



Cliente.: 17140-FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUI
Att.: COMISSAO PERMANENTE DE LICITACAO
Ref.: PROCESSO AD: 23111.021379/2021-74

Folha: 692/0001
Data: 12/05/2022

PREGAO ELETRONICO No. 07/2022 REF#
Abertura: 12/05/2022 Hora: 09:00

---Item		Quantidade	Apr.	D i s c r i m i n a c a o			Marca/Fabricante	Vlr.	Unit.	Total
11		300,00	AMP	442584 NORADREM - NOREPINEFRINA	8MG (2MG/ML)	INJ 4ML APRES	CX 50 AMP			
				Registro no M.S. :	1134300660029		HIPOLABOR-M (MG)	5,50		1.650,00
12		500,00	CPR	435523 ADREN -ADRENALINA	1MG APRES	CX C/100 AMP. 1ML				
				Registro no M.S. :	1134300010016		HIPOLABOR-M (MG)	1,50		750,00
26		2.000,00	AMP	272817 DORMIUN - MIDAZOLAN	5MG/ML APRES	CX C/50 AMP 3ML				
				Registro no M.S. :	1049702040116		UNIAO QUIMI (DF)	2,30		4.600,00

Total Geral: 7.000,00
(SETE MIL REAIS)

Declaramos que concordamos com todas as normas que regem este edital, impostos e despesas inclusos nos preços. Material de procedência nacional.
ALIQUOTA DE ICMS DO ESTADO DE : 18%
VALIDADE DOS PRODUTOS COTADOS: 24 (vinte e quatro) meses.
Portaria n. 344 de 12/05/1998 e suas atualizações.

Capítulo IX

Da Embalagem
"ART. 78 - Os medicamentos a base de substancia constantes das listas deste regulamento tecnico e de suas atualizacoes, devendo ser comercializados em embalagens inviolaveis e de facil identifi- cacao.

Validade da Proposta ..: 90 DIAS
Prazo de Entrega: 10 DIAS
Condições de Pagamento : 30 DIAS

Agencia: 3433-9
Conta: 7048-3
Banco do Brasil

Apotek Distribuidora de Medicamentos e Materiais Hospitalares Ltda
CNPJ: 36.099.392/0001-35
Felipe Longa da Fonte
RG Nº 8.321.656 – SDS/PE
CPF Nº 122.495.934-50
Dir.

 licitacao@apotekdistribuidora.com.br, contratos@apotekdistribuidora.com.br, pedidos@apotekdistribuidora.com.br,
Fone: (81) 99618-2027

Noradrem
(hemitartarato de norepinefrina monoidratada)

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Solução injetável

2 mg/mL

Noradrem

hemitartrato de norepinefrina monoidratada

FORMA FARMACÊUTICA:

Solução Injetável

APRESENTAÇÃO:

2 mg/mL - Cartucho com 10ampolas contendo 4 mL

2 mg/mL - Caixa com 50ampolas contendo 4 mL

2 mg/mL - Caixa com 100ampolas contendo 4 mL

USO ADULTO • USO INTRAVENOSO (I.V.)**COMPOSIÇÃO:**

Cada mL de solução injetável contém:

hemitartrato de norepinefrina monoidratada.....2 mg*

*equivalente a 1mg de norepinefrina base

Veículo q.s.p.....1 mL

(cloreto de sódio, bisulfito de sódio, hidróxido de sódio, água para injetáveis)

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

Este medicamento é destinado ao controle da pressão sanguínea em certos estados hipotensivos agudos (por exemplo, feocromocitomia, simpatectomia, poliomielite, infarto do miocárdio, septicemia, transfusão sanguínea e reações a drogas). É indicado também como coadjuvante no tratamento da parada cardíaca e hipotensão profunda.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudo clínico prospectivo, randomizado, aberto, realizado em uma unidade de terapia intensiva foi delineado para comparar dopamina à norepinefrina como o vasopressor inicial após reposição de volume líquido em 252 pacientes adultos com choque séptico.

O endpoint primário de eficácia foi todas as causas de mortalidade em 28 dias. Os endpoints secundários incluíram disfunção orgânica, tempo de permanência em hospital ou na UTI, e segurança (principalmente ocorrência de arritmias). A taxa de mortalidade em 28 dias foi de 50% (67/134) com a dopamina como vasopressor inicial em comparação com 43% (51/118) para o tratamento da norepinefrina ($p = 0,282$). Houve uma incidência significativamente maior de taquicardia sinusal com dopamina [27,5% (33/120)] do que com norepinefrina [5,3% (7/132)] e arritmias observadas com o tratamento de dopamina [23,3% (18/120)] quando comparada ao tratamento norepinefrina [5,3% (7/132)] ($p < 0,0001$), respectivamente. A análise de regressão logística identificou o escore APACHE II ($p < 0,0001$) e arritmia ($p < 0,015$) como preditores significativos de resultado.

Nesta estratégia de suporte vaso pressórica para pacientes em choque séptico, dopamina e norepinefrina foram igualmente eficazes como agentes iniciais para taxas de mortalidade em 28 dias. No entanto, houve um número significativamente maior de arritmias cardíacas com o tratamento dopamina. Os doentes que recebem dopamina devem ser monitorizados para o desenvolvimento de arritmias cardíacas. (PATEL,2010)

Em estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, pacientes que tiveram choque séptico e estavam recebendo um mínimo de 5 µg de norepinefrina por minuto foram randomizados para receber uma dose baixa de vasopressina (0,01 a 0,03 UI por minuto) ou norepinefrina (5 a 15 µg por minuto), além dos vasopressores do período “open-label”. Todas as infusões vasopressoras foram tituladas e infundidas de acordo com protocolos vigentes para manter uma pressão arterial alvo. O desfecho primário foi a taxa de mortalidade de 28 dias após o início das infusões.

Um total de 778 pacientes foi submetido à randomização e infundido com o fármaco em estudo (396 doentes receberam vasopressina e 382 norepinefrina) e incluído na análise. Não houve diferença significativa entre os grupos vasopressina e norepinefrina na taxa de mortalidade em 28 dias (35,4% e 39,3%, respectivamente; $P = 0,26$) ou na mortalidade de 90 dias (43,9% e 49,6%, respectivamente; $P = 0,11$). Não houve diferenças significativas nas taxas globais de eventos adversos graves (10,3% e 10,5%, respectivamente; $P = 1,00$). No estrato definido prospectivamente como choque séptico menos grave, a taxa de mortalidade foi significativamente menor no grupo de vasopressina do que no grupo norepinefrina aos 28 dias (26,5% versus 35,7%; $P = 0,05$); no estrato de choque séptico mais grave, não houve diferença significativa na mortalidade de 28 dias (44,0% e 42,5%, respectivamente; $P = 0,76$). Um teste para heterogeneidade entre estes dois estratos do estudo não foi significativo ($P = 0,10$).

Em relação à análise de subgrupos, a significância estatística destas observações é incerta, especialmente pela realização de múltiplos testes estatísticos realizados, este achado deve ser considerado apenas como um gerador de hipótese para ser testado em futuros ensaios.

Os autores concluíram que, vasopressina em baixa dose não reduziu as taxas de mortalidade quando comparado com a norepinefrina entre os pacientes com choque séptico que foram tratados com catecolaminas vasopressores (RUSSEL, 2008).

Em estudo randomizado e controlado, delineado para comparar os efeitos da dopamina, noradrenalina, adrenalina, e a combinação de noradrenalina e dobutamina sobre o metabolismo da mucosa gástrica e oxigenação sistêmica em pacientes com choque séptico. Cada paciente recebeu dopamina, em primeiro lugar, em seguida, numa sucessão aleatória epinefrina, norepinefrina, ou norepinefrina-dobutamina, a pressão arterial sistêmica média foi mantida a > 9,31 kPa. Após 120 minutos de cada tratamento, os parâmetros hemodinâmicos, taxa de oxigênio metabólico e da mucosa gástrica foram obtidos.

Epinefrina induziu um aumento significativo na frequência cardíaca em comparação com os outros três grupos ($P < 0,05$), e um índice cardíaco significativamente maior em comparação com a noradrenalina sozinha e norepinefrina-dobutamina ($P < 0,05$). Os valores da relação de extração de oxigênio foram menores com infusão de epinefrina, em comparação com os outros três grupos ($P < 0,05$). As concentrações de lactato arterial diminuíram significativamente com norepinefrina-dobutamina, em comparação com as infusões de dopamina e epinefrina ($P < 0,05$). Em comparação com a infusão de epinefrina, os valores de pH gástricos intramucosa foram maiores com infusão de noradrenalina-dobutamina ($7,25 \pm 0,09$ vs $7,14 \pm 0,07$, $P < 0,05$).

Dopamina, noradrenalina, adrenalina, ou norepinefrina-dobutamina melhoraram a pressão arterial. Epinefrina e dopamina apresentaram efeito deletério sobre o metabolismo do oxigênio, enquanto a norepinefrina acrescida de uma dose baixa de dobutamina melhorou a perfusão e utilização de oxigênio na mucosa gástrica e nos tecidos (ZHOU, 2002).

Em estudo multicêntrico, randomizado, foram incluídos pacientes com choque para receber dopamina ou norepinefrina como terapia vasopressora de primeira linha para restaurar e manter a pressão arterial. Quando a pressão arterial não pode ser mantida com uma dose de 20 µg por quilograma de peso corporal por minuto para os pacientes do braço da dopamina ou uma dose de 0,19 µg por quilograma por minuto para a norepinefrina, noradrenalina, adrenalina, ou vasopressina foram adicionadas (fase open-label). O desfecho primário foi a taxa de mortalidade em 28 dias após a aleatorização; desfechos secundários incluíram o número de dias sem necessidade de suporte de órgãos (sistêmico) e a ocorrência de eventos adversos.

