hora. Níveis mensuráveis estavam presentes por 6 horas após a administração. A cefalexina é excretada na urina por filtração glomerular e secreção tubular. Os estudos demonstraram que mais de 90% da droga foi excretada inalterada na urina dentro de 8 horas. As concentrações máximas na urina durante este período foram de aproximadamente 1.000mcg, 2.200mcg e 5.000mcg/mL, após doses de 250mg, 500mg e 1g, respectivamente.

Propriedades Farmacodinâmicas: Testes in vitro demonstram que as cefalosporinas são bactericidas porque inibem a síntese da parede celular. A cefalexina mostrou ser ativa tanto in vitro como em infecções clínicas contra a maioria dos seguintes microrganismos, conforme relacionadas no item **INDICAÇÕES**;

Aeróbios gram-positivos: *Streptococos* beta-hemolítico; *Estafilococos* (incluindo cepas coagulase positivas, coagulase negativas e produtoras de penicilinase); *Streptococcus pneumoniae* (cepas sensíveis à penicilina).

Aeróbios gram-negativos: *Escherichia coli*; *Haemophilus influenzae*; *Klebsiella spp.*; *Moraxella catarrhalis*; *Proteus mirabilis*.

Nota: Os estafilococos meticilino-resistentes e a maioria das cepas de enterococos são resistentes à cefalexina. Não é ativa contra a maioria das cepas de *Enterobacter spp.*, *Morganella morganii* e *Proteus vulgaris*. A cefalexina não tem atividade contra as espécies de *Pseudomonas spp.* ou *Acinetobacter calcoaceticus*. Os *Streptococcus pneumoniae* penicilino-resistentes apresentam usualmente resistência cruzada aos antibióticos betalactâmicos.

Testes de Sensibilidade - Técnicas de Difusão: Os métodos quantitativos que requerem medidas de diâmetro de halos de inibição fornecem estimativas reproduzíveis da sensibilidade da bactéria às substâncias antimicrobianas. Um desses métodos padronizados, que foi recomendado para uso, com discos de papel para testar a sensibilidade dos microrganismos à cefalexina, utiliza discos com 30mcg de cefalotina. A interpretação do método correlaciona os diâmetros dos halos de inibição obtidos com os discos com a concentração inibitória mínima (CIM) para cefalexina. Os relatórios de laboratório, dando resultados do teste de sensibilidade com disco único padrão, com um disco de cefalotina de 30mcg devem ser interpretados de acordo com os seguintes critérios:

| Diâmetro do halo (mm) | Interpretação |
|-----------------------|-------------------|
| ≥18 | (S) Sensível |
| 15 – 17 | (I) Intermediário |
| ≤14 | (R) Resistente |

Um resultado "sensível" significa que o patógeno pode ser inibido pelas concentrações da substância antimicrobiana geralmente alcançáveis no sangue. Um resultado "intermediário" indica que o resultado deve ser considerado equivocado e, se o microrganismo não apresentar sensibilidade a outras drogas clinicamente alternativas, o teste deve ser então repetido. Esta classificação sugere uma possível indicação clínica nos locais do organismo onde a droga se concentra fisiologicamente ou em situações onde altas doses da droga podem ser usadas. Esta classificação também abrange uma zona tampão que previne contra fatores técnicos que possam causar discrepâncias maiores na interpretação. Um resultado "resistente" indica que as concentrações alcançáveis da substância antimicrobiana no sangue são insuficientes para serem inibitórias e que outra terapia deverá ser escolhida.

As medidas de CIM e das concentrações alcançáveis das substâncias antimicrobianas podem ser úteis para orientar a terapia em algumas infecções (ver **Propriedades Farmacocinéticas** – informações sobre as concentrações alcançáveis nos locais da infecção e propriedades farmacocinéticas desta droga antimicrobiana).

Os métodos padronizados requerem o uso de microrganismos controlados em laboratório. O disco de cefalotina de 30mcg deve dar os seguintes halos de inibição quando testados com estas cepas de controle para testes de laboratório:

| Microrganismo | Diâmetro do halo (mm) |
|-----------------------------|-----------------------|
| <i>E. coli</i> ATCC 25922 | 15-21 |
| <i>S. aureus</i> ATCC 25923 | 29-37 |

Técnicas de Diluição: Os métodos quantitativos usados para determinar os valores de CIM fornecem estimativas reproduzíveis da sensibilidade da bactéria às substâncias antimicrobianas. Um desses métodos padronizados utiliza a diluição em caldo, ágar, microdiluição ou equivalente com cefalotina. Os resultados da CIM devem ser interpretados de acordo com os seguintes critérios:

| CIM (mcg/mL) | Interpretação |
|--------------|-------------------|
| ≤ 8 | (S) Sensível |
| 16 | (I) Intermediário |
| ≥ 32 | (R) Resistente |

A interpretação deve ser como a estabelecida acima para resultados usando métodos de difusão. Como com os métodos-padrão de difusão, os métodos de diluição requerem o uso de microrganismos de controle em laboratório. A cefalotina padrão em pó deve fornecer os seguintes valores de CIM:

| Microrganismo | Varição do CIM (mcg/mL) |
|-------------------------------|-------------------------|
| <i>E. coli</i> ATCC 25922 | 4 - 16 |
| <i>E. faecalis</i> ATCC 29212 | 8 - 32 |
| <i>S. aureus</i> ATCC 29213 | 0,12 - 0,5 |

4. CONTRAINDICAÇÕES

A cefalexina é contraindicada para pacientes alérgicos às cefalosporinas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.



A cefalexina está classificado na categoria B de risco na gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais: Antes de ser instituída a terapêutica com a cefalexina, deve-se pesquisar cuidadosamente reações prévias de hipersensibilidade às cefalosporinas e às penicilinas. Os derivados da cefalosporina-C devem ser administrados cuidadosamente a pacientes alérgicos à penicilina. Reações agudas graves de hipersensibilidade podem levar à necessidade do uso de adrenalina ou outras medidas de emergência. Há alguma evidência clínica e laboratorial de imunogenicidade cruzada parcial entre as penicilinas e as cefalosporinas. Foram relatados casos de pacientes que apresentaram reações graves (incluindo anafilaxia) a ambas as drogas. Qualquer paciente que tenha demonstrado alguma forma de alergia, particularmente a drogas, deve receber antibióticos com cautela, não devendo haver exceção com a cefalexina. Foi relatada colite pseudomembranosa com praticamente todos os antibióticos de amplo espectro (incluindo os macrolídeos, penicilinas semissintéticas e cefalosporinas); portanto, é importante considerar este diagnóstico em pacientes que apresentam diarreia em associação ao uso de antibióticos. Essas colites podem variar de gravidade, de leve a intensa com risco de vida. Casos leves de colite pseudomembranosa usualmente respondem somente com a interrupção do tratamento. Em casos moderados a graves, medidas apropriadas devem ser tomadas. Os pacientes devem ser seguidos cuidadosamente para que qualquer reação adversa ou manifestação inusitada de idiossincrasia à droga possa ser detectada. Se ocorrer uma reação alérgica à cefalexina, a droga deverá ser suspensa e o paciente tratado com drogas apropriadas (por ex.: Adrenalina ou outras aminas pressoras, anti-histamínicos ou corticosteroides). O uso prolongado e/ou inadequado da cefalexina poderá resultar na proliferação de bactérias resistentes. A observação cuidadosa do paciente é essencial. Se uma superinfecção ocorrer durante a terapia, devem-se tomar as medidas apropriadas. Quando indicada uma intervenção cirúrgica, esta deverá ser feita junto com a terapia antibiótica. Antibióticos de amplo espectro devem ser prescritos com cuidado a pacientes com história de doença gastrointestinal, particularmente colite.

Carcinogênese, mutagênese, danos à fertilidade: A administração oral diária de cefalexina a ratos em doses de 250 ou 500mg/Kg, antes e durante a gravidez, ou ratos e camundongos durante somente o período de organogênese, não teve efeito adverso na fertilidade, viabilidade fetal, peso fetal ou tamanho da ninhada, a cefalexina não mostrou aumento de toxicidade em ratos recém-nascidos e em desmamados, comparados com ratos adultos.

Pacientes Idosos e outros grupos de risco: deve-se administrar com cautela cefalexina nestes indivíduos.

Gravidez: Categoria de risco B na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Uso durante a lactação: A excreção da cefalexina no leite aumentou até 4 horas após uma dose de 500mg, alcançando o nível máximo de 4mcg/mL, decrescendo gradualmente, até desaparecer 8 horas após a administração; portanto, a cefalexina deve ser administrada com cuidado a mulheres que estão amamentando.

Pacientes Idosos: De um total de 701 indivíduos participantes de 3 estudos clínicos de cefalexina publicados, 433 (62%) tinham 65 anos ou mais. Em geral, não foram observadas diferenças na segurança e eficácia entre os pacientes idosos em comparação com indivíduos jovens, e em outra experiência clínica realizada não foram identificadas diferenças nas respostas entre pacientes idosos e jovens, mas a grande sensibilidade de alguns indivíduos idosos não pode ser descartada. Este medicamento é conhecido por ser substancialmente excretado pela via renal, e o risco de reações tóxicas devido ao medicamento pode ser grande em pacientes com insuficiência renal.



Devido aos pacientes idosos serem mais propensos a apresentarem função renal diminuída, a escolha da dose deve ser feita com cautela e a função renal deve ser monitorada.

Insuficiência renal: A cefalexina deve ser administrada com cuidado na presença de insuficiência renal grave, tal condição requer uma observação clínica cuidadosa, bem como exames de laboratório frequentes, porque a dose segura poderá ser menor do que a usualmente recomendada.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A cefalexina é um medicamento classificado na categoria de risco B na gravidez.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento-medimento

Em indivíduos saudáveis usando doses únicas de 500mg de cefalexina e metformina, a C_{MAX} plasmática e a AUC da metformina aumentaram em média 34% e 24%, respectivamente. O clearance renal dessa droga diminuiu em média 14%. Não há informações acerca da interação de cefalexina e metformina em doses múltiplas.

Como ocorre com outros antibióticos beta-lactâmicos, a excreção renal da cefalexina é inibida pela probenecida.

Interações medicamento - exame laboratorial

Testes de COOMBS direto positivos foram relatados durante o tratamento com antibióticos cefalosporínicos. Em estudos hematológicos, nas provas de compatibilidade sanguínea para transfusão, quando são realizados testes "MINOR" de antiglobulina, ou nos testes de COOMBS nos recém-nascidos, cujas mães receberam antibióticos cefalosporínicos antes do parto, deve-se lembrar que um resultado positivo poderá ser atribuído à droga.

Poderá ocorrer uma reação falso-positiva para glicose na urina com as soluções de Benedict ou Fehling ou com os comprimidos de sulfato de cobre para teste.

Interações medicamento-alimento

A cefalexina pode ser usada independente das refeições.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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: Comprimido oblongo de cor laranja.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento é apresentado em comprimidos para administração oral e pode ser usado independente das refeições.

Não há estudo de cefalexina administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Posologia

As doses para adultos variam de 1 a 4g diárias, em doses fracionadas.

A dose usual para adultos é de 250mg a cada 6 horas.



Para faringites estreptocócicas, infecções da pele e estruturas da pele e cistites não complicadas, em pacientes acima de 15 anos de idade, uma dose de 500mg ou 1g pode ser administrada a cada 12 horas.

O tratamento de cistites deve ser de 7 a 14 dias.

Para infecções do trato respiratório causadas por *S. pneumoniae* e *S. pyogenes*, uma dose de 500mg deve ser administrada a cada 6 horas.

Para infecções mais graves ou aquelas causadas por microrganismos menos sensíveis poderão ser necessárias doses mais elevadas.

Se doses diárias de cefalexina acima de 4g forem necessárias, deve ser considerado o uso de uma cefalosporina parenteral, em doses adequadas.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Gastrintestinais: Sintomas de colite pseudomembranosa podem aparecer durante ou após o tratamento com antibióticos, náuseas e vômitos tem sido relatado raramente. A reação adversa mais frequente tem sido a diarreia, sendo raramente grave o bastante para determinar a cessação da terapia. Tem também ocorrido dispepsia, dor abdominal e gastrite. Como acontece com algumas penicilinas ou cefalosporinas, tem sido raramente relatada hepatite transitória e icterícia colestática.

Hipersensibilidade: Foram observadas reações alérgicas na forma de erupções cutâneas, urticária, angioedema e raramente eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, ou necrólise tóxica epidérmica. Essas reações geralmente desaparecem com a suspensão da droga. Terapia de suporte pode ser necessária em alguns casos. Anafilaxia também foi relatada. Outras reações têm incluído prurido anal e genital, monilíase genital, vaginite e corrimento vaginal, tonturas, fadiga e dor de cabeça, agitação, confusão, alucinações, artralgia, artrite e doenças articulares. Tem sido raramente relatada nefrite intersticial, reversível. Eosinofilia, neutropenia, trombocitopenia, anemia hemolítica e elevações moderadas da transaminase glutâmico-oxalacética no soro (TGO) e transaminase glutâmico-pirúvica no soro (TGP) têm sido referidas.

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

10. SUPERDOSE

Os sintomas de uma superdose oral podem incluir náusea, vômito, dor epigástrica, diarreia e hematúria. Se outros sintomas surgirem é provável que sejam secundários à doença concomitante, a uma reação alérgica ou aos efeitos tóxicos de outra medicação.