O estudo incluiu 1679 doentes, dos quais 858 no braço da dopamina e 821 no da norepinefrina. As características basais dos grupos foram semelhantes. Não houve diferença significativa entre os grupos na taxa de mortalidade aos 28 dias (52,5% no grupo de dopamina e de 48,5% no grupo de norepinefrina; odds ratio com dopamina, 1,17; 95% intervalo de confiança, 0,97-1,42; $P = 0,10$). No entanto, ocorreu maior número de eventos arrítmicos entre os pacientes tratados com dopamina do que entre aqueles tratados com noradrenalina (207 eventos [24,1%] versus 102 eventos [12,4%], $P < 0,001$).

Uma análise de subgrupo mostrou que a dopamina, em comparação com norepinefrina, foi associada com um aumento da taxa de morte de 28 dias entre os 280 pacientes com choque cardiogênico, mas não entre os 1044 pacientes com choque séptico ou os 263 com choque hipovolêmico ($P = 0,03$ para choque cardiogênico, $P = 0,19$ para choque séptico, e $P = 0,84$ para choque hipovolêmico, em análises de Kaplan-Meier).

Os autores concluíram que, embora não tenha havido diferença significativa na taxa de mortalidade entre os pacientes com choque que foram tratados com dopamina como agente vasopressor de primeira linha e aqueles que foram tratados com norepinefrina, a utilização de dopamina foi associada com um maior número de eventos adversos. (DE BACKER, 2010)

Com o objetivo de determinar se havia diferença entre epinefrina e norepinefrina na tentativa de estabilizar a pressão arterial média (PAM) em pacientes internados na unidade de terapia intensiva (UTI) com o diagnóstico de choque, os autores conduziram um estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado e controlado.

População do estudo: pacientes que necessitaram de vasopressor para qualquer etiologia foram aleatorizados. Pacientes com choque séptico e insuficiência circulatória aguda foram analisados separadamente.

Intervenções: Infusões “cegas” de epinefrina ou norepinefrina para alcançar uma pressão arterial ≥ 70 mmHg durante a internação na UTI.

O desfecho primário foi alcançar e manter a PAM por mais de 24 h sem vasopressores. Os desfechos secundários foram a taxa de mortalidade em 28 e 90 dias. Duzentos e oitenta pacientes foram randomizados para receber epinefrina ou norepinefrina. O tempo médio para atingir a meta PAM foi de 35,1 h (intervalo interquartil (IQR) 13,8-70,4 h) com epinefrina e 40,0 h (IQR 14,5-120 h) com norepinefrina (risco relativo (RR) 0,88; Intervalo de confiança de 95% (IC) 0,69-1,12; $P = 0,26$). Não houve diferença no tempo para atingir as metas da PAM nos subgrupos de pacientes com sepse grave ($n = 158$; RR de 0,81; IC de 95% 0,59-1,12; $P = 0,18$) ou aqueles com falência circulatória aguda ($n = 192$; RR 0,89; IC de 95% 0,62-1,27; $P = 0,49$) entre epinefrina e norepinefrina. A epinefrina foi associada com o desenvolvimento de significativos efeitos metabólicos transitórios, mas que os justificaram a retirada de 18/139 (12,9%) pacientes do estudo para procedimentos clínicos complementares. Não houve diferença na mortalidade de 28 e 90 dias.

Apesar do desenvolvimento de eventos adversos potencialmente relacionados com epinefrina, não houve diferença no atingimento da meta de PAM entre epinefrina e norepinefrina em uma população heterogênea de pacientes de UTI (MYBURGH, 2008).

REFERÊNCIAS

- De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010; 362(9):779-89.
Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, et al. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2008; 34(12):2226-34.
Patel GP, Grahe JS, Sperry M, et al. Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. *Shock*. 2010; 33(4):375-80.
Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008; 358(9):877-87.
Zhou SX, Qiu HB, Huang YZ, et al. Effects of norepinephrine, epinephrine, and norepinephrine-dobutamine on systemic and gastric mucosal oxygenation in septic shock. *Acta Pharmacol Sin*. 2002; 23(7):654-8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Hemitartarato de norepinefrina monoidratada, quimicamente o (R)-2-amino-1 (3,4-dihidroxifenil) etanol hidrogen (2R, 3R)- hemitartrato monohidratado ($C_8H_{11}NO_3.C_4H_6O_6.H_2O$). A norepinefrina é uma droga simpaticomimética. Os agentes simpaticomiméticos mimetizam as ações produzidas pela estimulação dos nervos simpáticos pós-ganglionares ou adrenérgicos, incluindo a estimulação do coração e sistema nervoso central, vasoconstrição dos vasos sanguíneos que irrigam a pele e as membranas mucosas, dilatação dos brônquios e dos vasos sanguíneos que irrigam os músculos esqueléticos, e modulação do metabolismo. No corpo, conhecem-se 3 (três) catecolaminas simpáticas: a norepinefrina, que é o neurotransmissor endógeno ao nível dos nervos simpáticos pós-ganglionares e no interior do sistema nervoso central; epinefrina, com funções metabólicas, predominantemente; e dopamina, que é, predominantemente, um neurotransmissor central.

Os agentes simpaticomiméticos diferem em suas ações em concordância com os receptores nos quais atuam.

A subdivisão básica é entre alfa e beta-receptores adrenérgicos, que podem ser, além disso, categorizados em:

Alfa₁-receptores, localizados, predominantemente, nas pós-sinapses dos músculos lisos e glândulas, e que são envolvidos nas ações vasoconstritoras dos simpaticomiméticos.

Alfa₂-receptores, acredita-se existirem nas terminações nervosas pré-sinápticas, e pensa-se que estejam envolvidos, através de um mecanismo de feedback, na inibição da liberação neurotransmissora e que possam ser responsáveis pela inibição da atividade intestinal vista com os agonistas alfa-adrenérgicos.

Beta₁-receptores, que estão envolvidos nos efeitos dos simpatomiméticos sobre o coração.

Beta₂-receptores, que, entre outros efeitos, mediam a broncodilatação e o relaxamento uterino.

A norepinefrina, uma catecolamina, é um agente simpaticomimético de ação rápida com pronunciados efeitos sobre os receptores *alfa-adrenérgicos* e menos pronunciados sobre os *receptores beta-adrenérgicos*.

A norepinefrina é um neurotransmissor, armazenado em grânulos nos axônios nervosos, que é liberado nas terminações das fibras nervosas adrenérgicas pós-ganglionares, quando da estimulação destas.

Um pouco dela está também presente na medula suprarrenal, da qual é liberada junto com a epinefrina. O mais importante efeito da norepinefrina é elevar as pressões sanguíneas sistólica e diastólica (que se faz acompanhar por uma diminuição reflexa do ritmo cardíaco). Isto é um resultado de seus efeitos alfa-estimulantes, que causam vasoconstrição, com redução do fluxo sanguíneo nos rins, fígado, pele e, frequentemente, musculatura esquelética. O útero grávido também se contrai; altas doses liberam glicose do fígado e tem outros efeitos hormonais similares aos da epinefrina. Existe pequena estimulação do sistema nervoso central. Os efeitos beta-estimulantes da norepinefrina têm uma ação inotrópica positiva sobre o coração, mas se traduzem em pequeno efeito broncodilatador. A norepinefrina é usada na recuperação emergencial da pressão sanguínea em estados hipotensivos agudos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Noradrem é contraindicado para pacientes que tenham apresentado reações de hipersensibilidade a quaisquer componentes de sua formulação.

Noradrem não deve ser administrado a pacientes que se encontram hipotensos por déficit no volume sanguíneo, exceto como medida emergencial para manter a perfusão arterial coronariana e cerebral até que a terapia de reposição do volume sanguíneo possa ser completada. A administração contínua de Noradrem para manutenção da pressão sanguínea na ausência de volume sanguíneo adequado pode acarretar severa vasoconstrição periférica e visceral, diminuição da perfusão renal e de débito urinário, fluxo sanguíneo sistêmico insuficiente apesar de pressão sanguínea “normal”, hipoxia tissular e acidose lática.

Noradrem também não deve ser administrado a pacientes com trombose vascular mesentérica ou periférica (em razão do risco de aumento da isquemia e extensão da área de infarto) a menos que, na opinião do médico assistente, sua administração seja necessária como procedimento salva-vidas.

Os anestésicos ciclopropano e halotano aumentam a irritabilidade autonômica cardíaca e por esse motivo parecem sensibilizar o miocárdio à ação da epinefrina ou norepinefrina administrada intravenosamente. Portanto, o uso de Noradrem durante anestesia com esses anestésicos é geralmente considerado contraindicado em razão do risco de surgimento de taquicardia ventricular ou fibrilação.

Os mesmos tipos de arritmias cardíacas podem resultar do uso de Noradrem em pacientes com hipoxia profunda ou hipercarbia.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Noradrem contém em sua formulação bisulfito de sódio, um sulfato que pode causar, em pessoas suscetíveis, reações do tipo alérgico, incluindo sintomas anafiláticos com risco à vida ou episódios asmáticos menos graves. A prevalência total da sensibilidade ao sulfato, na população geral, é desconhecida. Esta sensibilidade é vista mais frequentemente em asmáticos do que na população não asmática.

Em razão da potência do hemitartrato de norepinefrina e das respostas variadas às substâncias pressorais, sempre existe a possibilidade de que possa ocorrer elevação da pressão sanguínea a um nível perigosamente alto com doses excessivas deste agente pressor. É, portanto, recomendável, registrar a pressão sanguínea a cada 2 (dois) minutos a partir do início da administração até que a pressão sanguínea almejada seja obtida e, em seguida, a cada 5 (cinco) minutos se a administração for continuada.

A velocidade do fluxo deve ser vigiada ininterruptamente e o paciente nunca deve ser deixado desassistido enquanto receber Noradrem.

Cefaleia pode ser um sintoma de hipertensão devido à superdosagem.

Sempre que possível, as infusões de Noradrem devem ser feitas numa veia de grande porte, particularmente numa veia antecubital porque, quando administrado nesta veia, o risco de necrose da pele suprajacente, por vasoconstrição prolongada, é, aparentemente, muito pequeno. Alguns autores têm indicado que a veia femoral é também uma via de administração aceitável. Uma técnica de cateter preso deve ser evitada, quando possível, uma vez que a obstrução do fluxo sanguíneo ao redor do tubo pode causar êxtase e aumento da concentração local da droga. Doenças vasculares oclusivas (por exemplo, arteriosclerose, endarterite diabética, doença de Buerger) ocorrem com maior frequência nas extremidades inferiores que nas superiores; portanto, deve-se evitar as veias da perna em pacientes idosos ou naqueles que sofrem de tais distúrbios. Foi relatada gangrena numa extremidade inferior quando se administraram infusões de Noradrem em uma veia do tornozelo.

O local da infusão deve ser observado constantemente quanto ao fluxo livre. Deve-se ter cuidado para evitar o extravasamento de Noradrem nos tecidos, uma vez que pode surgir necrose local devido a ação vasoconstritora do medicamento. Palidez no curso da veia onde é infundido o medicamento, às vezes sem extravasamento óbvio, tem sido atribuído à constrição da vasa vasorum, com permeabilidade da parede da veia aumentada, permitindo algum vazamento. Isto também pode progredir, em raras ocasiões, para escara superficial, particularmente durante infusão em veias da perna em pacientes idosos ou naqueles sofrendo de doença vascular obliterante. Assim, se ocorrer embranquecimento (palidez), deve-se considerar a conveniência de mudar o local da infusão a intervalos, para possibilitar que os efeitos da vasoconstrição local regredam.

IMPORTANTE - Antídoto para isquemia por extravasamento:

Para evitar escrificação e necrose em áreas nas quais tenha ocorrido extravasamento, o local deve ser infiltrado, tão logo seja possível, com 10 a 15 mL de solução salina contendo de 5 a 10 mg de fentolamina, um agente bloqueador adrenérgico. Uma seringa com uma agulha hipodérmica deve ser usada, com a solução sendo infiltrada com abundância por toda a área, que é facilmente identificada pela sua baixa temperatura, dureza e aparência pálida. O bloqueio

simpático com fentolamina causa imediata e evidente alteração hiperêmica local, se a área é infiltrada dentro de 12 horas. Portanto, a fentolamina deverá ser administrada tão logo seja possível, após verificação do extravasamento.

Uso na gravidez e lactação

Não existem, em animais, estudos disponíveis sobre a reprodução, conduzidos com Noradrem. É também desconhecido se Noradrem pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. Logo, Noradrem somente deve ser administrado a mulheres grávidas se absolutamente necessário.

Amamentação: É desconhecido se esta droga (hemitartarato de norepinefrina monoidratada) é excretada no leite humano, uma vez que muitas drogas são excretadas por esta via, deve-se ter cuidado quando da administração de Noradrem a lactantes.

Uso pediátrico

A segurança e a efetividade de Noradrem em crianças ainda não foram estabelecidas.

Uso em idosos

Noradrem deve ser administrado com cautela em pacientes com idade superior a 65 anos, por serem mais sensíveis aos efeitos do medicamento, assim como naqueles com circulação coronariana ou cerebral debilitadas, a diminuição do débito cardíaco poderá ser prejudicial.

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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Noradrem solução injetável deve ser usado com extrema cautela em pacientes em tratamento com inibidores da monoamino-oxidase (IMAO), ou antidepressivos dos tipos triptilina ou imipramina, porque pode causar grave e prolongada hipertensão.

Os anestésicos ciclopropano e halotano aumentam a irritabilidade autonômica cardíaca e por esse motivo parecem sensibilizar o miocárdio à ação da epinefrina ou norepinefrina administrada intravenosamente. Consequentemente o uso do Noradrem solução injetável durante a anestesia por ciclopropano e halotano é geralmente contraindicado devido ao risco de produzir taquicardia ou fibrilação ventricular. O mesmo tipo de arritmia pode resultar do uso de Noradrem solução injetável em pacientes com hipoxia ou hipercarbia profunda.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Noradrem (hemitartarato de norepinefrina monoidratada) solução injetável deve ser conservado em temperatura ambiente (15 a 30 °C). Proteger da luz.

Aspectos físicos: ampola de vidro âmbar contendo 4 mL.

Características organolépticas: solução incolor a levemente amarelada, inodora.

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

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A injeção de Noradrem é um medicamento concentrado, potente que deve ser diluído em soluções contendo glicose antes da infusão. A infusão de Noradrem deve ser realizada em veias de largo calibre.

Noradrem deve ser utilizado apenas em infusão intravenosa. Deve-se diluir antes do uso e descartar as porções não utilizadas.

Restabelecimento da pressão sanguínea em estados hipotensivos agudos:

A depleção do volume sanguíneo deve ser corrigida completamente, sempre que possível, antes que qualquer vasopressor seja administrado. Como medida emergencial, a pressão intra-aórtica deve ser mantida, para evitar isquemia arterial cerebral ou coronariana. Noradrem pode ser administrado antes ou conjuntamente com a reposição do volume sanguíneo.

Diluente: Noradrem deve ser diluído em solução para injeção de glicose 5% ou solução para injeção de glicose 5% + cloreto de sódio. O conteúdo de glicose nessas soluções é a proteção contra significantes perdas de potência devido à oxidação. **Não é recomendada a administração apenas em solução salina.** Sangue ou plasma, se indicados para aumentar o volume sanguíneo, devem ser administrados separadamente (por exemplo, pelo uso de conexões em Y e recipientes distintos se administrados simultaneamente).

Dose média: Adicionar uma ampola de 4 mL de Noradrem a 1000 mL de uma solução contendo 5% de glicose.

Cada mL desta diluição conterá: 8 µg de hemitartarato de norepinefrina (equivalente a 4 µg de norepinefrina base.)

A solução diluída em glicose 5% é estável por 24 horas em temperatura ambiente, com pequena perda de atividade, desde que protegida da luz e calor. Portanto, utilize equipamento âmbar ou envolva-o em papel alumínio (Martindale / The Extra Pharmacopoeia - 29th edition - pág. 1470 e Handbook on injectable drugs 11^a edition).

Obs.: É primordial o controle do débito de perfusão, pois a sensibilidade ao produto varia consideravelmente de pessoa a pessoa. Administrar esta solução por infusão intravenosa. Inserir um cateter plástico para uso intravenoso com uma agulha de calibre apropriado, firmemente fixado com fita adesiva, evitando, sempre que possível, a técnica de cateter preso, já que esta provoca êntase e concentração maior do medicamento. Um gotejador IV ou outro dispositivo adequado de medir é essencial para permitir uma acurada avaliação da velocidade do fluxo, em gotas por minuto. Após a observação da resposta a uma dose inicial de 2 a 3 mL (de 2 a 6 mg de norepinefrina base), por minuto, ajustar a velocidade do fluxo até estabelecer e manter uma pressão sanguínea baixa

(normalmente de 80 a 100 mmHg de pressão sistólica), suficiente para manter a circulação nos órgãos vitais. Em pacientes previamente hipertensos, recomenda-se que a pressão sanguínea não deva ser elevada a mais que 40 mmHg abaixo da pressão sistólica pré-existente. As doses médias de manutenção variam de 0,5 mL a 1 mL por minuto (de 2 µg a 4 µg de norepinefrina base).

Dose alta: Ocorre grande variação individual na dose necessária para se atingir e manter uma adequada pressão sanguínea. Em todos os casos, as doses do hemitarato de norepinefrina devem ser determinadas de acordo com a resposta do paciente. Ocassionalmente, doses diárias muito maiores ou mesmo doses enormes (como 68 mg de norepinefrina base ou 17 ampolas) podem ser necessárias se o paciente permanecer hipotensivo, mas deve-se sempre suspeitar da depleção de volume de sangue oculto e corrigida quando presente. Monitoramento da pressão do sistema venoso central normalmente auxilia na detecção e tratamento dessa situação.

Duração da terapia: A infusão deve ser continuada até que a pressão sanguínea e a perfusão tissular estejam nos parâmetros normais e possam ser mantidas sem terapia. As infusões de hemitarato de norepinefrina devem ser reduzidas gradualmente, evitando-se uma retirada abrupta. Em alguns dos casos reportados de colapso vascular devido a infarto agudo do miocárdio, foi requerido tratamento por até seis dias.

Administração de fluido: O grau de diluição depende das necessidades clínicas de volume de fluido. Se grandes volumes de fluido (glicose) forem necessários a uma taxa de fluxo que envolva uma dose excessiva do agente pressor por unidade de tempo, uma solução mais diluída que 4 µg/mL pode ser utilizada. Por outro lado, se grandes volumes de fluido são clinicamente indesejados, uma concentração superior a 4 µg/mL pode ser necessária.

Tratamento adjuvante da parada cardíaca:

Infusões de Noradrem são usualmente administradas intravenosamente durante a ressuscitação cardíaca, para restaurar e manter uma pressão sanguínea adequada, depois que a pulsação cardíaca e a ventilação tenham sido restabelecidas. Admite-se também que o poder da ação estimuladora beta-adrenérgica de hemitarato de norepinefrina aumenta a força e a efetividade das contrações sistólicas, desde que elas ocorram.

Dose média: Para a manutenção da pressão sanguínea sistêmica durante o manejo da parada cardíaca, Noradrem é usado da mesma forma como descrito anteriormente, no item Restabelecimento da pressão sanguínea em estados hipotensivos agudos.

Obs.: Sempre as soluções para uso parenteral devem ser examinadas visualmente antes do uso, com vistas à presença de partículas estranhas e mudança de cor. Noradrem é uma solução límpida, incolor a ligeiramente amarelada. Portanto, caso a cor da mesma seja diferente da especificada, ou contiver precipitado, não utilizar.

Evitar contato com sais de ferro, álcalis ou agentes oxidantes.

MODO DE USAR

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



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



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

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações podem ocorrer:

No corpo como um todo: lesões isquêmicas devidas à potente ação vasoconstritora e hipóxia tissular.

Sistema cardiovascular: bradicardia, provavelmente como um resultado reflexo de uma subida da pressão sanguínea, arritmias.