Ao tratar uma superdose, considerar a possibilidade de intoxicação múltipla, interação entre drogas e cinética inusitada da droga no paciente. Não será necessária a descontaminação gastrointestinal, a menos que tenha sido ingerida uma dose 5 a 10 vezes maior que a dose habitualmente recomendada. Monitorar e manter meticulosamente dentro de limites aceitáveis os sinais vitais do paciente, os gases no sangue, eletrólitos séricos, etc. A absorção de drogas pelo trato gastrointestinal pode ser diminuída administrando-se carvão ativado, que em muitos casos é mais eficaz do que a êmese ou lavagem; considerar o carvão ativado ao invés de ou em adição ao esvaziamento gástrico. Doses repetidas de carvão ativado podem acelerar a eliminação de algumas drogas que foram absorvidas. Proteger as vias aéreas do paciente quando empregar o esvaziamento gástrico ou carvão ativado. Diurese forçada, diálise peritoneal, hemodiálise ou hemoperfusão com carvão ativado, não foram estabelecidos como métodos benéficos nos casos



de superdosagem com cefalexina; assim, seria pouco provável que um desses procedimentos pudesse ser indicado.

A DL50 oral da cefalexina em ratos é de 5.000mg/kg.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. nº 1.0370.0382

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659



LABORATÓRIO TEUTO

BRASILEIRO S/A.

CNPJ – 17.159.229/0001 -76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA

CEP 75132-140 – Anápolis – GO

Indústria Brasileira



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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 |
| 15/01/2014 | 0031745/14-4 | 10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC - 60/12 | 15/01/2014 | 0031745/14-4 | 10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC - 60/12 | 15/01/2014 | Versão inicial | VPS | - 500mg com ct bl al plas inc x 8. - 500mg com ct bl al plas inc x 10. - 500mg com ct bl al plas inc x 40. - 500mg com ct bl al plas inc x 80. - 500mg com ct bl al plas inc x 200 (emb hosp). - 500mg com ct bl al plas inc x 400 (emb hosp). - 500mg com ct bl al plas inc x 500 (emb hosp). |
| 12/01/2017 | 0060059/17-8 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12 | 12/01/2017 | 0060059/17-8 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12 | 12/01/2017 | 7. Cuidados de armazenamento do medicamento | VPS | - 500mg com ct bl al plas inc x 8. - 500mg com ct bl al plas inc x 10. - 500mg com ct bl al plas inc x 40. - 500mg com ct bl al plas inc x 80. - 500mg com ct bl al plas inc x 200 (emb hosp). - 500mg com ct bl al |



| | | | | | | | | | | | |
|------------|--------------|---|------------|--------------|---|------------|---|------------|--|-----|--|
| 20/02/2018 | 0128501/18-7 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12 | 20/02/2018 | 0128501/18-7 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12 | 20/02/2018 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12 | 20/02/2018 | Apresentações | VPS | plas inc x 400 (emb hosp). - 500mg com ct bl al - 500mg com ct bl al plas inc x 500 (emb hosp). - 500mg com ct bl al plas inc x 8. - 500mg com ct bl al plas inc x 10. - 500mg com ct bl al plas inc x 40. - 500mg com ct bl al plas inc x 80. - 500mg com ct bl al plas inc x 500 (emb hosp). |
| 20/03/2018 | 0212809/18-8 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12 | 20/03/2018 | 0212809/18-8 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12 | 20/03/2018 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12 | 20/03/2018 | Apresentação 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções | VPS | - 500mg com ct bl al plas inc x 8. - 500mg com ct bl al plas inc x 10. - 500mg com ct bl al plas inc x 40. - 500mg com ct bl al plas inc x 500 (emb hosp). |
| 23/02/2021 | 0723279/21-9 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12 | 23/02/2021 | 0723279/21-9 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12 | 23/02/2021 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12 | 23/02/2021 | 9. Reações Adversas | VPS | - 500mg com ct bl al plas inc x 8. - 500mg com ct bl al plas inc x 10. - 500mg com ct bl al plas inc x 40. - 500mg com ct bl al plas inc x 500 (emb hosp). |
| 23/09/2022 | - | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de | 23/09/2022 | - | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de | 23/09/2022 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de | 23/09/2022 | Dizeres Legais (SAC) | VPS | - 500mg com ct bl al plas inc x 8. - 500mg com ct bl al plas inc x 10. |



| | | | | | | | | | | |
|--|--|--------------------------------|--|--|--------------------------------|--|--|--|--|---|
| | | Texto de Bula – RDC – 60/12 | | | Texto de Bula – RDC – 60/12 | | | | | - 500mg com ct bl al plas inc x 40. - 500mg com ct bl al plas inc x 500 (emb hosp). |
|--|--|--------------------------------|--|--|--------------------------------|--|--|--|--|---|



[Handwritten signature]

**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 | 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 | AMINOFILINA INJETAVEL | AMP | 4.000 | TEUTO | R\$ 20,000 | R\$ 80.000,000 |
| 9 | AMOXICILINA + CLAVULANATO 500+125 | CPR | 21.600 | E.M.L.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\$ 0,330 | 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 | 3.180 | HIPOLABOR | R\$ 15,000 | R\$ 47.700,000 |
| 62 | LIDOCAINA GELEIA 30G | TUBO | 1.800 | PHARLAB | R\$ 10,000 | R\$ 18.000,000 |
| 64 | LORATADINA XAROPE | FRASCO | 6.200 | CMED | 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 |
| 85 | 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 and a flourish.



Detalhe do Produto: HYPLEX B

| | | | | | |
|---------------------------------------|--|-----------------------|--------------------|---------------------------|------------------------------|
| Nome da Empresa Detentora do Registro | HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA | CNPJ | 17.174.657/0001-78 | Autorização | 1.00.38754 |
| Processo | 25000.001060/9082 | Categoria Regulatória | Específico | Data do registro | 18/03/1999 |
| Nome Comercial | HYPLEX B | Registro | 103870029 | Vencimento do registro | 03/2029 |
| Princípio Ativo | CLORIDRATO DE TIAMINA, CLORIDRATO DE PIRIDOXINA, NICOTINAMIDA, RIBOFLAVINA-5-FOSFATO DE SÓDIO, DEXPANTENOL | | | Medicamento de referência | - |
| Classe Terapêutica | POLIVITAMINICOS SEM MINERAIS | | | ATC | POLIVITAMINICOS SEM MINERAIS |
| Parecer Público | - | | | Bulário Eletrônico | Acesse aqui |
| Rotulagem | | | | | |

| Nº | Apresentação | Registro | Forma Farmacêutica | Data de Publicação | Validade |
|----|---|---------------|--------------------|--------------------|----------|
| 1 | SOL INJ IM CX 100 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA | 1038700290012 | SOLUÇÃO INJETAVEL | 28/03/2001 | 24 meses |
| 2 | SOL INJ IM CT 10 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA | 1038700290020 | SOLUÇÃO INJETAVEL | 18/03/1999 | 24 meses |



HYPOFARMA

HYPLEX® B
vitaminas do complexo B

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

Solução injetável

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

HYPLEX® B
vitaminas do complexo B



APRESENTAÇÃO

Caixa com 100 ampolas de vidro âmbar de 2 mL

USO INTRAVENOSO OU INTRAMUSCULAR
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável contém:

| | |
|---|-------|
| cloridrato de tiamina (vit. B1) | 4 mg |
| fosfato sódico de riboflavina (vit. B2) | 1 mg |
| cloridrato de piridoxina (vit. B6) | 2 mg |
| nicotinamida (vit. B3) | 20 mg |
| dexpantenol (pro-vit. B5) | 3 mg |
| excipientes (cloreto de sódio, fenol, água para injetáveis) q.s.p. | 1 mL |

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1 - INDICAÇÕES

Tratamento dos estados de hipovitaminoses do complexo B e suas manifestações. Na hipovitaminose do complexo B, beribéri sub clássico (pré-beribéri), pelagra, coadjuvante da terapêutica antibacteriana, convalescenças, dieta de ulcerosos e diabéticos, estomatite, glossite, colite, doença celíaca, esteatorreia, alcoolismo crônico, coma hepático, insuficiência hepática grave, queloses, queratite com vascularização córnea, dermatites, anorexia, astenia, neurites e polineurites de origem variada, crosta láctea.

2 - RESULTADOS DE EFICÁCIA

Micronutrientes são definidos como compostos necessários para um adequado estado fisiológico do organismo e podem ser administrados por via oral, enteral ou parenteral. Este termo engloba as vitaminas e os oligoelementos. As vitaminas não podem ser sintetizadas pelo organismo e são divididas em dois grupos: as hidrossolúveis (complexo B, C, ácido fólico e biotina) e as lipossolúveis (A, D, E e K). A importância dos micronutrientes nos pacientes críticos é algo já definido, assim como na resposta imune do câncer, dos grandes queimados, da sepse e dos politraumatizados. O objetivo desta revisão foi de atualizar o estado de conhecimento sobre a suplementação de micronutrientes em pacientes com câncer, doenças cardiovasculares, síndrome do intestino irritável e do intestino curto, fibrose cística, insuficiências hepática, renal e respiratória, paciente cirúrgicos, grandes queimados, na pancreatite, nos politraumatizados, na sepse e na SIDA, em adultos. Para vários destes quadros, no período agudo e crítico, a suplementação deve ser realizada por via parenteral, sendo, após a recuperação do paciente, substituída pela via oral (1).

Leevy e colaboradores avaliaram as vitaminas do complexo B em pacientes hepatopatas de etiologia alcoólica e identificaram reduções significativas dos níveis plasmáticos e teciduais hepáticos de 2 ou mais vitaminas em mais de 40% dos pacientes desnutridos. Tal hipovitaminose pôde ou não estar associada a sintomas.

As deficiências de piridoxina foram muito frequentes, porém foram encontrados déficits também de outras vitaminas tais como tiamina, nicotinamida, riboflavina e ácido pantotênico, dentre outras. Várias anormalidades microscópicas foram identificadas, porém todas foram reversíveis com a administração parenteral e/ou oral das vitaminas deficientes, de modo isolado ou, mais comumente, combinado (2).

Em carta dirigida ao BMJ, Cook e Thomson afirmaram que, pela experiência deles, "a suplementação com vitaminas do complexo B, por via parenteral, deveria ser considerada como rotina no tratamento de pacientes selecionados para desintoxicação pelo álcool". Tais autores relataram que os pacientes que requerem tratamento parenteral são os que têm alto risco de deficiência de vitaminas do complexo B; a suplementação pela via oral é insuficiente para repor os estoques das vitaminas deficientes em alcoólatras crônicos, pois não são adequadamente absorvidas. Falha na reposição rápida destas vitaminas esteve associada com 17 a 20% de mortalidade e à alta morbidade dos pacientes que sobreviveram. Em

necropsias, 35% dos alcoólatras crônicos apresentaram lesões cerebrais compatíveis com a deficiência das enzimas do complexo B (3).

Em artigo de revisão, estes autores, junto com Hallwood, descreveram o papel importante das vitaminas do complexo B na etiologia e no tratamento das síndromes neuropsiquiátricas associadas com o abuso de álcool. É interessante notar que a deficiência de piridoxina pode levar a convulsões quando da retirada (abstinência) do álcool, a deficiência de nicotinamida pode levar à encefalopatia associada à pelagra, a deficiência de tiamina pode levar à síndrome da amnésia alcoólica e à degeneração do sistema nervoso, causando doenças como o beribéri e encefalopatias, e a deficiência de várias vitaminas do complexo B estão associadas à neuropatia periférica, incluindo a piridoxina, a nicotinamida e o ácido pantotênico. Vários sinais e sintomas neuropsiquiátricos também estão relacionados à deficiência de uma ou mais vitaminas do complexo B. A comparação entre o uso oral e o parenteral das vitaminas é descrito, com ênfase no benefício maior da via parenteral em pacientes alcoólatras crônicos (4).

Em 2002, o Royal College of Physicians do Reino Unido publicou seu Guia para o Manuseio da Encefalopatia de Wernicke nos Setores de Emergência e Acidentes (prontoatendimento). Segundo tal Guia, os pacientes que apresentassem evidência de abuso alcoólico crônico e que fossem suspeitos de desnutrição deveriam ser tratados com

a suplementação intravenosa ou intramuscular de vitaminas complexo B (5).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- M. M. García e cols. Avances en el conocimiento del uso de micronutrientes em nutrición artificial. *Nutrición Hospitalaria* 2011; 26 (1): 37-47.
- 2- C. M. Leevy e cols. B-complex vitamins in liver disease of the alcoholic. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1965; 16 (4): 339-46.
- 3- C. C. H. Cook. Supplementation with parenteral B vitamins should be routinely considered. *British Medical Journal* 1997; 315: 1465 (letters).
- 4- C. C. H. Cook e cols. B vitamin deficiency and neuropsychiatric syndromes in alcohol misuse. *Alcohol & Alcoholism* 1998; 33 (4): 317-36.
- 5- R. M. Otero e J. R. Cortés. Nutrición y alcoholismo crónico. *Nutrición Hospitalaria* 2008; 23 (sup. 2): 3-7.