Sistema nervoso: ansiedade, cefaleia transitória.

Sistema respiratório: dificuldade respiratória.

Pele e anexos: necrose por extravasamento no local da injeção.

A administração prolongada de qualquer vasopressor potente pode resultar em depleção do volume plasmático, a qual deve ser continuamente corrigida por terapia apropriada de reposição de líquido e eletrólitos. Se o volume plasmático não é corrigido, a hipotensão pode recidivar quando Noradrem for descontinuado, ou a pressão sanguínea pode ser mantida ao risco de severa vasoconstrição periférica e visceral (por exemplo, perfusão renal diminuída) com diminuição no fluxo e na perfusão sanguínea tissulares com subsequente hipóxia tissular e acidose láctica e provável lesão isquêmica.

Raramente tem sido reportada gangrena nas extremidades; doses muito altas ou doses convencionais em pessoas hipersensíveis (por exemplo, pacientes hipertireoideos) causam severa hipertensão com cefaleia violenta, fotofobia, dor retroesternal pungente, palidez, sudorese intensa e vômitos.

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

10. SUPERDOSE

Superdosagem com Noradrem pode resultar em cefaleia, severa hipertensão, bradicardia reflexa, aumento marcado da resistência periférica e diminuição do débito cardíaco. Em caso de superdosagem accidental, evidenciada por excessiva elevação da pressão sanguínea, o uso de Noradrem solução injetável deve ser descontinuado até que as condições do paciente se estabilizem.

O tratamento clínico da superdosagem, inclui medidas de suporte adequadas, recomendando-se o uso de atropina no caso de bradicardia reflexa, fentolamina para o caso de extravasamento e propranolol na ocorrência de arritmias.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.1343.0066

Farm Resp.: Dr. Renato Silva

CRF-MG: 10.042

HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.

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

CEP: 34.735-010

SAC 0800 031 1133

CNPJ: 19.570.720/0001-10

Indústria Brasileira

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 10/12/2020

Rev.05

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/09/2017	1965477/17-4	PETIÇÃO MANUAL 1808 – SIMILAR – Notificação da Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	- “Posologia e modo de usar”.	VPS	2mg/mL sol.inj.: - Cartucho contendo 10 amp x 4mL
20/12/2017	2306195/17-2	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme medicamento de referência.	VPS	2mg/mL sol.inj.: - Cartucho contendo 10 amp x 4mL
22/11/2019	3224517/19-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Composição; - Reações adversas.	VPS	2mg/mL sol.inj.: - Cartucho contendo 10 amp x 4mL
18/12/2020	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme texto de Bula Padrão; - Alteração da nomenclatura do ativo “hemitartarato de norepinefrina” para “hemitartarato de norepinefrina monoidratada”; - Apresentações.	VPS	2mg/mL sol.inj.: - Cartucho contendo 10 amp x 4mL - Caixa contendo 50 amp x 4mL - Caixa contendo 100 amp x 4mL

Adren
(epinefrina)

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

1mg/mL

Adren

epinefrina

FORMA FARMACÊUTICA:

Solução Injetável

APRESENTAÇÕES:

1 mg/mL – Caixa contendo 100 ampolas de 1 mL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO · USO I.M. / I.V. / S.C**COMPOSIÇÃO:**

Cada mL da solução injetável contém:

epinefrina.....1 mg

Veículo q.s.p.....1 mL

(metabisulfito de sódio, edetato dissódico, ácido clorídrico e água para injetáveis)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**INDICAÇÕES**

O uso da epinefrina encontra-se indicado nas seguintes ocasiões:

- Suporte hemodinâmico em situações de parada cardiorespiratória ou estados de choque;
- Reações de anafilaxia ou choque anafilático;
- Crise asmática grave e pouco respondente às medidas terapêuticas habituais;
- Controle de pequenas hemorragias cutâneas;
- Em associação aos anestésicos locais, de forma a promover incremento na duração do efeito analgésico.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

A epinefrina subcutânea em solução 1: 1000 é efetiva na reversão da crise asmática aguda grave, segundo evidenciaram Linet *all*. Os investigadores compararam os resultados obtidos com o uso parenteral da epinefrina ou a administração de terbutalina pela nebulização no desfecho da crise asmática que atinge crianças. O grupo de crianças que recebeu epinefrina 0,01mL/Kg na apresentação 1:1000 cursou com melhores valores da saturação de oxigênio ($p < 0,001$) e de volume expiratório forçado de primeiro segundo ($p = 0,027$) em relação aos que receberam terbutalina.

Kito et *all* realizaram um estudo com oitenta pacientes, estado físico ASA I ou ASA II, que iriam realizar cirurgia urológica ou ginecológica. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos de acordo com a mistura das drogas injetadas. Todos os grupos receberam 60mg de lidocaína hiperbárica em 7,5% de solução de dextrose com as seguintes associações: grupo A (controle) - 0,6mL de solução isotônica de cloreto de sódio; grupo B - epinefrina (1: 1000) 0,2mL (0,2mg) + solução isotônica de cloreto de sódio 0,4mL; grupo C - epinefrina 0,4mL (0,4mg) + solução isotônica de cloreto de sódio 0,2mL e grupo D - epinefrina 0,6mL (0,6mg). A adição de epinefrina (Grupos B, C, e D) prolongou o tempo para a regressão do nível analgésico para com os do grupo A ($P < 0,05$), com maior prolongamento observado no grupo D. O uso do fármaco na solução 1: 1000 em associação com o anestésico lidocaína resulta em maior duração do efeito analgésico, sendo este tempo dependente diretamente da dose de epinefrina empregada. Assim, a epinefrina possibilita a postergação da ação analgésica dos anestésicos aplicados nos segmentos lombossacro e torácico da coluna vertebral.

Referências bibliográficas

Kito K, Kato H, Shibata M, Adachi T, Nakao S, Mori K. The effect of varied doses of epinephrine on duration of lidocaine spinal anesthesia in the thoracic and lumbosacral dermatomes. Anesth Analg. 1998 May; 86 (5):1018 - 22.

Lin YZ, Hsieh KH, Chang LF, Chu CY. Terbutaline nebulization and epinephrine injection in treating acute asthmatic children. Pediatr Allergy Immunol. 1996 May; 7 (2): 95 - 9.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Propriedades farmacodinâmicas**

A ação da epinefrina assim como as demais substâncias simpatomiméticas, correlaciona-se principalmente ao receptor ao qual se interage. Após a ocorrência dessa interação, há uma alteração da permeabilidade da membrana celular, desencadeando uma série de reações intracelulares, na dependência do tipo de receptor e tecido envolvido com o local onde se deu a ligação.

Especificamente, a epinefrina interage-se com os receptores α e β , assim como com alguns de seus subtipos. Esses receptores localizam-se nas terminações nervosas pré-sinápticas e em algumas pós-sinápticas. Essas terminações podem ser observadas perifericamente, no tecido vascular e adiposo, assim como no coração, pulmões, plaquetas, leucócitos, rins, entre outros.

Existem dois subtipos de receptores α -adrenérgicos (α_1 e α_2 , sendo esses subdivididos em outros três subtipos) e três subtipos de receptores β -adrenérgicos (β_1 , β_2 e β_3). Ao serem ativados, observam-se os seguintes principais eventos:

- α_1 – adrenérgico: vasoconstricção, relaxamento da musculatura do trato gastrintestinal, secreção salivar e glicogenólise hepática.
- α_2 – adrenérgico: inibição da liberação de determinados transmissores (como a norepinefrina e a acetilcolina pelo sistema nervoso autônomo), agregação plaquetária, contração da musculatura lisa vascular, inibição da liberação de insulina.

- β_1 – adrenérgico: aumento da contração da musculatura miocárdica e da frequência cardíaca.
- β_2 – adrenérgico: dilatação brônquica, relaxamento da musculatura lisa visceral, glicogenólise hepática e tremor.
- β_3 – adrenérgico: lipólise.

Propriedades farmacocinéticas

Por via subcutânea, a epinefrina apresenta uma absorção lenta, em decorrência da vasoconstricção local. Contudo, pela via muscular, sua absorção se dá de forma mais rápida, tendo em vista a maior vascularização.

A epinefrina atravessa pouco a barreira hematoencefálica, pois possui baixa lipossolubilidade, apresentando, portanto, poucos efeitos no encéfalo. Não obstante, a epinefrina é capaz de atravessar a barreira placentária e afetar a circulação fetal.

A epinefrina é rapidamente metabolizada e inativada por processos que incluem difusão e degradação enzimática, tanto no fígado, quanto nos tecidos em que atua nos sítios de sua utilização neuronal.

É degradada pelas enzimas catecol-O-metiltransferase (COMT) e monoamino oxidase (MAO), presentes em grande quantidade no fígado. De forma geral, a epinefrina é convertida em metanefrina, através de uma reação de metilação promovida pela COMT e, posteriormente, sofre um processo de oxidação, desempenhado pela MAO, gerando o ácido 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (ácido vanilmandélico – VMA) ou então é convertido, também por essa enzima, em ácido 3,4-dihidroximandélico. Este último ácido pode ser novamente metilado pela COMT e transformado, mais uma vez, em 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol.

Os produtos da conversão da epinefrina são eliminados principalmente pela urina em indivíduos normais. Entretanto, na presença de situações patológicas como o feocromocitoma (um tumor da medula adrenal produtos de catecolaminas), pode-se observar uma elevada concentração desses metabólitos, como também de epinefrina e norepinefrina.

O tempo de meia-vida da epinefrina é extremamente curto (cerca de 1 minuto).

CONTRAINDICAÇÕES

A epinefrina é contraindicada em pacientes que apresentam hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

A epinefrina é normalmente utilizada em situações de emergência. Nesses casos, qualquer contraindicação é relativa.

Não se deve administrar epinefrina em pacientes que estão sobre tratamento com beta-bloqueadores em virtude do potencial elevado de desenvolvimento de hipertensão severa e hemorragia cerebral.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Não é recomendada durante o trabalho de parto, em vista da possibilidade de retardar a segunda fase.