3 - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O complexo B compreende uma série de substâncias hidrossolúveis, que se encontram em todas as espécies vegetais e animais, e são constituintes de sistemas enzimáticos importantes para o metabolismo do organismo.

Cada componente do complexo B tem sua ação biológica própria e serão considerados separadamente.

Vitamina B1: Também conhecida como tiamina, é um fator essencial no metabolismo dos carboidratos e é armazenada no fígado, coração, rins, etc. Porém as reservas dos tecidos esgotam-se rapidamente, o que torna necessário um suprimento extra desta vitamina. A tiamina é biotransformada em pirofosfato de tiamina e é esta sua forma de ação e armazenamento. O pirofosfato de tiamina funciona como coenzima no metabolismo intermediário dos carboidratos, promovendo a liberação de energia dos alimentos sob forma de adenosina trifosfato (ATP). A manifestação clínica mais importante da carência de tiamina é o beribéri.

Vitamina B2: Também conhecida como riboflavina, é amplamente distribuída no reino vegetal e animal. As necessidades do organismo em relação à riboflavina aumentam durante a gravidez e a lactação. Admite-se que o suco gástrico desdobre a riboflavina em proteína e nas coenzimas flavinamonucleotídeo (FMN) e flavinaducleotídeo (FAD), formas as quais a riboflavina passaria a atuar, desempenhando papel importante na respiração celular, em processos oxidativos biológicos e indiretamente na manutenção da integridade dos eritrócitos.

Vitamina B6: Também chamada piridoxina, é o nome genérico de 3 substâncias naturais: piridoxal, piridoxol e piridoxamina. Age como coenzima em inúmeros sistemas enzimáticos relacionados com os aminoácidos.

Nicotinamida: Também conhecida como fator PP (preventivo da pelagra), intervém nos processos enzimáticos relacionados com a oxidação celular e sua presença é necessária para integridade funcional da pele, mucosa digestiva e SNC. A deficiência da nicotinamida produz no homem a afecção chamada pelagra.



D-pantenol: O dexpanthenol é um ácido análogo ao D-pantotênico que aumenta a quantidade da coenzima A disponível para a síntese de acetilcolina. Esse aumento da formação da acetilcolina aumenta o peristaltismo e o tônus intestinal.

4 - CONTRAINDICAÇÕES

Reconhecida hipersensibilidade às vitaminas do complexo B, tratamento de hipovitaminoses específicas graves, pacientes parkinsonianos em uso de levodopa isolada.

5 - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

As vitaminas do complexo B em geral são bem toleradas, porém podem ocorrer, eventualmente, reações alérgicas ou ainda outros efeitos indesejáveis, não previstos e dependentes da tolerância individual ao medicamento.

Em raras ocasiões a vitamina B1 ou tiamina, pode produzir transtornos alérgicos, quando administrada parenteralmente, produzindo choque anafilático. Por esta razão, deve-se evitar a via parenteral em pacientes que tenham revelado sinais de intolerância a vitamina B1 por via oral.

O Hyplex® B não deve ser utilizado em pacientes que apresentem problemas renais. Nos pacientes com anemia macrocítica, causada por deficiência de fator intrínseco ou gastrectomia, o tratamento com Hyplex® B não deve ser interrompido bruscamente. Após alcançar valores hemáticos normais, a dose de manutenção deverá ser estabelecida individualmente, observando-se controle contínuo através do hemograma. Nos casos com comprometimento do sistema nervoso, as doses iniciais poderão ser mantidas, mesmo após normalização do quadro sanguíneo, até que se obtenha melhora do estado neurológico.

Uso na Gravidez e Lactação

Não há restrições ao seu emprego na gravidez ou lactação, já que preparações multi-vitaminicas com ou sem sais minerais podem ser úteis nestes e outros períodos de exigências aumentadas.

Uso em Pacientes Idosos

O produto poderá ser usado por pacientes com idade acima de 65 anos, desde que observadas as precauções referentes ao produto.

6 - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso do produto concomitantemente com barbitúricos diminui o efeito terapêutico da vitamina B1. Hyplex® B não deve ser administrado a pacientes parkinsonianos em uso de levodopa isolada, pois a vitamina B6 reduz o efeito terapêutico daquela droga. Isso parece não ocorrer quando a levodopa está associada a inibidores da descarboxilase.

7 - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Você deve conservar Hyplex® B em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz. Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Solução límpida e amarela

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças

8 - POSOLOGIA E MODO DE USAR

POSOLOGIA

Adultos: administrar cerca de 1 a 2 ampolas por dia por via intramuscular ou em dias alternados. Esta posologia pode ser modificada a critério médico.

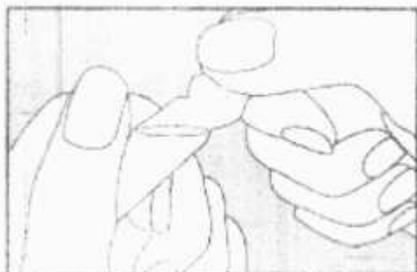
Para administração intravenosa, Hyplex® B deve ser previamente diluído em soro fisiológico 0,9% ou glicosado 5% em um volume maior ou igual a 500 mL, sendo preferencialmente 1000 mL e infundido lentamente (gota-a-gota).

A solução diluída é estável por 24 horas em temperatura ambiente, com pequena perda de atividade, desde que protegida da luz e calor. Portanto, utilize equipo âmbar ou envolva o em papel alumínio (Handbook on injectable drugs 16ª edition).



MODO DE USAR

Instruções para a abertura da ampola de vidro de Hyplex® B



1. Fazer o líquido eventualmente contido na parte superior da ampola passar para a parte inferior por meio de movimentos circulares ou pequenos golpes de dedo.



2. Segurando firmemente o corpo da ampola numa mão, aplicar com a outra uma força sobre a parte superior, até o rompimento do gargalo da ampola.
3. Após aberta a ampola, insira a seringa a ser utilizada na abertura. Inverta a ampola de vidro e retire o seu conteúdo, puxando o êmbolo da seringa adequadamente.

É comum permanecer um discreto volume de líquido no interior da ampola. Quando esvaziada, remova a ampola da seringa, mantendo o seu êmbolo puxado.

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

9 - REAÇÕES ADVERSAS

Em pacientes com reconhecida hipersensibilidade à tiamina podem ocorrer fenômenos alérgicos caracterizados por eritema, prurido, náuseas, vômitos e reação anafilática. Esses fenômenos são raros, parecendo estar mais relacionados à administração endovenosa de tiamina pura. A administração de tiamina associada a outras vitaminas do complexo B parece reduzir o risco dessas alterações.

Em alguns pacientes podem ocorrer dor e irritação no local da aplicação da injeção.

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

10 - SUPERDOSE

Não existem relatos de efeitos atribuíveis a superdosagens. As manifestações alérgicas deverão ser tratadas com anti-histamínicos e/ou corticoides. Nas reações anafiláticas, utilizar adrenalina (subcutânea

ou endovenosa) e corticóides endovenosos. Promover reposição hídrica e alcalinização com bicarbonato de sódio.



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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0387.0029

Farm. Resp.: Cristal Mel Guerra e Silva

CRF- MG nº 26.287

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

R. Dr. Irineu Marcellini, 303 – Ribeirão das Neves – MG

C.N.P.J: 17.174.657/0001 – 78

Indústria Brasileira

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR: 08007045144

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



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

Histórico de Alteração para a Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|---------------|--|--|---------------|--|-------------------|---|-------------------------------|---|--|
| Data do expediente | Nº expediente | Assunto | Data do expediente | Nº expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas | |
| — | — | — | 30/06/2010 | 55422410/3 | 1890 - ESPECÍFICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula | 09/07/2010 | Atualizações das informações de eficácia e segurança do medicamento | VP / VPS | SOL INJ IM CX 100 AMP VD AMB X 2 ML | |
| — | — | — | 25/01/2012 | 00710671/29 | 10273 - ESPECÍFICO - Alteração de Texto de Bula (que não possui Bula Padrão) - adequação à RDC 47/2009 | 27/01/2012 | Harmonização de texto de bula em conformidade com a RDC 47/2009 | VP / VPS | SOL INJ IM CX 100 AMP VD AMB X 2 ML | |
| 05/04/2013 | 02568611/36 | 10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | — | — | — | — | Harmonização de texto de bula em conformidade com a RDC 60/2012 | VP / VPS | SOL INJ IM CX 100 AMP VD AMB X 2 ML | |
| 14/08/2018 | 0802817/18-6 | 10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | — | — | — | — | Atualização de texto de bula em conformidade com a RDC 60/2012 | VP/VPS | SOL INJ IM CX 100 AMP VD AMB X 2 ML | |



| | | | | | | | | | | |
|------------|--|---|---|---|---|---|---|--|--------|---|
| 17/11/2020 | 4051084/20-1 | 10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | — | — | — | — | — | Alteração no item 9. Reações adversas | VP/VPS | SOL INJ IM CX 100 AMP VD AMB X 2 ML |
| 17/03/2021 | *será gerado após a presente transação eletrônica | 10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | — | — | — | — | — | Alteração dos Dizeres Legais | VP/VPS | SOL INJ IM CX 100 AMP VD AMB X 2 ML |



PROPOSTA DE PREÇOS



A
 Prefeitura de Visoça do Ceará
 Ref.: Pregão Eletrônico Nº 13/2023

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.

2. Condições Gerais da Proposta:

A presente proposta é válida por 60 (sessenta) dias, contados de sua emissão.

3. Formação do Preço:

| ITEM | ESPECIFICAÇÃO | MARCA/ FABRICANTE/ Nº REGISTRO ANVISA | UNIDADE DE FORNECIMENTO | QUANT. | VALOR UNITÁRIO (R\$) | VALOR TOTAL (R\$) |
|------|--|--|-------------------------|--------|----------------------|-------------------|
| 34 | DIETA ENTERAL LÍQUIDA - ESPECIALIZADA PARA PACIENTES PORTADORES E DPOC, COM DENSIDADE CALÓRICA DE 1,3 À 1,5 KCAL/ML, APRESENTANDO PORCENTAGEM DE CARBOIDRATOS ABAIXO DE 35%. EMBALAGEM: COMPATÍVEL COM O EQUIPO UNIVERSAL OU FORNECER O ADAPTADOR. | FRESUBIN HP ENERGY FIBRE/ FRESENIUS/ 620479993 | LITRO | 200 | R\$ 103,50 | R\$ 20.700,00 |
| 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 1,2KCAL. NUTRIÇÃO ENTERAL PROLONGADA, NEOPLASIAS, CARDIOPATIAS, DOENÇAS NEUROLÓGICAS, CONSTIPAÇÃO E DIARREIA. | FRESUBIN SOYA FIBRE/ FRESENIUS/ 620479967 | LITRO | 1.600 | R\$ 62,25 | R\$ 99.600,00 |

VALOR GLOBAL: R\$ 120.300,00

DUZENTOS E VINTE MIL E TREZENTOS REAIS.

Prazo de validade da Carta Proposta: 60 (sessenta) dias

Declaração de que nos preços ofertados estão incluídas todas as despesas incidentes sobre o fornecimento referentes a tributos, encargos sociais e demais ônus inerentes à execução do serviço objeto desta licitação.

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).

Cidade/UF, 10 de Agosto de 2023

 REPRESENTANTE LEGAL

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 | 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\$ 0,330 | 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 | 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 |



[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, consisting of a stylized, cursive script.



Detalhe do Produto: DOPACRIS

| | | | | | |
|--|---|------------------------------|--------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Nome da Empresa Detentora do Registro | CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA. | CNPJ | 44.734.671/0001-51 | Autorização | 1.00.298-1 |
| Processo | 25001.003711/86 | Categoria Regulatória | Similar | Data do registro | 08/11/2000 |
| Nome Comercial | DOPACRIS | Registro | 102980106 | Vencimento do registro | 06/2029 |
| Princípio Ativo | CLORIDRATO DE DOPAMINA | | | Medicamento de referência | - |
| Classe Terapêutica | MEDICAMENTOS C/ ACAO NO MIOCARDIO | | | ATC | MEDICAMENTOS C/ ACAO NO MIOCARDIO |
| Parecer Público | - | | | Bulário Eletrônico | Acesse aqui |
| Rotulagem | | | | | |

| Nº | Apresentação | Registro | Forma Farmacêutica | Data de Publicação | Validade |
|----|---|---------------|--------------------|--------------------|-------------|
| 1 | 5 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 10 ML ATIVA | 1029801060013 | SOLUÇÃO INJETAVEL | 08/11/2000 | 36 meses |
| 2 | 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML ATIVA | 1029801060021 | SOLUÇÃO INJETAVEL | 08/11/2000 | 36 meses |

Dopacris®
(cloridrato de dopamina)

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Solução Injetável
5mg/mL

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE



I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Dopacris®

cloridrato de dopamina

APRESENTAÇÃO:

Embalagens contendo 10 ampolas de 10 mL de cloridrato de dopamina 5 mg/mL

SOLUÇÃO INJETÁVEL – INFUSÃO INTRAVENOSA LENTA

Deve ser diluída antes do uso. Não injetar diretamente por via intravenosa.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada mL da solução injetável contém:

cloridrato de dopamina 5 mg

veículo estéril q.s.p..... 1 mL

Excipientes: edetato dissódico, metabissulfato de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado em caso de hipotensão, choque (cardiogênico, séptico, anafilático, hipovolêmico [com reposição volêmica criteriosa]), retenção hidrossalina de etiologia variada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A dopamina é um agonista adrenérgico intravenoso que mimetiza a ação da dopamina endógena. A dopamina endógena é um neurotransmissor e precursor metabólico da noradrenalina e da adrenalina. Os efeitos hemodinâmicos da dopamina são dose-dependente. A dopamina tem vários usos clínicos devido à sua ação inotrópica, cronotrópica e vasopressora.

Em doses baixas, dilata os vasos sanguíneos renais e mesentéricos, através da estimulação de receptores dopaminérgicos específicos, melhorando o fluxo sanguíneo renal e mesentérico e a excreção de sódio. Em doses mais elevadas, a dopamina estimula os receptores β -adrenérgicos do miocárdio, enquanto que em doses ainda mais elevadas estimula os receptores α -adrenérgicos e eleva a pressão arterial.

A dopamina apresenta vantagens quando comparada à noradrenalina: aumenta o débito cardíaco, o fluxo sanguíneo global, o fluxo sanguíneo renal e hepatoesplâncnico.

A dopamina é o agente vasopressor de primeira linha recomendado para o tratamento do choque séptico.

Em pacientes com sinais clínicos de choque e hipotensão não responsivos à reposição volêmica agressiva inicial, a dopamina é o agente de primeira linha para o aumento da pressão arterial. A cateterização da artéria pulmonar é útil para orientar a terapia.

Estudos clínicos evidenciaram que a dopamina elevou a pressão arterial média em 24% dos pacientes sépticos que permaneciam hipotensos após expansão volêmica. A dopamina elevou a pressão arterial média e débito cardíaco devido ao aumento do volume sistólico e em menor influência na frequência cardíaca. A dose média de dopamina necessária para a restauração da pressão arterial foi de 15 mcg/kg/min.

Durante a ressuscitação cardiopulmonar, a dopamina pode ser usada para tratar hipotensão arterial principalmente quando ele é associado com bradicardia sintomática ou após o retorno da circulação espontânea.

Vários estudos sugerem que a dopamina parenteral dado de forma intermitente ou contínua melhora a sintomatologia de pacientes cuidadosamente selecionados com insuficiência cardíaca sintomática grave e avançada.

A dopamina apresenta indicação de uso no choque anafilático em decorrência do aumento de permeabilidade vascular, vasodilatação e hipotensão. A dose recomendada é de 2 a 20 mcg/kg/minuto.

Embora infusões de dopamina em dose baixa dilatem arteriolas renais e aumentam o fluxo sanguíneo renal e taxa de filtração glomerular, estudos clínicos não demonstram que a dopamina é eficaz no tratamento da insuficiência renal aguda oligúrica.

O uso rotineiro da dopamina em baixa dose para o tratamento ou prevenção de insuficiência renal aguda não é mais recomendado.

Além disso, as evidências de ensaios clínicos recentes demonstram que dopamina em dose baixa não impede a insuficiência renal aguda em pacientes criticamente doentes com disfunção renal inicial.

Retenção hidrossalina de etiologia variada:

Diversos estudos demonstraram um aumento significativo da diurese natriurética com o uso de baixas doses de dopamina.

A dopamina também estimula receptores dopaminérgicos. Este estímulo resulta em aumento da perfusão esplâncica e renal facilitando a resolução do edema pulmonar.

Doses baixas de dopamina produzem um aumento do débito urinário em pacientes críticos de terapia intensiva euvolêmicos e oligúricos.

Preparo pré-operatório de pacientes de alto risco

As diretrizes do Surviving sepsis campaign 2008 recomendam que baixas doses de dopamina não devam ser utilizadas para proteção renal.

Referências bibliográficas:

Vincent JL, Biston P, Devriendt J, Broussier A, De Backer D. Dopamine versus norepinephrine: is one better? *Minerva Anesthesiol.* 2009 May;75(5):333-7.

Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, et al. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S455-65.

Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med* 2006;34:589-97.

Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008 Jan;34(1):17-60.

Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. *Critical Care Medicine* 1999; 27(3).

Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, Heard SO, Martin C, Napolitano LM, Susla GM, Totaro R, Vincent JL, Zanotti-Cavazzoni S. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med.* 2004 Sep;32(9):1928-48.

[Handwritten signature]

ECC Committee, Subcommittees and Task Forces of the American Heart Association. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Advanced Cardiac Life Support Part 7.4: monitoring and medications. *Circulation* 2005;112(24 Suppl):IV78-83.

Winslow EJ, Loeb HS, Rahimtoola SH, et al: Hemodynamic studies and results of therapy in 50 patients with bacteremic shock. *Am J Med* 1973; 54:421-432

Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, et al: The effects of low-dose dopamine on splanchnic blood flow and oxygen utilization in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 1997; 23:31-37

Marik PE, Mohedin M: The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 1994; 272: 1354-1357

Hannemann L, Reinhart K, Grenzer O, et al: Comparison of dopamine to dobutamine and norepinephrine for oxygen delivery and uptake in septic shock. *Crit Care Med* 1995; 23:1962-1970

Ruokonen E, Takala J, Kari A, et al: Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 1993; 21: 1296-1303
Jardin F, Gurdjian F, Desfonds P, et al: Effect of dopamine on intrapulmonary shunt fraction and oxygen transport in severe sepsis with circulatory and respiratory failure. *Crit Care Med* 1979; 7:273-277

Jardin F, Eveleigh MC, Gurdjian F, et al: Venous admixture in human septic shock. Comparative effects of blood volume expansion, dopamine infusion and isoproterenol infusion in mismatching of ventilation and pulmonary blood flow in peritonitis. *Circulation* 1979; 60:155-159

Martin C, Papazian L, Perrin G, et al: Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock. *Chest* 1993; 103:1826-1831

Regnier B, Safran D, Carlet J, et al: Comparative haemodynamic effects of dopamine and dobutamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1979; 5:115-120

Samii K, Le Gall JR, Regnier B, et al: Hemodynamic effects of dopamine in septic shock with and without acute renal failure. *Arch Surg* 1978; 113:1414-1416
Drueck C, Welch GW, Pruitt BA Jr: Hemodynamic analysis of septic shock in thermal injury: Treatment with dopamine. *Am Surg* 1978; 44:424-427

Regnier B, Rapin M, Gory G, et al: Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1977; 3:47-53

Wilson RF, Sibbald WJ, Jaanimagi JL: Hemodynamic effects of dopamine in critically ill septic patients. *J Surg Res* 1976; 20:163-172

Vincent JL, Backer D. The International Sepsis Forum's controversies in sepsis: my initial vasopressor agent in septic shock is dopamine rather than norepinephrine. *Crit Care*. 2003; 7(1): 6-8.

Young JB, Moen EK: Outpatient parenteral inotropic therapy for advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19(8 Suppl):S49-S57.

López-Candales AL, Vora T, Gibbons W, et al: Symptomatic improvement in patients treated with intermittent infusion of inotropes: A double-blind placebo controlled pilot study. *J Med* 2002; 33:129-146.

López-Candales AL, Carron C, Schwartz J: Need for hospice and palliative care services in patients with end-stage heart failure treated with intermittent infusion of inotropes. *Clin Cardiol* 2004; 27:23-28.

Tang AW. A Practical Guide to Anaphylaxis. *American Family Physician* 2003;68(7)

Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996;334:1448-60.



Kellum JA, Decker J. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2001;29:1526-1531.

Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000;356:2139-23.

Duke GJ, Briedis JH, Weaver RA: Renal support in critically ill patients: Low-dose dopamine or low-dose dobutamine? *Crit Care Med* 1994;22:1919-25 Emery EF, Greenough A: Efficacy of low-dose dopamine infusion. *Acta Paediatr* 1993; 82:430-2.

Flancbaum L, Choban PS, Dasta JF: Quantitative effects of low-dose dopamine on urine output in oliguric surgical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1994;22:61-8.

Girardin E, Berner M, Rouge JC, et al: Effect of low-dose dopamine on hemodynamic and renal function in children. *Pediatr Res* 1989 ;26:200-3, Girbes AR, Smit AJ: Use of dopamine in the ICU: Hope, hype, belief and facts. *Clin and Exper Hypertension* 1997;19:191-9, Juste RN, Panikkar K, Soni N: The effects of low-dose dopamine infusions on haemodynamic and renal parameters in patients with septic shock requiring treatment with noradrenaline. *Intensive Care Med* 1998;24:564-8,

Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, et al: A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: Results of the PRINCE Study: Prevention of radiocontrast induced nephropathy clinical evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:403-11,

Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, et al: The effects of low-dose dopamine on splanchnic blood flow and oxygen utilization in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 1997; 23:31-37

Hannemann L, Reinhart K, Grenzer O, et al: Comparison of dopamine to dobutamine and norepinephrine for oxygen delivery and uptake in septic shock. *Crit Care Med* 1995; 23:1962-1970.

Bertorello AM, Sznajder JI. The dopamine paradox in lung and kidney epithelia: sharing the same target but operating different signaling networks. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005;33:432-7.

Flancbaum L, Choban PS, Dasta JF. Quantitative effects of low-dose dopamine on urine output in oliguric surgical intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 1994 Jan;22(1):61-8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O cloridrato de dopamina, uma catecolamina que ocorre naturalmente, é um agente vasopressor inotrópico. O nome químico é cloridrato de 3,4 diidroxifenetilamina e o peso molecular é 189,65.

O cloridrato de dopamina é sensível a álcalis, sais de ferro e agentes oxidantes. A solução injetável é incolor ou levemente amarelada.

A dopamina é um agente simpaticomimético formado normalmente no organismo pela descarboxilação da levodopa, sendo tanto um neurotransmissor (principalmente no cérebro), como um precursor químico da norepinefrina.

Apresenta características distintas das demais catecolaminas uma vez que, ao contrário da norepinefrina, epinefrina e isoproterenol, a dopamina aumenta o fluxo sanguíneo para o rim em baixas doses, mas não aumenta a frequência cardíaca nem a pressão arterial sistêmica. No homem normal, a infusão do cloridrato de dopamina diminui a resistência periférica e causa vasodilatação mesentérica e renal.

O fluxo sanguíneo renal, a taxa de filtração glomerular, o fluxo urinário e a excreção de sódio são aumentados. A dopamina também tem efeito direto sobre o coração: o débito cardíaco diminui, mas existe frequentemente pequena alteração na pressão arterial ou na frequência cardíaca. Os maiores efeitos cardiovasculares são resultado da ação desta substância sobre os receptores adrenérgicos alfa e beta e sobre

os receptores dopaminicos específicos nos vasos renais e mesentéricos; a vasodilatação renal e mesentérica não é bloqueada por substâncias bloqueadoras alfa e beta.

Propriedades Farmacodinâmicas

A dopamina é um agente adrenérgico precursor da norepinefrina que estimula receptores dopaminérgicos, beta1-adrenérgicos e alfa-adrenérgicos, dependendo da dose utilizada. Doses baixas de dopamina (0,5 a 2mcg/kg/min) estimulam os receptores dopaminérgicos a provocar vasodilatação cerebral, renal e mesentérica, mas o tônus venoso é aumentado em decorrência da estimulação alfa-adrenérgica.

O débito urinário pode aumentar, mas a frequência cardíaca e a pressão arterial geralmente não se alteram. Com taxas de infusão de 2 a 10 mcg/kg/min, a dopamina estimula os receptores beta1 e alfa-adrenérgicos. A estimulação beta1-adrenérgica aumenta o débito cardíaco, que parcialmente antagoniza a vasoconstrição por estímulo alfa-adrenérgico. Em consequência, ocorre aumento do débito cardíaco e discreto aumento da resistência vascular sistêmica. Com doses acima de 2,5mcg/kg/min a dopamina produz substancial aumento no tônus venoso e na pressão venosa central.

Com velocidade de infusão maior do que 10mcg/kg/min os efeitos alfa-adrenérgicos da dopamina predominam, o que resulta em vasoconstrição renal, mesentérica, arterial periférica e venosa, com aumento expressivo da resistência vascular sistêmica e pulmonar, com consequente aumento da pré-carga. Taxas de infusão superiores a 20mcg/kg/min produzem efeitos hemodinâmicos semelhantes aos da norepinefrina, predominando a estimulação de receptores alfa de dopamina, causando vasoconstrição e prevalecendo os efeitos dopaminérgicos, revertendo a vasodilatação renal (diminuição do fluxo sanguíneo renal) e a natriurese. A ação inotrópica da dopamina no coração está associada com um menor efeito de aceleração cardíaca e uma incidência mais baixa de arritmias.

A dopamina não é somente um precursor de epinefrina e uma causa da liberação de catecolaminas endógenas, mas alguns dos seus efeitos cardiovasculares ocorrem pela estimulação dos receptores específicos de dopamina.

Como ocorre com todos os agentes vasoativos, existe substancial variabilidade de resposta à dopamina, a qual é ainda dependente do estado clínico do paciente quando da administração do fármaco. Assim, a dose da droga deve ser ajustada ao efeito hemodinâmico desejado. A dopamina aumenta o trabalho do miocárdio sem aumentar compensatoriamente o fluxo coronário. A desproporção entre oferta e consumo de oxigênio pode resultar em isquemia miocárdica.