Em pacientes portadores de asma brônquica de longa duração, o uso da epinefrina deve ser feito com cautela, visto que nesses pacientes, o enfisema pulmonar subjacente pode proporcionar o surgimento de uma cardiopatia degenerativa. Nessa situação, o uso de epinefrina pode favorecer o surgimento de arritmias cardíacas muitas vezes fatais.

Pacientes que possuem angina devem receber, em caso de extrema necessidade, a epinefrina com muita precaução. O uso dessa substância nesses indivíduos pode provocar piora da dor anginosa.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A epinefrina apresenta atuação em receptores α e β adrenérgicos de forma direta, consequentemente, podem existir interações com outros medicamentos que também agem sobre esses receptores.

Ressalva importante deve ser dada em pacientes que estão em uso de beta-bloqueadores. A administração de epinefrina, nesses casos, poderá ocasionar uma hipertensão severa e até mesmo hemorragia cerebral, visto que as ações desse hormônio sobre os receptores α_1 -adrenérgicos não são inibidas.

Não se deve administrar a epinefrina em conjunto, na mesma via, com bicarbonato, em virtude da instabilidade da droga em soluções alcalinas.

É comumente feita a associação de anestésicos locais com a epinefrina para maior potencialização anestésica. Contudo, caso tenha ocorrido o uso prévio de cocaína, a epinefrina não deverá ser administrada, em decorrência da maior probabilidade de ocorrer arritmias cardíacas.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz.

Aspectos físicos: ampola de vidro âmbar contendo 1 mL.

Características organolépticas: solução incolor a levemente amarelada. Odor característico.

Prazo de Validade: 18 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

A epinefrina, solução injetável, pode ser administrada por via intramuscular, subcutânea ou intravenosa, sendo neste último caso, aplicada de forma lenta e diluída (1 para 10.000 ou 1 para 100.000).

A epinefrina apresenta-se compatível e estável por 24 horas quando diluída em solução de glicose a 5% e solução de cloreto de sódio 0,9%, em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C. Proteger da luz.

Choque Anafilático

O uso da epinefrina no choque anafilático é sugerido na dose de 0,5mL de uma solução de 1 / 1000 (500µg) por via intramuscular, sendo repetida a cada 5 minutos quando necessário.

Para crianças, as doses consideradas para administração dependem da idade e peso. Entretanto, valores de 10µg/kg intramuscular são usualmente prescritos, sem muitos eventos adversos. Recomenda-se a administração de 50µg para crianças com menos de 6 meses de idade; de 120µg para crianças entre 6 meses e 6 anos de idade; de 250µg, para aquelas entre 6 e 12 anos.

Ao se observar o peso da criança, uma dose de 150µg pode ser empregada naquelas entre 15 e 30kg. Já aquelas com mais de 30kg, 300µg apresentam um efeito apreciável e sem muitos danos.

Caso seja feita a administração intravenosa, ressalta-se a importância de que a mesma seja efetuada bem lentamente, a fim de diminuir a possibilidade de vasoespasmos entre outros transtornos cardiovasculares. Nesses casos, para adulto, a dose é de 500µg, e para crianças, de 10µg/kg, dadas através de uma diluição de 1 / 10.000 em uma velocidade de 1mL ou menos por minuto.

Suporé Intensivo Cardiovascular

Sugere-se que, para adultos, seja realizada uma dose intravenosa de 1mg, inicialmente (10mL de uma solução de 1 / 10.000). Essa dose poderá ser repetida quantas vezes for necessário, respeitando um intervalo mínimo de 2 a 3 minutos durante o processo de ressuscitação cardíaca. Em se tratando de crianças, a dosagem uma vez mais, deverá respeitar o peso, sendo sugerida nessa situação, a injeção de 10µg/Kg endovenosamente.

Ao ser iniciada a infusão contínua, em especial em situações críticas, como o choque ou pós-parada cardíaca, deve-se acelerar a infusão (para acima de 20mL/hora) até que surja taquicardia. O aparecimento desse sinal indica que a droga está apresentando efeito. Após isso, deve-se reduzir a infusão para o que foi inicialmente previsto.

Deve-se dar preferência a bomba de seringa para realizar a infusão venosa. Os rolos ou pulsos da bomba de infusão poderão induzir irregularidade na velocidade a qual a epinefrina é infundida, produzindo instabilidade da mesma.

Exacerbação Aguda da Asma

Em virtude de sua capacidade de provocar broncodilatação, a epinefrina consiste em um excelente recurso em caso de exacerbação aguda de asma. Nessa situação, ela poderá ser administrada na forma intramuscular ou subcutânea. Não obstante essa possibilidade de uso deve-se ressaltar que os β_2 agonistas, como o salbutamol, apresentam propriedades de aliviar o broncoespasmo de uma maneira superior a epinefrina e com menos efeitos cardiovasculares, comparativamente a esta última. Todavia, quando a epinefrina for a opção disponível, deverá ser utilizada, no caso de adultos, na dose de 0,3 a 0,5mL de solução aquosa de 1 / 1000 (300 a 500µg), de 4 em 4 horas ou de 6 em 6 horas.

Adjuvante aos Anestésicos Locais

A epinefrina permite que ocorra uma lenta difusão do anestésico, limitando, portanto, a sua dissipaçao e, com isso, prolongando seu efeito. Essa utilização, quando bem empregada, apresenta pouca toxicidade. A concentração de epinefrina empregada com anestésicos locais geralmente é na ordem de 1 / 200.000 (5µg/mL). Entretanto, uma observação importante deve ser feita: a epinefrina não pode ser empregada na anestesia de dedos, orelhas, nariz, pênis ou bôlha escrotal, devido ao fato de ter um potencial efeito isquêmico e poder ocasionar necrose tecidual. Para procedimentos dentários, pode-se empregar a diluição de 1 / 80.000 ou superior (12,5µg/mL).

Hemorragia

Para a contenção de um processo hemorrágico superficial, a epinefrina é uma medicação que pode ser empregada. Nessa situação, ela promove a vasoconstricção de arteríolas e capilares que podem estar causando o sangramento. A apresentação aquosa na diluição de 1 / 1000 é a normalmente utilizada embebida em algodão ou gaze ou mesmo na forma de spray. No entanto, ela não é capaz de interromper definitivamente o sangramento interno.

Modo de usar

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



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

Com a ponta do dedo polegar fazer apoio no estrangulamento.

Com o dedo indicador envolver a parte superior da ampola (balão), pressionando-a para trás.

REAÇÕES ADVERSAS

Situações como ansiedade, tremores, cefaleia, palpitação, taquicardia (muitas vezes seguida de dor anginosa), arritmias (extra-sístoles, taquicardia ventricular ou supraventricular), hipersalivação, hiperglicemia, fraqueza, zumbido, sudorese excessiva, dispneia e frio nas extremidades corporais podem ocorrer, mesmo em baixas doses.

A epinefrina não atravessa a barreira hemato-encefálica. Contudo, seus efeitos centrais podem ser observados como consequência aos efeitos periféricos. Altas doses administradas (superdosagem) podem provocar arritmias cardíacas graves, um súbito aumento da pressão arterial, sendo inclusive capaz de produzir hemorragia cerebral, edema pulmonar, isquemia de extremidade, esplâncnica e renal. Esses eventos adversos também podem ser observados mesmo em doses habitualmente utilizadas.

A capacidade vasoconstritora da epinefrina faz com que ela seja um potente causador de isquemia e, em consequência, de gangrena, especialmente se administrada em extremidades como dígitos, nariz, orelha e pênis. O extravasamento da epinefrina infundida pode provocar necrose tecidual. A aplicação de injeção de fentolamina pode ser útil na reversão da vasoconstrição provocada pela injeção inadvertida de epinefrina nas extremidades.

Após manobras de reanimação, pode-se observar a presença de taquicardia e hipertensão grave, especialmente quando foram utilizadas mega-doses (de 0,01mg/kg a 0,1mg/kg) da solução não diluída. O emprego da epinefrina nessa dosagem não é mais empregado atualmente, a não ser em casos refratários, nos casos associados ao choque séptico grave, choque anafilático avançado e quando a pressão intra-arterial (PIA) estiver sendo monitorada durante a parada (CTI, anestesia) e está em níveis inferiores a 20 - 30mmHg.

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

SUPERDOSE

O tratamento dos casos de superdosagem é apenas suportivo, em virtude da curta meia-vida da epinefrina.

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

DIZERES LEGAIS

MS:1.1343.0001

Farm. Resp.: Dr. Renato Silva

CRF-MG: 10.042

HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.

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

CEP: 34.735-010

SAC 0800 031 1133

CNPJ: 19.570.720/0001-10

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Rev.11

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/07/2012	0582021/12-9	PETIÇÃO MANUAL 1808 – SIMILAR – Notificação da alteração de bula	NA	NA	NA	NA	Correção de dados e complementação de informações pertinentes.	VPS	1mg/mL – Caixa contendo 100 ampolas de 1mL
15/02/2013	0112423/13-4	PETIÇÃO MANUAL 1808 – SIMILAR – Notificação da alteração de bula	NA	NA	NA	NA	Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VPS	1mg/mL – Caixa contendo 100 ampolas de 1mL
07/07/16	2041001/16-8	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização conforme RDC 47/2009.	VPS	1mg/mL – Caixa contendo 100 ampolas de 1mL
15/03/18	0199434/18-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Cuidados de armazenamento do medicamento - Posologia e modo de usar	VPS	1mg/mL – Caixa contendo 100 ampolas de 1mL
31/08/2018	0854942/18-7	10450- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Composição	VPS	1mg/mL – Caixa contendo 100 ampolas de 1mL
15/04/2021	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	10450- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/12/2020	4433837/20-6	Mudança maior de excipientes para formas farmacêuticas em solução	09/04/2021	- Composição; - Cuidados de armazenamento do medicamento; - Reações adversas.	VPS	1mg/mL – Caixa contendo 100 ampolas de 1mL



União Química
farmacêutica nacional S/A

DORMIUM
(midazolam)

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Solução Injetável

1 mg/mL e 5 mg/mL

DORMIUM

midazolam



Solução injetável

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES-

Solução injetável 1 mg/mL: embalagem contendo 50ampolas de 5 mL.
Solução injetável 5 mg/mL: embalagem contendo 50ampolas de 3 mL.
Solução injetável 5 mg/mL: embalagem contendo 50ampolas de 10 mL.