Propriedades Farmacocinéticas

O início da atividade da dopamina após administração intravenosa (efeito dopaminérgico) é de 5 minutos e a duração do efeito de uma dose única é de 10 minutos.

A meia-vida de distribuição da dopamina é de 1,8 minutos, a uma taxa de infusão de 1 a 20mcg/kg/min por 1 a 6 dias (criança de 3 meses a 13 anos) e o volume de distribuição aparente varia de 1,81 a 2,45 L/Kg.

Em estudos com animais, comprovou-se que a dopamina atravessa a barreira placentária.

Em crianças, cruza a barreira hematoencefálica, embora em adultos isto não ocorra de forma significativa.

Setenta e cinco por cento de uma dose é metabolizada no fígado, rins e plasma em ácido homovanílico inativo, e 25% é metabolizada em epinefrina nas terminações nervosas adrenérgicas.

Parecem existir marcantes diferenças na taxa de degradação metabólica da dopamina exógena em função da idade e da concentração em crianças gravemente doentes, o que determina variações interindividuais nas concentrações plasmáticas de equilíbrio em pacientes recebendo taxas de infusão similares.

Em queimados, o metabolismo encontra-se diminuído e a utilização da dopamina parece ser aumentada.

Cerca de 80% do fármaco é excretado pela urina como ácido homovanílico e seus metabólicos da epinefrina, em 24 horas; uma pequena parte é excretada de forma inalterada.

A meia-vida plasmática foi de 2 minutos e a meia-vida de eliminação em crianças foi de 26 minutos e em lactentes, foi de 7 minutos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O cloridrato de dopamina não deve ser administrado a pacientes com feocromocitoma, ou com hipersensibilidade aos componentes da fórmula, hipertireoidismo, em presença de taquiarritmias não tratadas ou de fibrilação ventricular

Em pacientes idosos, devem-se seguir as orientações gerais descritas na bula, porém é recomendável iniciar o tratamento utilizando-se a dose mínima.

A segurança, a eficácia e a dose adequada de DOPACRIS® não foram ainda estabelecidas para pacientes pediátricos. Contudo, existem relatos na literatura sobre o uso de dopamina em crianças só deverá ser indicado se os benefícios superarem os possíveis riscos. Deve-se sempre considerar que os efeitos da dopamina são dose- dependentes e que existe uma grande variabilidade entre pacientes.

Na insuficiência renal, o uso de dopamina deve ser limitado aos pacientes com adequado volume intravascular que não tenham débito urinário adequado após terem recebido diuréticos apropriados. A dopamina deve ser descontinuada se o paciente não responder à terapia. Caso a oligúria persista, a dopamina deve ser diminuída gradualmente nas 24 horas seguintes.

Em queimados, o metabolismo da dopamina parece ser alterado e a sua utilização parece estar aumentada.

Pacientes com hipertensão arterial respondem de forma intensa à dopamina, mesmo em doses baixas (2mcg/kg/min). Seu uso pode determinar aumento significativo na natriurese e na fração de excreção de sódio, assim como redução da pressão arterial com aumento da frequência cardíaca, ao contrário do que ocorre com pacientes normotensos.

Categoria C de risco na gravidez.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Administrar exclusivamente por infusão intravenosa lenta.

A monitorização cuidadosa da pressão arterial, fluxo urinário e, quando possível, débito cardíaco e pressão capilar pulmonar é necessária durante a infusão de cloridrato de dopamina, assim como com qualquer agente adrenérgico.

Em pacientes com choque secundário a infarto do miocárdio, a administração deve ser cuidadosa e em baixas doses como monitoramento eletrocardiográfico e atenção para arritmias. Pacientes com história de doenças vasculares periféricas apresentam maior risco de isquemia de extremidades. Hipovolemia deve ser corrigida antes do início da infusão de dopamina.

O DOPACRIS® não deverá ser administrado na presença de taquiarritmia ou fibrilação ventricular.

Não se deve adicionar DOPACRIS® a soluções alcalinas, como o bicarbonato de sódio, pois a substância ativa será inativada.

Se for observado um aumento desproporcional na pressão arterial diastólica e uma diminuição acentuada na pressão de pulso em pacientes que receberam dopamina, a taxa de infusão deve ser diminuída e o paciente observado cuidadosamente quanto a presença de atividade vasoconstritora predominante, a menos que tal efeito seja desejado.

DOPACRIS® aumenta a frequência cardíaca e pode induzir ou exacerbar arritmias ventriculares ou supraventriculares. Se um número aumentado de batimentos ectópicos for observado, a dose deve ser reduzida, se possível e avaliações de outros fatores como balanço eletrolítico e ou presença de fármacos potencializadores de arritmias verificados. Além disso, mesmo em baixas doses, os efeitos vasoconstritores arteriais e venosos da dopamina podem exacerbar a congestão pulmonar e comprometer o débito cardíaco. Ocasionalmente esses efeitos requerem a redução da dose ou a suspensão da droga. A despeito da melhora hemodinâmica, o consumo de oxigênio e a produção de lactato pelo miocárdio podem aumentar em resposta a doses mais elevadas de DOPACRIS®, indicando que o suprimento sanguíneo coronário não aumenta suficientemente para compensar o aumento do trabalho cardíaco. Esse desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio pode induzir ou exacerbar a isquemia miocárdica.

Em taxas de infusão baixas, se ocorrer hipotensão, a taxa de infusão pode ser aumentada rapidamente a critério, até que a pressão arterial adequada seja obtida. Se a hipotensão persistir, avaliar a situação e considerar a possibilidade de um vasoconstritor mais potente como a noradrenalina. A dopamina poderá ou não ser descontinuada.

Condições como hipovolemia, hipóxia, hipercapnia e acidose devem ser corrigidas antes da administração do medicamento, pois podem reduzir a eficácia e/ou aumentar a incidência de reações adversas da dopamina. O produto não deve ser administrado a pacientes alérgicos a sulfitos, pois contém metabissulfito em seu veículo. Pacientes com histórico de doença vascular periférica secundária a aterosclerose, embolia arterial, doença de Raynaud, lesão por resfriado, endarterite diabética e doença de Buerger, apresentam risco aumentado de isquemia das extremidades. Se ocorrer uma alteração na cor ou temperatura da pele como resultado da circulação comprometida nas extremidades, os benefícios da infusão de dopamina devem ser ponderados contra o risco de possível necrose. Esta condição pode ser revertida diminuindo a taxa ou interrompendo a infusão do medicamento.

Um antídoto para isquemia periférica como a fentolamina pode ser administrado para prevenir descamação e necrose em áreas isquêmicas ou assim que possível após a evidência do extravasamento.

As propriedades vasoconstritoras da dopamina impedem sua administração pela via subcutânea ou intramuscular. O produto é inativado quando administrado pela via oral.

Gravidez

Não há estudos dirigidos e bem controlados sobre o uso de DOPACRIS® em mulheres grávidas e não se sabe se a dopamina atravessa a barreira placentária.

Estudos em animais não têm evidenciado efeitos teratogênicos. No entanto, em um estudo, a administração de dopamina a ratas prenhes resultou em uma taxa de sobrevivência diminuída do recém-nascido e um potencial de formação de catarata nos sobreviventes. Como os estudos de reprodução animal nem sempre são preditivos da resposta humana, esse fármaco deve ser usado durante a gravidez apenas se, no julgamento do médico, o benefício potencial justificar o risco para o feto. O uso de dopamina pode induzir a ocorrência de contrações uterinas e, dependendo da dose, o trabalho de parto.

Trabalho de parto e parto

Em obstetrícia, se fármacos vasopressores são usados para corrigir a hipotensão ou se forem adicionados a uma solução anestésica local, alguns fármacos ocitócicos podem causar hipertensão persistente severa e podem levar a ruptura de um vaso sanguíneo cerebral durante o período pós-parto.

Lactação

Não se sabe se este fármaco é excretado no leite humano. Como muitos fármacos são excretados no leite humano, deve-se ter cautela quando a dopamina é administrada a uma mulher que amamenta.

Uso Pediátrico

A segurança e eficácia em crianças não foi estabelecida.

Categoria C de risco na gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pacientes em uso de inibidores da monoamino-oxidase (como a isocarboxazida, o cloridrato de pargilina, o sulfato de tranilcipromina e o sulfato de fenelzina) devem ser tratados com doses reduzidas de dopamina. Deve-se usar até um décimo da dose usual de DOPACRIS®, uma vez que os IMAOs podem potencializar os efeitos do DOPACRIS®.

Antidepressivos tricíclicos podem potencializar o efeito cardiovascular de agentes adrenérgicos.

Agentes com efeitos hemodinâmicos similares (por exemplo, os efeitos iniciais do tosilato de bretílio) podem ser sinérgicos à dopamina. Pacientes recebendo fenitoínas podem apresentar hipotensão durante a administração do DOPACRIS®.

O haloperidol parece ter fortes propriedades antidopaminérgicas suprimindo a vasodilatação dopaminérgica renal e mesentérica induzida a baixas taxas de infusão de dopamina.

O produto deve ser usado com extrema cautela durante anestesia com ciclopropano, halotano ou outros anestésicos voláteis, uma vez que estes aumentam a sensibilidade do miocárdio, podendo ocorrer arritmias ventriculares.

A administração concomitante de doses baixas de dopamina e diuréticos pode produzir um efeito aditivo ou potencializador do aumento de fluxo urinário.

O uso concomitante de vasopressores (como ergonovina) e algumas drogas ocitócicas pode resultar em hipertensão grave.

Efeitos cardíacos da dopamina são antagonizados por bloqueadores beta-adrenérgicos, tais como o propranolol e o metoprolol.

A vasoconstrição periférica causada por altas doses de dopamina é antagonizada por bloqueadores alfa-adrenérgicos.

DOPACRIS® não deve ser adicionado a soluções que contenham bicarbonato de sódio ou outras soluções alcalinas intravenosas, uma vez que o fármaco é lentamente inativado em pH alcalino. Porém, a cinética dessa reação é suficientemente lenta para que o DOPACRIS® e as soluções alcalinas (aminofilina, fenitoínas, bicarbonato de sódio, etc), administradas em curto período, possam ser injetadas pelo mesmo cateter venoso.

DOPACRIS® apresenta incompatibilidade com furosemida, tiopental sódico, insulina, ampicilina e anfotericina B; misturas com sulfato de gentamicina, cefalotina sódica ou oxacilina sódica devem ser evitadas.

DOPACRIS® pode determinar níveis falsamente elevados de glicose com o uso de aparelhos manuais que usam métodos eletroquímicos de análise.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Conservar o produto em temperatura ambiente, entre 15° e 30°C, protegido da luz.

O prazo de validade do produto é de 36 meses a partir da data de fabricação

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

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

DOPACRIS® é uma solução límpida, incolor a levemente amarelada.

O produto não deve ser utilizado se, por qualquer motivo, tornar-se mais escuro que levemente amarelado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O DOPACRIS® deve ser diluído antes da administração.

A infusão pode ser iniciada com doses de 1-5 mcg/kg/min, sendo aumentadas a seguir, com intervalos de 5-10 minutos até a obtenção dos efeitos terapêuticos desejados. Normalmente as doses necessárias ficam entre 5-10 mcg/kg/min, podendo em alguns casos chegar até 20-50 mcg/kg/min. A administração de doses superiores a 50 mcg/kg/min deve ser feita a critério médico e somente em pacientes com insuficiência circulatória muito grave.

A redução do fluxo urinário sem hipotensão pode indicar necessidade de redução da dose.

Para minimizar os efeitos colaterais deve ser utilizada a menor dose que resulte em desempenho hemodinâmico satisfatório. A monitorização hemodinâmica é essencial para o uso apropriado da dopamina em pacientes com doença cardíaca isquêmica e/ou insuficiência cardíaca congestiva e deve ser instituída antes ou, assim que possível, durante o tratamento.

A administração de DOPACRIS® deve ser interrompida gradualmente (enquanto se expande o volume plasmático com soluções intravenosas), para evitar o aparecimento de hipotensão aguda.

Na insuficiência renal, baixas doses de dopamina (0,5 a 2mcg/kg/min) demonstraram aumentar o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular, além de inibir a reabsorção tubular proximal de sódio em pacientes normovolêmicos com função renal normal. Entretanto, a resposta diminui com infusões prolongadas.

Desta forma, DOPACRIS® deve ser limitado a pacientes com adequado volume intravascular que não apresentam débito urinário adequado com o uso de diuréticos apropriados. DOPACRIS® deve ser descontinuado se o paciente não responder à terapia. Caso a oligúria persista, a dopamina deve ser diminuída gradualmente nas 24 horas seguintes. Após alcançar melhora dos valores pressóricos, da diurese e das condições circulatórias gerais, a infusão deve continuar na dose que demonstrou ser mais eficaz ao paciente.

O DOPACRIS® contém 50mg de substância ativa em 10mL; portanto, adicionando-se 1 ampola em 250mL de soro fisiológico ou soro glicosado, obtém-se uma solução onde 1mL (20 gotas) contém 200mcg de substância ativa. Cada gota de solução conterá 10mcg de cloridrato de dopamina.

No caso de se medicar um paciente de 70 kg com uma dose de 5mcg/kg/min, é necessário administrar uma dose total de 350mcg/min., ou 1,75mL da solução, que correspondente a 35 gotas/min.