USO INTRAVENOSO / INTRAMUSCULAR / RETAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de 5 mL contém:

midazolam 5 mg

Veículo: álcool benzílico, cloreto de sódio, edetato dissódico di-hidratado, ácido clorídrico e água para injetáveis.

Cada ampola de 3 mL contém:

midazolam 15 mg

Veículo: álcool benzílico, cloreto de sódio, edetato dissódico di-hidratado, ácido clorídrico e água para injetáveis.

Cada ampola de 10 mL contém:

midazolam 50 mg

Veículo: álcool benzílico, cloreto de sódio, edetato dissódico di-hidratado, ácido clorídrico e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

DORMIUM é uma droga indutora de sono de ação curta e indicada a pacientes adultos, pediátricos e neonatos para:

- sedação da consciência antes e durante procedimentos diagnósticos ou terapêuticos, com ou sem anestesia local (administração I.V.);
- pré-medicação antes de indução anestésica (incluindo administração I.M. ou retal em crianças);
- indução anestésica, como um componente sedativo em combinação com anestesia em adultos (não deve ser utilizado para indução anestésica em crianças);
- sedação em unidades de terapia intensiva.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O midazolam é eficaz como medicação pré-anestésica, quando administrado na dose de 2 a 3 mg por via intramuscular. Esses foram os achados de Wong e colaboradores, em 1991, em estudo que envolvia 100 pacientes entre 60 e 86 anos.

O midazolam pode também ser utilizado para a sedação antes da realização de endoscopia digestiva alta ou colonoscopia.

Em um estudo que envolvia 800 pacientes, Bell e colaboradores, em 1987, demonstraram que a dose necessária para induzir sedação foi maior nos pacientes entre 15 e 24 anos de idade (em média 10 mg), em comparação com os pacientes entre 60 e 86 anos de idade (3,6 mg).

Como indução anestésica em pacientes sem medicação prévia e abaixo dos 55 anos, midazolam é eficaz e pode ser administrado por via intravenosa na dose de 0,3 a 0,35 mg/kg de peso, administrados em 20 a 30 segundos, e o tempo esperado de início de ação é de dois minutos. Em pacientes pré-medicados com sedativos ou narcóticos, midazolam é seguro e eficaz na dose de 0,15 a 0,35 (média 0,25 mg/kg) (Versed(R), 1997; Freuchen e colaboradores, 1983; Jensen e colaboradores, 1982; Pakkanen & Kanto, 1982; Berggren & Eriksson, 1981).

Referências bibliográficas

- Bell GD, Spickett GP, Reeve PA *et al.*: Intravenous midazolam for upper gastrointestinal endoscopy: a study of 800 consecutive cases relating dose to age and sex of patient. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23:241-243.
- Wong HY, Fragen RJ & Dunn K: Dose-finding study of intramuscular midazolam preanesthetic medication in the elderly. *Anesthesiology* 1991; 74:675-679.
- Freuchen I, Ostergaard J & Mikkelsen BO: midazolam compared with thiopentone as an induction agent. *Curr Ther Res* 1983; 34:269.
- Jensen A, Schou-Olesen A & Huttel MS: Use of midazolam as an induction agent: comparison with thiopentone. *Br J Anaesth* 1982; 54:605-607.
- Pakkanen A & Kanto J: midazolam compared with thiopentone as an induction agent. *Acta Anaesth Scand* 1982; 26:143-146.
- Berggren L & Eriksson I: midazolam for induction of anaesthesia in outpatients: a comparison with thiopentone. *Acta Anaesthesiol Scand* 1981; 25:492-496.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

DORMIUM tem efeitos hipnóticos e sedativos caracterizados por um início rápido e de curta duração. Também exerce efeito ansiolítico, anticonvulsivo e relaxante muscular. DORMIUM prejudica a função psicomotora após doses únicas e/ou múltiplas, mas provoca alterações hemodinâmicas mínimas.

As ações centrais dos benzodiazepínicos são mediadas através de um aumento da neurotransmissão GABAérgica em sinapses inibitórias. Na presença de benzodiazepínicos, a afinidade do receptor GABA pelo neutotransmissor é reforçada através de modulação alostérica positiva, resultando em uma ação aumentada do GABA liberado no fluxo pós-sináptico do receptor transmembranar do íon cloreto.

O midazolam, ingrediente ativo de DORMIUM, é um derivado do grupo das imidazobenzodiazepinas. Embora a base livre seja uma substância lipofílica com baixa solubilidade na água, o nitrogênio básico na posição 2 do anel imidazobenzodiazepínico permite que o ingrediente ativo forme sais hidrossolúveis com ácidos. Esse efeito associado à rápida transformação metabólica são os motivos do rápido início de ação, e da curta duração dos efeitos. Por causa da sua baixa toxicidade, midazolam possui amplo índice terapêutico.

Após administração intramuscular ou intravenosa, ocorre amnésia anterógrada de curta duração (o paciente não se recorda de eventos que ocorreram durante o pico de atividade do composto).

Farmacocinética

Absorção após administração intramuscular

A absorção de midazolam pelo tecido muscular é rápida e completa. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas dentro de 30 minutos. A biodisponibilidade após administração I.M. é superior a 90%.

Absorção após administração retal

Após administração retal, midazolam é absorvido rapidamente. A concentração plasmática máxima é alcançada em cerca de 30 minutos. A biodisponibilidade absoluta é de cerca de 50%.

Distribuição

Quando o midazolam é injetado por via intravenosa, a curva plasmática de concentração-tempo mostra uma ou duas fases de disposição distintas.

O volume de distribuição em equilíbrio dinâmico é de 0,7 – 1,2 L/kg. De 96% a 98% de midazolam é ligado às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. Existe uma passagem lenta e insignificante de midazolam para o líquido cefalorraquídiano. Em humanos, foi demonstrado que midazolam atravessa a placenta lentamente e entra na circulação fetal. Pequenas quantidades de midazolam são encontradas no leite humano. Midazolam não é um substrato para transportadores de fármacos.

Metabolismo

O midazolam é quase inteiramente eliminado após biotransformação. Midazolam é hidroxilado pelo citocromo P450, isoenzimas CYP3A4 e CYP3A5. As duas isoenzimas, CYP3A4 e CYP 3A5, estão ativamente envolvidas nas duas vias principais do metabolismo oxidativo do midazolam no fígado. Existem dois principais metabolitos oxidados 1'-hidroximidazolam (também conhecido como a α -hidroximidazolam) e 4-hidroximidazolam.

O 1'-hidroximidazolam é o principal metabólito na urina e no plasma.

Após administração injetável, a concentração plasmática de 1'-hidroximidazolam é 12% do composto de origem. O 1'-hidroximidazolam é farmacologicamente ativo, mas contribui apenas minimamente (cerca de 10%) para os efeitos do midazolam intravenoso.

Eliminação

Em voluntários jovens e sadios, a meia-vida de eliminação de midazolam varia de 1,5 a 2,5 horas. A meia-vida de eliminação do metabólito 1'-hidroximidazolam é inferior a uma hora; portanto, após administração de midazolam, a sua concentração e a do composto original diminuem em paralelo. O *clearance* plasmático é de 300 a 500 mL/min em média.

Quando midazolam é administrado pela infusão I.V., sua cinética de eliminação não difere da observada após injeção em *bolus*. Sessenta a oitenta por cento da dose de midazolam sofre glicuronidação e é excretada na urina sob a forma do conjugado 1'-hidroximidazolam. Menos de 1% da dose inalterada é recuperada inalterado na urina.

A administração repetida de midazolam não produz indução de enzimas de biotransformação.

Farmacocinética em populações especiais

Idosos: em adultos acima de 60 anos, a meia-vida de eliminação de midazolam administrado por via injetável pode ser prolongada acima de quatro vezes.

Em idosos do sexo masculino acima de 60 anos de idade, a meia-vida de eliminação do midazolam foi significativamente prolongada, sendo 2,5 vezes maior em comparação com a de indivíduos jovens do sexo masculino. A depuração total de midazolam foi significativamente reduzida em indivíduos do sexo masculino. Entretanto, não foram observadas diferenças significativas em idosos do sexo feminino em comparação aos indivíduos jovens do mesmo sexo.

Crianças: a taxa de absorção retal em crianças é similar à de adultos. Entretanto, a meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) após administração I.V. e retal é mais curta em crianças de 3 a 10 anos, quando comparada com a de adultos. A diferença é compatível com um *clearance* metabólico maior em crianças.

Em crianças pré-termo e neonatos: a meia-vida de eliminação é, em média de 6 a 12 horas, e o *clearance* é reduzido provavelmente por causa da imaturidade hepática. Os recém-nascidos com insuficiência hepática e renal relacionada à asfixia correm o risco de ter aumento súbito de concentrações séricas de midazolam devido a uma depuração hepática menor e variável.

Pacientes obesos: a meia-vida média é maior nos pacientes obesos que nos não obesos (8,4 *versus* 2,7 horas). O aumento da meia-vida é secundário ao aumento de, aproximadamente, 50% no volume de distribuição corrigido pelo peso corporal total. Entretanto, o *clearance* não difere dos não obesos.

Pacientes com insuficiência hepática: o *clearance* em pacientes cirróticos pode ser reduzido e a meia-vida de eliminação pode ser maior quando comparado aos de voluntários sadios (ver item “5. Advertências e precauções”).

Pacientes com insuficiência renal: a farmacocinética do midazolam não ligado não se altera em pacientes com insuficiência renal grave. O principal metabólito de midazolam, ligeiramente farmacologicamente ativo, 1'-hidroximidazolam glucoronida, que é excretado através dos rins, se acumula em pacientes com insuficiência renal grave. Este acúmulo ocasiona prolongamento da sedação. O midazolam deve, portanto, ser doseado cuidadosamente e titulado para o efeito desejado.

Pacientes críticos – em mal estado geral: a meia-vida de eliminação de midazolam é prolongada em pacientes críticos.

Pacientes com insuficiência cardíaca: a meia-vida de eliminação é maior em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, quando comparada à de indivíduos saudáveis.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DORMIUM é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a benzodiazepínicos ou a qualquer excipiente da sua formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

DORMIUM deve ser usado somente quando materiais de ressuscitação apropriados para o tamanho e a idade estão disponíveis, já que a administração I.V. de DORMIUM pode deprimir a contratilidade miocárdica e causar apneia. Eventos adversos cardiorrespiratórios graves têm ocorrido em raras ocasiões. Esses eventos têm incluído depressão respiratória, apneia, parada respiratória e/ou parada cardíaca.

A ocorrência de tais incidentes de risco à vida é mais provável em adultos acima de 60 anos, naqueles com insuficiência respiratória preexistente ou comprometimento da função cardíaca, e em pacientes pediátricos com instabilidade cardiovascular, particularmente quando a injeção é administrada muito rapidamente ou quando é administrada uma alta dose.

Benzodiazepínicos não são recomendados como tratamento principal de transtornos psicóticos.

Benzodiazepínicos não devem ser utilizados isoladamente para tratar depressão ou ansiedade associada à depressão, pois podem facilitar impulso suicida em pacientes em condições específicas de saúde.

Quando DORMIUM é administrado parenteralmente, cuidados especiais devem ser observados em pacientes representantes de grupos de alto risco:

- adultos acima de 60 anos;
- pacientes cronicamente doentes ou debilitados;
- pacientes com insuficiência respiratória;
- pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática (benzodiazepínicos podem precipitar ou exacerbar encefalopatia em pacientes com insuficiência hepática grave) ou com insuficiência cardíaca congestiva;
- pacientes pediátricos com instabilidade cardiovascular.

Esses pacientes de alto risco precisam de doses menores (ver item “8. Posologia e modo de usar”) e devem ser monitorados continuamente com relação a sinais precoces de alteração das funções vitais.

As informações devem ser dadas aos pacientes sobre as seguintes advertências e precauções.

Critérios de alta

Após a administração de DORMIUM os pacientes devem receber alta hospitalar ou do consultório de procedimento apenas quando autorizados pelo médico e se acompanhados por um atendente. Recomenda-se que o paciente esteja acompanhado ao retornar para casa após a alta.

Tolerância

Alguma perda de eficácia foi relatada quando o midazolam injetável foi usado em sedação prolongada em unidades de terapia intensiva.

Dependência

Quando DORMIUM é usado em sedação prolongada em unidades de terapia intensiva, deve-se ter em mente que pode se desenvolver dependência física a ele. O risco de dependência aumenta com a dose e a duração do tratamento e é maior para pacientes com um histórico médico de abuso de álcool e/ou drogas.

Sintomas de abstinência

Uma vez desenvolvida dependência, a interrupção abrupta do tratamento será acompanhada de sintomas de abstinência. Durante tratamento prolongado com DORMIUM em unidade de terapia intensiva, pode-se desenvolver dependência física. Portanto, o término abrupto do tratamento pode ser acompanhado por sintomas de abstinência. Os seguintes sintomas podem ocorrer: cefaleia, diarreia, dor muscular, ansiedade extrema, tensão, agitação, confusão, irritabilidade, distúrbios do sono, mudanças de humor, alucinações e convulsões. Em casos graves, podem ocorrer os seguintes sintomas: despersonalização, dormência e formigamento nas extremidades, hiperSENSIBILIDADE à luz, ruído e contato físico. Como o risco de sintomas de abstinência é maior após a descontinuação abrupta do tratamento, é recomendado que a dose seja diminuída gradualmente.

Duração do tratamento

A duração do tratamento com hipnóticos benzodiazepínicos deve ser a mais curta possível (ver item “8. Posologia e modo de usar”) e não deve exceder duas semanas. A manutenção por tempo superior não deve ocorrer sem reavaliação da condição do paciente. O processo de redução gradual deve ser ajustado individualmente. Pode ser útil informar ao paciente, no início, que o tratamento terá duração limitada e explicar precisamente como a dose será progressivamente diminuída. Sobretudo, é importante que o paciente tenha conhecimento da possibilidade de sintomas rebote, o que poderá diminuir a ansiedade decorrente de tais sintomas, caso eles se manifestem na descontinuação do medicamento. Há evidências de que, no caso de benzodiazepínicos de curta duração de ação, sintomas de abstinência podem ocorrer nos intervalos interdose, especialmente quando se utiliza dose elevada.

Amnésia

Amnésia anterógrada pode ocorrer com doses terapêuticas de DORMIUM (frequentemente esse efeito é muito desejável em situações tais como antes e durante procedimentos cirúrgicos e diagnósticos); com o risco aumentado em doses mais elevadas. Amnésia prolongada pode proporcionar problemas para pacientes ambulatoriais, que devem receber alta após a intervenção. Após receberem DORMIUM parenteralmente, os pacientes devem ser dispensados do hospital ou do consultório somente com acompanhante.

Reações paradoxais

Foram relatadas com midazolam injetável reações paradoxais, tais como inquietação, agitação, irritabilidade, movimentos involuntários (incluindo convulsões tônico-clônicas e tremores musculares), hiperatividade, hostilidade, delírio, raiva, agressividade, ansiedade, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inadequado e outros efeitos comportamentais adversos, excitação e ataque paroxístico. Essas reações podem acontecer com doses elevadas e/ou quando a injeção é administrada rapidamente. A rara

incidência de susceptibilidade a tais reações foi relatada em crianças e em doses mais elevadas em idosos. Nesse caso, a descontinuação desse medicamento deve ser considerada. Se tais sintomas sugestivos de uma reação paradoxal ocorrerem, a resposta a DORMIUM deve ser avaliada antes do procedimento. A ocorrência desses efeitos é mais provável em pacientes idosos.

Alterações na eliminação de midazolam

A eliminação da droga pode estar alterada em pacientes que recebem substâncias que inibem ou induzem P4503A4 e pode ser necessário ajustar a dose de midazolam (ver item “6. Interações medicamentosas”).

A eliminação da droga também pode demorar mais em pacientes com disfunção hepática, baixo débito cardíaco e em neonatos (ver “Farmacocinética em populações especiais” no item “3. Características farmacológicas”).

Apneia do sono

DORMIUM deve ser utilizado com extrema cautela em pacientes com síndrome de apneia do sono e os mesmos devem ser monitorados regularmente.

Pacientes idosos

Embora rara, a ocorrência de eventos adversos cardiorrespiratórios graves com risco de morte, incluindo depressão respiratória, apneia, parada respiratória e/ou parada cardíaca, é mais provável em adultos acima de 60 anos e crianças. Além disso, em idosos e crianças, foi relatada com midazolam incidência mais elevada de sensibilidade a reações paradoxais, tais como agitação, movimentos involuntários (incluindo convulsões tônico-clônicas e tremores musculares), hiperatividade, hostilidade, reação de raiva, agressividade, excitação e agressão. Portanto, em adultos acima de 60 anos, a dose deve ser determinada com cautela e devem ser considerados os fatores especiais relacionados a cada paciente (ver item “8. Posologia e modo de usar”).

Pacientes pediátricos

Eventos adversos hemodinâmicos ocorreram em pacientes pediátricos com instabilidade cardiovascular. Por isso a administração intravenosa rápida deve ser evitada nessa população. Por causa do risco aumentado de apneia, aconselha-se extrema cautela ao sedar pacientes pré-termo e antes de pré-termo sem intubação traqueal.

Injeção rápida deve ser evitada na população neonatal.

O neonato tem função orgânica reduzida e/ou imatura e é vulnerável aos efeitos respiratórios profundos e/ou prolongados de DORMIUM.

Embora rara, a ocorrência de eventos adversos cardiorrespiratórios graves com risco à vida, incluindo depressão respiratória, apneia, parada respiratória e/ou parada cardíaca, é mais provável em crianças e adultos acima de 60 anos.

Além disso, em crianças e idosos, foi relatada incidência mais elevada de sensibilidade a reações paradoxais, tais como agitação, movimentos involuntários (incluindo convulsões tônico-clônicas e tremores musculares), hiperatividade, hostilidade, reação de raiva, agressividade, excitação e agressão com midazolam.

Portanto, em crianças e adultos acima de 60 anos, a dose deve ser determinada com cautela, levando-se em consideração os fatores especiais relacionados a cada paciente (ver item “8. Posologia e modo de usar”).

Pacientes com insuficiência renal

Existe uma maior probabilidade de reações adversas em pacientes com doença renal grave (ver itens “8. Posologia e modo de usar” e “3. Características Farmacológicas”).

Tabela 1 – Tempo para despertar (h) após cessar a infusão de midazolam

	Número de pacientes	Tempo para despertar (minutos)	
		Média ± DP	Faixa
Todos pacientes	37	27,8 ± 37,2	0 – 140
Pacientes sem disfunção renal ou hepática	24	13,6 ± 16,4	0 – 58
Pacientes com disfunção renal sem disfunção hepática	9	44,6 ± 42,5	2 – 120
Pacientes com insuficiência renal e com doença hepática	2	-	124 – 140

Pacientes com insuficiência hepática

A insuficiência hepática reduz o *clearance* de midazolam I.V. com um aumento subsequente da meia-vida. Portanto, os efeitos clínicos podem ser mais intensos e prolongados. A dose necessária de midazolam pode ter de ser reduzida e deve ser estabelecida monitoração adequada dos sinais vitais (ver itens “8. Posologia e modo de usar” e “4. Contraindicações”).