Modo de usar

A solução de DOPACRIS® é acondicionada em ampolas âmbar para evitar a ação da luz. A solução é incolor a levemente amarelada e deve ser utilizada imediatamente após a abertura da ampola.

O produto é fotossensível; utilizar uma capa escura para o frasco de soro a fim de evitar exposição excessiva da luz solar ou de lâmpadas artificiais.

Nunca utilizar DOPACRIS® em soluções alcalinas, pois ocorre inativação do princípio ativo.

DOPACRIS® deve ser administrado exclusivamente através de infusão intravenosa com a solução diluída antes da administração. Deve ser utilizada uma veia de grande calibre, preferencialmente o braço, evitando-se extravasamento para que não ocorra uma necrose tissular.

É recomendável fazer a diluição imediatamente antes da administração. Uma coloração amarelo-castanha na solução é um indicativo de sua decomposição, não devendo ser utilizada.

DOPACRIS® deve ser administrado através de bomba de infusão para garantir o volume preciso.

A monitorização hemodinâmica é essencial para o uso apropriado da dopamina em pacientes com doença cardíaca isquêmica e/ou insuficiência cardíaca congestiva. A monitorização deve ser instituída antes, ou assim que possível, durante o tratamento. A administração de DOPACRIS® deve ser interrompida gradualmente para evitar o aparecimento de hipotensão aguda.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas ao medicamento estão apresentadas de acordo com o sistema de classe de órgãos e listadas por frequência, utilizando a seguinte convenção: muito comum ($> 1/10$); comum ($> 1/100, < 1/10$); incomum ($> 1/1.000, < 1/100$); rara ($> 1/10.000, < 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$), desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

Reação desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis):

Sistema Cardiovascular: batimentos ectópicos, dor anginosa, palpitação, distúrbios da condução cardíaca, complexo QRS alargado, bradicardia, hipotensão, hipertensão, vasoconstrição, arritmias cardíacas: arritmia ventricular (com doses muito elevadas), taquicardia (taquicardia ventricular, taquicardia supraventricular, taquicardia paroxística supraventricular), extrassístoles (extrassístole ventricular), contração ventricular prematura, fibrilação-flutter atrial, desordem gangrenosa: gangrena nas extremidades (gangrena nos dedos, gangrena simétrica periférica) e necrose no local da aplicação e em outros membros não adjacentes; alterações periféricas de tipo isquêmico com tendência à estase vascular.

Sistema Respiratório: dispneia, hipoxemia, hipertensão pulmonar.

Sistema Gastrointestinal: náusea, vômitos, alterações da motilidade gastroduodenal, desconforto epigástrico.

Sistema Endócrino/Metabólico: azotemia, diabetes insípido, supressão/diminuição dos níveis séricos de prolactina, diminuição dos níveis de hormônio tireotrófico (TSH) e da secreção de hormônios tireoidianos, valores falsos positivos para catecolaminas urinárias, hiperglicemia, aumento dos níveis de sódio urinário, hiperpotassemia.

Sistema Nervoso Central: cefaleia, ansiedade.

Sistema dermatológico: piloereção, extravasamento no local da aplicação: isquemia tecidual ou necrose secundária a vasoespasmos e extravasamento, reação no local de aplicação.

Sistema oftálmico: indução de infarto bilateral da retina.

Sistema psiquiátrico: transtornos psicóticos, como delírios, alucinações e confusão mental.

Sistema renal: disúria e urgência miccional, nefrotoxicidade, poliúria.

Outros

Podem ocorrer efeitos desagradáveis incluindo dor precordial, dispneia e vasoconstrição indicada por aumento desproporcional na pressão diastólica. Ocasionalmente podem aparecer anormalidades na condução cardíaca. Pode ocorrer hipertensão associada a superdose. Uma vez que a dopamina é metabolizada pela MAO, a dose deve ser grandemente reduzida em pacientes recentemente tratados com substâncias que inibem esta enzima.

Em pacientes com distúrbios vasculares preexistentes, foram observadas alterações periféricas de tipo isquêmico com tendência à estase vascular e gangrena.

A meia-vida plasmática de DOPACRIS® é de cerca de 2 minutos, o que significa que eventuais efeitos colaterais podem ser controlados com a suspensão temporária ou definitiva da administração.

A frequência e a incidência dos eventos adversos não estão bem definidas devido às próprias condições para as quais o fármaco está indicado.

De forma similar à norepinefrina, DOPACRIS® provoca descamação e necrose isquêmica tecidual superficial da pele se ocorrer extravasamento. Para antagonizar o efeito vasoconstritor de um eventual extravasamento podem ser infiltrados na área afetada 5 a 10mg de fentolamina diluídos em 10 a 15mL de solução salina fisiológica, minimizando o aparecimento da necrose e da descamação.

A infusão de dopamina, mesmo em doses baixas, pode diminuir a concentração sérica de prolactina em pacientes graves.

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

10. SUPERDOSE

No caso de administração acidental de uma superdose, evidenciada por uma excessiva elevação da pressão sanguínea, deve-se reduzir a velocidade de administração ou descontinuar temporariamente o DOPACRIS® até que as condições do paciente se estabilizem. Como a duração de ação da dopamina é bastante curta, não há necessidade de cuidados adicionais. Caso estas medidas não estabilizem as condições do paciente, usar fentolamina, agente bloqueador alfa-adrenérgico de curta duração, por via intravenosa.

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

III- DIZERES LEGAIS

Reg. MS Nº 1.0298.0106

Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

Registrado por:

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ: 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

Fabricado por:

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo - SP

 **CRISTÁLIA**

PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÉUTICOS LTDA.

CNPJ nº 44.734.671/0008-28

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS



RM_0106_01

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

Anexo B
Histórico de alteração da bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera a bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|-------------------|--|--|-------------------|--|-------------------|--|--------------------|--|
| Data do Expediente | Número Expediente | Assunto | Data do Expediente | Número Expediente | Assunto | Data de Aprovação | Itens de bula | Versões (VP / VPS) | Apresentações relacionadas |
| 10/03/2021 | Pendente | 10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula | ----- | ----- | ----- | ----- | 9. Reações Adversa (VigiMed) | VPS | Ampolas de 10 mL |
| 22/11/2018 | 1104180/18-3 | 10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | I- Identificação do Medicamento (Composição) | VPS | Ampolas de 10 mL |
| 13/09/2018 | 0892982/18-3 | 10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | 1. Indicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas | VPS | Ampolas de 10 mL |
| 03/10/2017 | 2075036/17-6 | 10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | I- Identificação do medicamento. | VPS | Ampolas de 10 mL |
| 10/11/2016 | 2476031/16-5 | 10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 20/05/2016 | 1795088/16-1 | Similar-Alteração de Local de Fabricação do Medicamento de Liberação Convencional Com Prazo de Análise | 06/06/2016 | I- Identificação do medicamento. III- Dizeres Legais | VPS | Ampolas de 10 mL |
| 30/06/2014 | 0513432/14-3 | 10457 – SIMILAR Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09 | VPS | Caixa com 50 ampolas de 2 mL e 50 estojos estéreis contendo 1 ampola |

PREFEITURA MUNICIPAL DE VICOSA DO CEARÁ-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 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 | 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 | 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\$ 0,330 | 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 | 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 several loops and a long horizontal stroke extending to the right.



Detalhe do Produto: FUROSEMIDA

| | | | | | |
|---------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|--------------------|---------------------------|--------------------|
| Nome da Empresa Detentora do Registro | LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A | CNPJ | 17.159.229/0001-76 | Autorização | 1.00.370-7 |
| Processo | 25000.000813/0077 | Categoria Regulatória | Genérico | Data do registro | 03/02/2000 |
| Nome Comercial | FUROSEMIDA | Registro | 103700277 | Vencimento do registro | 02/2030 |
| Princípio Ativo | FUROSEMIDA | | | Medicamento de referência | LASIX |
| Classe Terapêutica | DIURETICOS SIMPLES | | | ATC | DIURETICOS SIMPLES |
| Parecer Público | - | | | Bulário Eletrônico | Acesse aqui |
| Rotulagem | | | | | |

| Nº | Apresentação | Registro | Forma Farmacêutica | Data de Publicação | Validade |
|----|--|---------------|--------------------|--------------------|----------|
| 1 | 10 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA | 1037002770010 | SOLUÇÃO INJETAVEL | 03/02/2000 | 24 meses |
| 2 | 10 MG/ML SOL INJ CT 50 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA | 1037002770029 | SOLUÇÃO INJETAVEL | 03/02/2000 | 24 meses |
| 3 | 10 MG/ML SOL INJ CT 60 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA | 1037002770037 | SOLUÇÃO INJETAVEL | 03/02/2000 | 24 meses |



furosemida

Solução injetável 10mg/mL

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



MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

furosemida

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÃO

Solução injetável 10mg/mL

Embalagem contendo 60 ampolas com 2mL.

USO INTRAVENOSO OU INTRAMUSCULAR USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável contém:

furosemida.....10mg

Veículo q.s.p.....1mL

Excipientes: água para injetáveis e hidróxido de sódio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de:

- edemas devido a doenças cardíacas e doenças hepáticas (ascite);
- edemas devido a doenças renais (na síndrome nefrótica, a terapia da doença causal tem prioridade);
- insuficiência cardíaca aguda, especialmente no edema pulmonar (administração conjunta com outras medidas terapêuticas);
- eliminação urinária reduzida devido à gestose (após restauração do volume de líquidos ao normal);
- edemas cerebrais como medida de suporte;
- edemas devido a queimaduras;
- crises hipertensivas (em adição a outras medidas anti-hipertensivas);
- indução de diurese forçada em envenenamentos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O uso da furosemida tem indicação desde o período neonatal (Benitz et al, 1995) até a idade adulta (Avery,1981) nos casos de edema das mais variadas formas, insuficiência cardíaca, indução de diurese e crises hipertensivas.

O estudo de Magrini F et al. (1987) confirma a eficácia de furosemida nos casos de insuficiência cardíaca e aumento da resistência vascular coronariana. O estudo de Paterna S. et al (1999) também mostrou, com muita propriedade, a eficácia e a boa tolerabilidade de furosemida no

tratamento de 30 pacientes adultos, com idades entre 65 e 85 anos portadores de insuficiência cardíaca congestiva. Este efeito também foi demonstrado no estudo de Gottlieb SS et al. (1998).

O benefício e a segurança do uso de furosemida em 46 crianças que foram submetidas a cirurgias cardíacas e usaram de forma contínua o medicamento furosemida foram confirmadas no estudo randomizado de Klinge JM et al. (1997).

O estudo randomizado de Van der Vorst MM et al (2006), envolvendo 44 pacientes portadores de insuficiência cardíaca nos graus III e IV, demonstrou que furosemida via oral também é eficaz, mesmo em quadros graves, como os envolvidos no estudo. Assim como no estudo de Paterna S et al (1999), Eterno FT et al. (1998) confirmaram que o uso de diuréticos como a furosemida melhora a compensação cardíaca, reduz edemas e melhora, em curto prazo, a capacidade física e a qualidade de vida dos pacientes.

Referência Bibliográfica

- (1) Benitz WE & Tatro DS: The Pediatric Drug Handbook, 3rd. Mosby-Year Book, Inc, St Louis, MO, 1995.
- (2) Avery GB: Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn, 2nd. JB Lippincott Company, Philadelphia, PA, 1981.
- (3) Magrini F, et al. Converting-enzyme inhibition and coronary blood flow. Circulation 1987 Jan;75(1 Pt 2):1168-74.
- (4) Paterna S, et al. Tolerability and efficacy of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution in refractory congestive heart failure. Adv Ther 1999 Sep-Oct;16(5):219-28.
- (5) Klinge JM, et al. Intermittent administration of furosemide versus continuous infusion in the postoperative management of children following open heart surgery. Intensive Care Med 1997 Jun;23(6):693-7.
- (6) Van der Vorst MM, et al. Evaluation of furosemide regimens in neonates treated with extracorporeal membrane oxygenation. Crit Care 2006;10(6):R168.
- (7) Gottlieb SS, et al. The effects of diuresis on the pharmacokinetics of the loop diuretics furosemide and torsemide in patients with heart failure. Am J Med 1998 Jun;104(6):533-8.
- (8) Eterno FT, et al. Diuréticos melhoram a capacidade funcional em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. Arq Bras Cardiol 1998;70(5):315-20.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

A furosemida é um diurético de alça que produz um efeito diurético potente com início de ação rápido e de curta duração. A furosemida bloqueia o sistema cotransportador de $\text{Na}^+\text{K}^+2\text{Cl}^-$ localizado na membrana celular luminal do ramo ascendente da alça de Henle; portanto, a eficácia da ação salurética da furosemida depende do fármaco alcançar o lúmen tubular via um mecanismo de transporte aniônico. A ação diurética resulta da inibição da reabsorção de cloreto de sódio neste segmento da alça de Henle. Como resultado, a excreção fracionada de sódio pode alcançar 35% da filtração glomerular de sódio. Os efeitos secundários do aumento da excreção de sódio são excreção urinária aumentada (devido ao gradiente osmótico) e aumento da secreção tubular distal de potássio. A excreção de íons cálcio e magnésio também é aumentada.

A furosemida interrompe o mecanismo de retorno (feedback) do túbulo glomerular da mácula densa, com o resultado de não atenuação da atividade salurética. A furosemida causa estimulação dose-dependente do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Na insuficiência cardíaca, a furosemida produz uma redução aguda da pré-carga cardíaca (pela dilatação da capacidade venosa). Este efeito vascular precoce parece ser mediado por prostaglandina e pressupõe uma função renal adequada com ativação do sistema renina-angiotensina e síntese de prostaglandina intacta. Além disso, devido ao seu efeito natriurético, a furosemida reduz a reatividade vascular das catecolaminas, que é elevada em pacientes hipertensos.

A eficácia anti-hipertensiva da furosemida é atribuída ao aumento da excreção de sódio, redução do volume sanguíneo e redução da resposta do músculo liso vascular ao estímulo vasoconstritor.

Propriedades farmacodinâmicas

O efeito diurético da furosemida ocorre dentro de 15 minutos após a administração da dose intravenosa e dentro de 1 hora após a administração da dose oral.

O aumento dose-dependente da diurese e natriurese foi demonstrado em indivíduos sadios recebendo doses de furosemida de 10mg até 100mg. A duração da ação é de aproximadamente 3 horas após uma dose intravenosa de 20mg e de 3 a 6 horas após uma dose oral de 40mg em indivíduos sadios.

Em pacientes, a relação entre as concentrações intratubulares de furosemida livre (estimadas utilizando-se a taxa de excreção urinária de furosemida) e seu efeito natriurético é apresentada na forma de uma curva sigmoide com uma taxa mínima efetiva de excreção de furosemida de aproximadamente 10µg por minuto.

Portanto, uma infusão contínua de furosemida é mais efetiva do que repetidas administrações em bolus. Além disso, não ocorre aumento significativo do efeito acima de certa dose administrada em bolus. O efeito da furosemida é reduzido, caso ocorra diminuição da secreção tubular ou da ligação da albumina intratubular ao fármaco.

Propriedades farmacocinéticas

A influência da administração concomitante de alimentos na absorção da furosemida depende da forma farmacêutica.

O volume de distribuição de furosemida é de 0,1 a 0,2 litros por kg de peso corpóreo. O volume de distribuição pode ser maior dependendo da doença de base.

A furosemida liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (mais de 98%), principalmente à albumina.

A furosemida é eliminada principalmente na forma de fármaco inalterado, primariamente pela secreção no túbulo proximal. Após administração intravenosa, 60 a 70% da dose de furosemida é excretada desta forma. O metabólito glicuronideo da furosemida equivale a 10 a 20 % das substâncias recuperadas na urina. O restante da dose é excretado nas fezes, provavelmente após a secreção biliar.

A meia-vida terminal da furosemida após a administração intravenosa é de aproximadamente 1 a 1,5 horas.

A furosemida é excretada no leite materno. A furosemida atravessa a barreira placentária e é transferida ao feto lentamente. Por esta razão, observa-se no feto e no recém-nascido as mesmas concentrações de furosemida que na mãe.

Populações especiais

-Insuficiência renal

A biodisponibilidade da furosemida não é alterada em pacientes com insuficiência renal terminal. Em insuficiência renal, a eliminação de furosemida é diminuída e a meia-vida prolongada; a meia-vida terminal pode ser de até 24 horas em pacientes com insuficiência renal severa.

Na síndrome nefrótica, a redução na concentração das proteínas plasmáticas leva a concentrações mais altas de furosemida livre. Por outro lado, a eficácia de furosemida é reduzida nestes pacientes devido à ligação intratubular da albumina e diminuição da secreção tubular.

A furosemida é pouco dialisável em pacientes sob hemodiálise, diálise peritoneal e CAPD (Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua).

-Insuficiência hepática

Em insuficiência hepática, a meia-vida de furosemida é aumentada em 30% a 90%, principalmente devido ao maior volume de distribuição. Além disso, neste grupo de pacientes existe uma ampla variação em todos os parâmetros farmacocinéticos.

-Idosos, insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão severa

Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão severa ou em pacientes idosos, a eliminação de furosemida é diminuída devido à redução na função renal.

-Pacientes pediátricos

Em crianças prematuras ou nascidas à termo, dependendo da maturidade dos rins, a eliminação de furosemida pode estar diminuída. O metabolismo do fármaco também é reduzido caso a capacidade de glucuronização da criança esteja prejudicada. A meia-vida terminal é menor do que 12 horas em crianças com mais de 33 semanas de idade pós-concepção. Em crianças com 2 meses ou mais, o "clearance" terminal é o mesmo dos adultos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não deve ser usado em pacientes com:

- insuficiência renal com anúria;
- pré-coma e coma associado à encefalopatia hepática;
- hipopotassemia severa (ver item "Reações Adversas");
- hiponatremia severa;
- hipovolemia (com ou sem hipotensão) ou desidratação;
- hipersensibilidade à furosemida, às sulfonamidas ou a qualquer componente da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para uso por lactantes.

Não há contraindicação relativa a faixas etárias.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O fluxo urinário deve ser assegurado. Em pacientes com obstrução parcial do fluxo urinário (por exemplo: em pacientes com alterações de esvaziamento da bexiga, hiperplasia prostática ou estreitamento da uretra), a produção aumentada de urina pode provocar ou agravar a doença. Deste modo, estes pacientes necessitam de monitorização cuidadosa, especialmente durante a fase inicial do tratamento.

O tratamento com furosemida necessita de supervisão médica regular. O monitoramento cuidadoso é particularmente necessário em pacientes com:

- hipotensão;
- indesejável diminuição pronunciada na pressão arterial constituir-se-ia em um risco especial (ex.: estenoses significantes de artérias coronárias ou de vasos cerebrais);
- diabetes mellitus latente ou manifesta;
- gota ou hiperuricemia assintomática (controle regular do ácido úrico);
- síndrome hepatorenal, isto é, comprometimento da função renal associado com doença hepática severa;
- hipoproteinemia, ex.: associada à síndrome nefrótica (o efeito da furosemida pode ser atenuado e sua ototoxicidade potencializada). É recomendada a titulação cuidadosa das doses da furosemida.

Durante tratamento com furosemida é geralmente recomendada a monitorização regular dos níveis de sódio, potássio e creatinina séricos; é necessária monitorização particularmente cuidadosa em casos de pacientes com alto risco de desenvolvimento de alterações eletrolíticas ou em caso de perda adicional significativa de fluidos (por exemplo, devido a vômitos, diarreia ou suor intenso). Hipovolemia ou desidratação, bem como qualquer alteração eletrolítica ou ácido-base significativas devem ser corrigidas. Isto pode requerer a descontinuação temporária da furosemida.

Existe a possibilidade de agravar ou iniciar manifestação de lúpus eritematoso sistêmico.

Gravidez e lactação

A furosemida atravessa a barreira placentária. Portanto, não deve ser administrada durante a gravidez a menos que estritamente indicada e por curtos períodos de tempo. O tratamento durante a gravidez requer monitorização do crescimento fetal.

A furosemida passa para o leite e pode inibir a lactação. As mulheres não devem amamentar se estiverem sendo tratadas com furosemida.

Categoria de risco na gravidez: categoria C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Populações especiais

Pacientes idosos

A eliminação de furosemida é diminuída devido à redução na função renal.

A ação diurética da furosemida pode levar ou contribuir para hipovolemia e desidratação, especialmente em pacientes idosos. A depleção grave de fluidos pode levar a hemoconcentração com tendência ao desenvolvimento de trombozes.

Crianças

O monitoramento cuidadoso é necessário em crianças prematuras devido a possível desenvolvimento de nefrolitíase e nefrocalcinose; a função renal deverá ser monitorizada e deverá ser realizada uma ultrassonografia renal.

Caso a furosemida seja administrada a crianças prematuras durante as primeiras semanas de vida, pode aumentar o risco de persistência de ducto de Botallo.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Alguns efeitos adversos (como queda acentuada indesejável da pressão sanguínea) podem prejudicar a capacidade do paciente em se concentrar e reagir e, portanto, constitui um risco em situações em que suas habilidades são especialmente importantes, como dirigir ou operar máquinas.

Sensibilidade cruzada

Pacientes hipersensíveis a antibióticos do tipo sulfonamidas ou sulfonilureias podem apresentar sensibilidade cruzada com o medicamento.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-medicamento

Associações desaconselhadas

Hidrato de cloral: sensação de calor, perspiração, agitação, náusea, aumento da pressão arterial e taquicardia podem ocorrer em casos isolados após a administração intravenosa da furosemida dentro de 24 horas da ingestão de hidrato de cloral. Portanto, não é recomendado o uso concomitante de furosemida e hidrato de cloral.

Antibióticos aminoglicosídicos e outros medicamentos que podem causar ototoxicidade: a furosemida pode potencializar a ototoxicidade de antibióticos aminoglicosídicos e de outros



fármacos ototóxicos, visto que os efeitos resultantes sobre a audição podem ser irreversíveis. Esta combinação de fármacos deve ser restrita à indicação médica.

Precauções de uso

Cisplatina: existe risco de ototoxicidade quando da administração concomitante de cisplatina e furosemida.

Além disto, a nefrotoxicidade da cisplatina pode ser aumentada caso a furosemida não seja administrada em baixas doses (por exemplo, 40mg em pacientes com função renal normal) e com balanço de fluidos positivo quando utilizada para obter-se diurese forçada durante o tratamento com cisplatina.

Sais de lítio: a furosemida diminui a excreção de sais de lítio e pode causar aumento dos níveis séricos de lítio, resultando em aumento do risco de toxicidade do lítio, incluindo aumento do risco de efeitos cardiotoxicos e neurotóxicos do lítio. Desta forma, recomenda-se que os níveis séricos de lítio sejam cuidadosamente monitorizados em pacientes que recebem esta combinação.

Medicamentos inibidores da ECA: pacientes que estão recebendo diuréticos podem sofrer hipotensão severa e deterioração da função renal, incluindo casos de insuficiência renal, especialmente quando um inibidor da ECA ou antagonista do receptor de angiotensina II é administrado pela primeira vez ou tem sua dose aumentada pela primeira vez. Deve-se considerar a interrupção da administração da furosemida temporariamente ou ao menos reduzir a dose de furosemida por 3 dias antes de iniciar o tratamento com ou antes de aumentar a dose de um inibidor da ECA ou antagonista do receptor de angiotensina II.

Risperidona: em estudos placebo controlados com risperidona em pacientes idosos com demência, uma maior incidência de mortalidade foi observada em pacientes tratados com furosemida mais risperidona (7,3%: idade média de 89 anos, entre 75 - 97 anos) quando comparados com pacientes tratados somente com risperidona (3,1%: idade média de 84 anos, entre 70 - 96 anos) ou somente furosemida (4,1%, idade média de 80 anos, entre 67-90 anos). O uso concomitante de risperidona com outros diuréticos (principalmente diuréticos tiazídicos usados em baixa dose) não foi associado com achados semelhantes.

Não foi identificado um mecanismo patofisiológico para explicar este achado, e não foi observado um padrão consistente para a causa das mortes. Todavia, cautela deve ser adotada e os riscos e benefícios desta combinação ou com tratamento concomitante com outros diuréticos potentes devem ser considerados antes da decisão de uso. Não houve aumento na incidência de mortalidade entre pacientes usando outros diuréticos, assim como em tratamento concomitante com risperidona. Independentemente do tratamento, a desidratação foi um fator de risco geral de mortalidade e, portanto, deve ser evitada em pacientes idosos com demência.

Levotiroxina: altas doses de furosemida podem inibir a ligação de hormônios tireoidianos às proteínas carreadoras/transportadoras e, assim, levar a um aumento transitório inicial de hormônio tireoidiano livre, seguido de uma redução geral nos níveis de hormônio tireoidiano total. Os níveis de hormônio tireoidiano devem ser monitorados.

Associações a considerar

Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs): agentes anti-inflamatórios não esteroidais (incluindo ácido acetilsalicílico) podem atenuar a ação da furosemida e sua administração concomitante pode causar insuficiência renal aguda no caso de hipovolemia ou desidratação preexistente. Em pacientes com hipovolemia ou desidratação, a administração de AINEs pode causar uma diminuição aguda da função renal. A toxicidade do salicilato pode ser aumentada pela furosemida.

Fenitoína: pode ocorrer diminuição do efeito da furosemida após administração concomitante de fenitoína.

Fármacos nefrotóxicos: a furosemida pode potencializar os efeitos nocivos de fármacos nefrotóxicos nos rins.

Corticosteroides, carbenoxolona, alcaçuz e laxantes: o uso concomitante de furosemida com corticosteroides, carbenoxolona, alcaçuz em grandes quantidades e o uso prolongado de laxantes, pode aumentar o risco de desenvolvimento de hipopotassemia.

Outros medicamentos, por exemplo, preparações de digitálicos e medicamentos que induzem a síndrome de prolongamento do intervalo QT: algumas alterações eletrolíticas (por exemplo, hipopotassemia, hipomagnesemia), podem aumentar a toxicidade destes fármacos.

Se agentes anti-hipertensivos, diuréticos ou outros fármacos que potencialmente diminuem a pressão sanguínea são administrados concomitantemente com a furosemida, uma queda mais pronunciada da pressão sanguínea pode ser esperada.

Probenecida, metotrexato e outros fármacos que, assim como a furosemida, são secretados significativamente por via tubular renal, podem reduzir o efeito da furosemida. Por outro lado, a furosemida pode diminuir a eliminação renal desses fármacos. Em caso de tratamento com altas doses (em particular, de ambos furosemida e outros fármacos), pode haver aumento nos níveis séricos e dos riscos de efeitos adversos devido à furosemida ou à medicação concomitante.

Antidiabéticos e medicamentos hipertensores simpatomiméticos (ex: epinefrina, norepinefrina): os efeitos destes fármacos podem ser reduzidos quando administrados com furosemida.

Teofilina ou relaxantes musculares do tipo curare: os efeitos destes fármacos podem aumentar quando administrados com furosemida.

Cefalosporinas: insuficiência renal pode se desenvolver em pacientes recebendo simultaneamente tratamento com furosemida e altas doses de certas cefalosporinas.

Ciclosporina A: o uso concomitante de ciclosporina A e furosemida está associado com aumento do risco de artrite gotosa subsequente à hiperuricemia induzida por furosemida e à insuficiência da ciclosporina na excreção renal de urato.

Radiocontraste: pacientes de alto risco para nefropatia por radiocontraste tratados com furosemida demonstraram maior incidência de deteriorização na função renal após receberem radiocontraste quando comparados a pacientes de alto risco que receberam somente hidratação intravenosa antes de receberem radiocontraste.

Medicamento-Alimento

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interação entre alimentos e furosemida solução injetável.

Medicamento-Exame laboratoriais

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de furosemida em exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Produto fotossensível deve ser mantido no envoltório até o momento da administração.

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.

Atenção: O número de lote e data de validade gravados na ampola podem se tornar ilegíveis ou até serem perdidos caso a embalagem entre em contato com algum tipo de solução alcoólica.

Características físicas e organolépticas: Solução límpida, incolor a levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

-Segure a ampola inclinada a um ângulo de aproximadamente 45°.

-Apoie a ponta dos polegares no estrangulamento da ampola.

-ATENÇÃO: o ponto de tinta deve estar voltado para frente, do lado oposto aos polegares.

-Com o dedo indicador envolva a parte superior da ampola, pressionando-a para trás até sua abertura.

A dose deve ser a menor possível para atingir o efeito desejado.

A administração intravenosa de furosemida é indicada em todos os casos onde a administração oral (furosemida comprimidos) não é possível ou é ineficaz (por exemplo: absorção intestinal prejudicada) ou em casos onde um rápido efeito é necessário.

A administração intravenosa de furosemida solução injetável deve ser realizada lentamente, não excedendo a velocidade de infusão de 4mg/min. Em pacientes com insuficiência renal severa (creatinina sérica > 5mg/dL), recomenda-se não exceder a velocidade de infusão de 2,5mg/min.

A administração intramuscular deve ser restrita a casos excepcionais nos quais a administração oral (furosemida comprimidos) ou intravenosa (furosemida solução injetável) não são possíveis.

A administração intramuscular não é adequada ao tratamento de condições agudas como edema pulmonar.

A substituição da administração parenteral (furosemida solução injetável) para oral (furosemida comprimidos) deve ser realizada assim que possível.

A solução injetável de furosemida tem pH aproximado a 9 sem capacidade de tamponamento. Por esta razão, o ingrediente ativo pode precipitar em valores de pH inferiores a 7. Portanto, no caso de diluição de furosemida solução injetável, deve-se ter cautela para que o pH da solução esteja dentro de uma variação de levemente alcalino para neutro. Solução salina normal é adequada como diluente.

A furosemida solução injetável não deve ser misturada com outros medicamentos na mesma seringa de injeção ou durante infusão.

A menos que seja prescrito de modo diferente, recomenda-se o seguinte esquema:

Adultos e adolescentes acima de 15 anos:

A dose inicial para adultos e adolescentes de 15 anos em diante é de 20 a 40mg (1 a 2 ampolas) de furosemida por via intravenosa ou via intramuscular.

Se após uma dose única de 20 a 40mg de furosemida (1 a 2 ampolas) o efeito diurético não for satisfatório, a dose pode ser gradualmente aumentada, em intervalos de 2 horas, de 20mg (1 ampola) a cada vez, até que seja obtida diurese satisfatória. A dose individual assim estabelecida deve depois ser administrada uma ou duas vezes por dia.

A duração do tratamento deve ser determinada pelo médico, dependendo da natureza e gravidade da doença.

Lactentes e crianças abaixo de 15 anos:

É indicada a administração parenteral (se necessário, infusão gota a gota) somente em condições de risco de vida.

Para injeção intravenosa ou intramuscular, o esquema de posologia é de 1mg de furosemida por kg de peso corporal até um máximo diário de 20mg (1 ampola).

A terapia deve ser mudada para administração oral (furosemida comprimidos) tão logo seja possível.

Populações especiais

Edema pulmonar agudo: Administrar uma dose inicial de 40mg de furosemida (2 ampolas) por via intravenosa. Se a condição do paciente requerer, injetar uma dose adicional de 20 a 40mg de furosemida (1 a 2 ampolas) após 20 minutos. A posologia indicada para o tratamento é de 100mg a 300mg ao dia, por um período máximo de 48 horas.

Diurese forçada: Administrar 20 a 40mg de furosemida (1 a 2 ampolas) em adição à infusão de solução de eletrólitos. O tratamento posterior depende da eliminação de urina e deve incluir a substituição de perdas de líquido e de eletrólitos. No envenenamento com substâncias ácidas ou básicas, a taxa de eliminação pode ser aumentada ainda mais pela alcalinização ou acidificação da urina, respectivamente. A posologia indicada para o tratamento é de 100mg a 300mg ao dia, por um período máximo de 48 horas.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

A seguinte taxa de frequência é utilizada, quando aplicável:

Reação muito comum (> 1/10)

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10)

Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100)

Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000)

Reação muito rara (≤ 1/10.000)

Desconhecido: não pode ser estimada por dados disponíveis.

Distúrbios metabólicos e nutricional (ver item "Advertências e Precauções").

Muito comum: distúrbios eletrolíticos (incluindo sintomáticos), desidratação e hipovolemia, especialmente em pacientes idosos, aumento nos níveis séricos de creatinina e triglicérides.

Comum: hiponatremia, hipocloremia, hipopotassemia, aumento nos níveis séricos de colesterol e ácido úrico, crises de gota e aumento no volume urinário.

Incomum: tolerância à glicose diminuída; o diabetes mellitus latente pode se manifestar (ver item "Advertências e Precauções").

Desconhecido: hipocalcemia, hipomagnesemia, aumento nos níveis séricos de ureia e alcalose metabólica, Síndrome de Bartter no contexto de uso inadequado e/ou a longo prazo da furosemida.

Distúrbios vasculares

Muito comum (para infusão intravenosa): hipotensão incluindo hipotensão ortostática (ver item "Advertências e Precauções").

Raro: vasculite.

Desconhecido: trombose.

Distúrbios renal e urinário

Comum: aumento no volume urinário.

Raro: nefrite tubulointersticial.

Desconhecido: aumento nos níveis de sódio e cloreto na urina; retenção urinária (em pacientes com obstrução parcial do fluxo urinário); nefrocalcinose/nefrolitíase em crianças prematuras (ver item "Advertências e Precauções"), falência renal (ver item "Interações Medicamentosas").

Distúrbios gastrintestinais

Incomum: náuseas.

Raro: vômitos, diarreia.



Muito raro: pancreatite aguda.

Distúrbios hepatobiliares

Muito raro: colestase, aumento nas transaminases.

Distúrbios auditivos e labirinto

Incomum: alterações na audição, embora geralmente de caráter transitório, particularmente em pacientes com insuficiência renal, hipoproteïnemia (por exemplo: síndrome nefrótica) e/ou quando furosemida intravenosa for administrada rapidamente. Casos de surdez, algumas vezes irreversível, foram reportados após administração oral ou IV de furosemida.

Muito raro: tinido.

Distúrbios no tecido subcutâneo e pele

Incomum: prurido, urticária, rash, dermatites bolhosas, eritema multiforme, penfigoide, dermatite esfoliativa, púrpura, reação de fotossensibilidade.

Desconhecido: síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, PEGA (Pustulose Exantemática Generalizada Aguda) e DRESS (rash ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos), reações liquenoides.

Distúrbios do sistema imune

Raro: reações anafiláticas ou anafilactoides severas (por exemplo, com choque).

Desconhecido: agravamento ou início de manifestação de lúpus eritematoso sistêmico.

Distúrbios do sistema nervoso

Raro: parestesia.

Comum: encefalopatia hepática em pacientes com insuficiência hepatocelular (ver item "Contraindicações").

Desconhecido: vertigem, desmaio ou perda de consciência, cefaleia.

Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo

Comum: hemoconcentração.

Incomum: trombocitopenia.

Raro: leucopenia, eosinofilia.

Muito raro: agranulocitose, anemia aplástica ou anemia hemolítica.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Desconhecido: casos de rabdomiólise foram relatados, muitas vezes nas situações de hipopotassemia severa (ver item "Contraindicações").

Distúrbios congênito e genético/familiar

Desconhecido: risco aumentado de persistência do ducto arterioso quando furosemida for administrada a crianças prematuras durante as primeiras semanas de vida.

Distúrbios gerais e condições no local da administração

Raro: febre.

Desconhecido: Dor local após injeção intramuscular.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

O quadro clínico da superdose aguda e crônica com furosemida depende fundamentalmente da extensão e consequências da perda de eletrólitos e fluidos como, por exemplo, hipovolemia, desidratação, hemoconcentração, arritmias cardíacas (incluindo bloqueio A-V e fibrilação ventricular). Os sintomas destas alterações incluem hipotensão severa (progredindo para choque), insuficiência renal aguda, trombose, estado de delírio, paralisia flácida, apatia e confusão.



Tratamento

Não se conhece antídoto específico para a furosemida.

Alterações clinicamente relevantes do balanço eletrolítico e de fluidos devem ser corrigidas conjuntamente com a prevenção e tratamento de complicações sérias resultantes de distúrbios e de outros efeitos no organismo, podendo ser necessária monitorização médica intensiva geral e específica e medidas terapêuticas.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. nº 1.0370. 0277

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659



LABORATÓRIO TEUTO

BRASILEIRO S/A.

CNPJ – 17.159.229/0001 -76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA

CEP 75132-140 – Anápolis – GO

Indústria Brasileira



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 14/01/2021.

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 |
| 07/01/2014 | 0010257/14-1 | 10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC - 60/12 | 07/01/2014 | 0010257/14-1 | 10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC - 60/12 | 07/01/2014 | Versão inicial | VPS | -10mg/mL sol inj ct 5 amp vd x 2mL. -10mg/mL sol inj ct 50 amp vd x 2mL (emb hosp). -10mg/mL sol inj ct 60 amp vd x 2mL (emb hosp). |
| 15/01/2016 | 1165527/16-5 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12 | 16/01/2016 | 1165527/16-5 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12 | 15/01/2016 | 6. Interações medicamentosas | VPS | -10mg/mL sol inj ct 5 amp vd x 2mL. -10mg/mL sol inj ct 50 amp vd x 2mL (emb hosp). -10mg/mL sol inj ct 60 amp vd x 2mL (emb hosp). |
| 24/05/2016 | 1801510/16-7 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12 | 24/05/2016 | 1801510/16-7 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12 | 24/05/2016 | 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas | VPS | -10mg/mL sol inj ct 5 amp vd x 2mL. -10mg/mL sol inj ct 50 amp vd x 2mL (emb hosp). -10mg/mL sol inj ct 60 amp vd x 2mL (emb hosp). |
| 25/08/2016 | 2217458/16-3 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12 | 25/08/2016 | 2217458/16-3 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12 | 25/08/2016 | 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações adversas | VPS | -10mg/mL sol inj ct 5 amp vd x 2mL. -10mg/mL sol inj ct 50 amp vd x 2mL (emb hosp). -10mg/mL sol inj ct 60 amp vd x 2mL (emb hosp). |



| | | | | | | | | | | | |
|------------|--------------|---|------------|--------------|---|------------|---|------------|--|-----|---|
| 12/09/2017 | 1943244/17-5 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12 | 12/09/2017 | 1943244/17-5 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12 | 12/09/2017 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12 | 12/09/2017 | Apresentações 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar | VPS | -10mg/mL sol inj ct 60 amp vd x 2mL (emb hosp). |
| 06/11/2017 | 2177033/17-6 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12 | 06/11/2017 | 2177033/17-6 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12 | 06/11/2017 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12 | 06/11/2017 | 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas | VPS | -10mg/mL sol inj ct 60 amp vd x 2mL (emb hosp). |
| 13/04/2021 | 1412140/21-9 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12 | 13/04/2021 | 1412140/21-9 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12 | 13/04/2021 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12 | 13/04/2021 | 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas | VPS | -10mg/mL sol inj ct 60 amp vd x 2mL (emb hosp). |
| 14/04/2021 | - | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12 | 14/04/2021 | - | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12 | 14/04/2021 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC - 60/12 | 14/04/2021 | 9. Reações adversas Dizeres legais (SAC) | VPS | -10mg/mL sol inj ct 60 amp vd x 2mL (emb hosp). |



PREFEITURA MUNICIPAL DE VICOSA DO CEARÁ-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 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 | 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\$ 0,890 | 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 | 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



Handwritten signature.