Grupos específicos de pacientes

Em pacientes debilitados ou cronicamente doentes, a dose deve ser determinada com cautela, e os fatores especiais relacionados a cada paciente devem ser levados em consideração (ver item “8. Posologia e modo de usar”).

Pacientes com insuficiência respiratória crônica: é recomendada a dose mais baixa, por causa do risco de depressão respiratória (ver item “8. Posologia e modo de usar”).

Crianças pré-termo: por causa do risco aumentado de apneia, aconselha-se extrema cautela ao sedar pacientes pré-termo menores que 36 semanas de idade gestacional sem intubação traqueal. Deve-se evitar injeção rápida. É necessária monitoração cuidadosa da taxa respiratória e da saturação de oxigênio.

Pacientes pediátricos menores que 6 meses de idade são particularmente vulneráveis à obstrução de vias aéreas e hipoventilação. Nesses casos, a titulação com pequenos incrementos até o efeito clínico e monitoração cuidadosa da taxa respiratória e da saturação de oxigênio são essenciais.

Uso concomitante de álcool/depressores do SNC: o uso concomitante de DORMIUM com álcool e/ou depressores do SNC deve ser evitado. O uso concomitante tem o potencial de aumentar os efeitos clínicos de midazolam, podendo incluir sedação grave que

pode resultar em coma ou morte, depressão respiratória e/ou cardiovascular clinicamente relevante (ver item “6. Interações medicamentosas”).

Histórico médico de abuso de álcool e de drogas: DORMIUM deve ser evitado por pacientes com histórico médico de abuso de álcool e de drogas.

Outros: assim como com qualquer substância depressora do sistema nervoso central e/ou com propriedades musculorrelaxantes, deve-se ter cuidado especial ao administrar DORMIUM a pacientes com *miastenia gravis*, por causa da fraqueza muscular preexistente.

Efeitos na habilidade de dirigir veículo ou operar máquinas

Sedação, amnésia, redução da capacidade de concentração e da força muscular prejudicam a capacidade de dirigir veículo ou operar máquinas. Antes de usar DORMIUM, o paciente deve ser alertado para não dirigir veículo ou operar máquina até sua recuperação completa. O médico deve decidir quando essas atividades podem ser retomadas. Se a duração do sono for insuficiente ou se bebidas alcoólicas forem consumidas, é maior a probabilidade de redução da atenção (ver item “6. Interações medicamentosas”).

Gravidez e lactação

Não há dados suficientes sobre midazolam para avaliar sua segurança durante a gravidez. Os benzodiazepínicos devem ser evitados durante a gravidez, a não ser que não exista alternativa mais segura. Foi sugerido um aumento de malformação congênita associado ao uso de benzodiazepínicos durante o primeiro trimestre da gravidez. Se o produto for prescrito à mulher em idade fértil, ela deve procurar seu médico para descontinuar o medicamento, em caso de pretender engravidar ou se suspeitar de gravidez. A administração de midazolam injetável no terceiro trimestre de gestação ou em altas doses durante o trabalho de parto pode produzir irregularidades no batimento cardíaco fetal, hipotonía, sucção fraca, hipotermia e moderada depressão respiratória em neonatos. Além disso, bebês nascidos de mães que receberam cronicamente benzodiazepínicos durante o último estágio da gravidez podem ter desenvolvido dependência física e estar sob algum risco de desenvolver sintomas de abstinência no período pós-natal. Mulheres que estejam amamentando devem interromper o aleitamento durante 24 horas após a administração do DORMIUM.

Categoria de risco na gravidez: C.

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

Este medicamento não é recomendado para uso em neonatos (até 4 semanas de idade). O uso deste medicamento em pacientes menores de 3 anos de idade deve ser avaliado pelo profissional de saúde.

Até o momento, não há informações de que DORMIUM (midazolam) possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Aproximadamente 25% do total de enzimas hepáticas do sistema citocromo P450 em adultos correspondem à subfamília 3A4. Inibidores e indutores dessa isoenzima podem produzir interações farmacológicas com midazolam (ver item “5. Advertências e precauções”).

Interações farmacocinéticas droga-droga (ver itens “4. Contraindicações” e “5. Advertências e Precauções”)

O midazolam é quase exclusivamente metabolizado pelo citocromo P450 3A (CYP3A4 e CYP3A5). Inibidores e indutores da CYP3A têm o potencial de aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas e, subsequentemente, os efeitos farmacodinâmicos do midazolam. Nenhum outro mecanismo, além da modulação da atividade do CYP3A, foi evidenciado como uma fonte para uma interação farmacocinética fármaco-fármaco clinicamente relevante com midazolam. O midazolam não é conhecido por mudar a farmacocinética de outros fármacos.

Quando coadministrado com um inibidor de CYP3A, os efeitos clínicos de midazolam podem ser mais intensos e mais duradouros e uma dose mais baixa pode ser necessária. Inversamente, o efeito do midazolam pode ser mais fraco e mais curto quando coadministrado com um induzidor do CYP3A e uma dose mais elevada pode ser necessária.

Em casos de indução do CYP3A e inibição irreversível (a chamada “inibição baseada em mecanismo”), os efeitos na farmacocinética de midazolam podem persistir por vários dias até várias semanas após a administração de um modulador do CYP3A. Exemplos de inibidores de CYP3A com base no mecanismo incluem: antibacterianos (por exemplo, claritromicina, eritromicina, isoniazida), agentes antirretrovirais (tais como inibidores de protease do HIV, como ritonavir, incluindo inibidores da protease reforçados pelo ritonavir, delavirdina), bloqueadores dos canais de cálcio (como verapamil, diltiazem), inibidores de tiroxina quinase (como imatinibe, lapatinibe, idelalisibe) ou o modulador de receptor de estrógeno ralozifeno, e diversos constituintes de espécies vegetais (por exemplo, a bergamotina).

Em contraste com os outros inibidores baseados em mecanismos, o etinilestradiol combinado com norgestrel ou gestodene, quando utilizado para contracepção oral e suco de toranja (*grapefruit*) (200 mL), não modificou a exposição ao midazolam a um grau clinicamente significativo.

Estudos de interação realizados com midazolam injetável

Inibidores de CYP3A4

O intervalo de potência de inibição/indução das drogas é vasto. O antifúngico cetoconazol, um inibidor muito potente do CYP3A4, aumenta a concentração plasmática do midazolam intravenoso em cerca de 5 vezes. A droga tuberculostática, rifampicina pertence ao grupo dos mais potentes indutores da CYP3A e sua coadministração resulta na diminuição da concentração plasmática do midazolam intravenoso em cerca de 60%.

A via de administração do midazolam também determina a magnitude da mudança em sua farmacocinética devida à modulação do CYP3A: (i) espera-se que a alteração na concentração plasmática seja menor para a administração intravenosa do que para a oral de midazolam, já que a modulação do CYP3A não se limita ao fígado, mas também ocorre na parede intestinal, e, portanto, não afeta apenas a depuração sistêmica, mas também a biodisponibilidade do midazolam oral; (ii) não existem estudos que estejam investigando o efeito da modulação do CYP3A na farmacocinética do midazolam após administração retal e intramuscular. Como na administração retal a droga não passa pelo fígado e a expressão do CYP3A no cólon é menor do que a do trato gastrintestinal superior, espera-se que alterações na concentração plasmática do midazolam devidas à modulação do CYP3A sejam menores para a administração retal do que na administração oral. Após a administração intramuscular a droga entra diretamente na circulação sistêmica, espera-se que os efeitos da modulação do CYP3A sejam similares aos da administração intravenosa do midazolam; (iii) em concordância com os princípios farmacocinéticos, estudos clínicos demonstraram que após dose única intravenosa de

midazolam, a mudança do efeito máximo decorrente de modulação do CYP3A será menor enquanto a duração do efeito pode ser prolongada. Entretanto, após administração prolongada, tanto a magnitude quanto a duração do efeito serão aumentadas na presença da inibição do CYP3A.

A lista a seguir contém alguns exemplos de interação farmacocinética droga-droga com midazolam após administração intravenosa. É importante notar que nenhuma droga com efeitos moduladores de CYP3A demonstrados *in vitro* e *in vivo*, respectivamente, tem potencial para alterar a concentração do midazolam e, portanto, seu efeito. A lista inclui informação de interação droga-droga obtida em estudos clínicos com o uso oral de midazolam coadministrado com a droga em questão, quando não existe informação para o uso de midazolam intravenoso.

Entretanto, conforme mencionado espera-se que a alteração na concentração plasmática seja menor no uso intravenoso do que comparado ao uso oral.

Antifúngicos azólicos

- **cetoconazol e voriconazol:** o cetoconazol e o voriconazol aumentaram a concentração plasmática de midazolam intravenoso em cinco vezes e em 3-4 vezes, respectivamente, enquanto a meia vida aumentou em três vezes. Caso midazolam injetável seja coadministrado com fortes inibidores de CYP3A, esse procedimento deve ser feito em uma unidade de terapia intensiva (UTI) ou onde exista disponibilidade de instrumental equivalente, de forma a garantir monitoramento clínico cuidadoso e manejo médico apropriado em caso de depressão respiratória ou sedação prolongada. Devem-se considerar doses coordenadas e ajuste de dose, especialmente se for administrada mais que uma dose única de midazolam I.V.
- **itraconazol e fluconazol:** ambos aumentaram a concentração plasmática de midazolam intravenoso em, aproximadamente, duas a três vezes, associado com aumento na meia-vida de eliminação em, aproximadamente, 2,4 vezes para o itraconazol e 1,5 vez para o fluconazol.
- **posaconazol:** o posaconazol aumentou as concentrações plasmáticas de midazolam intravenoso em, aproximadamente, duas vezes.

Antibióticos macrolídeos

- **eritromicina:** a coadministração de midazolam com eritromicina resultou em aumento de 1,6 – 2 vezes a concentração plasmática de midazolam intravenoso, associado a um aumento de 1,5 – 1,8 vezes na meia-vida terminal de midazolam. Apesar de mudanças farmacodinâmicas relativamente menores terem sido observadas, é aconselhado ajuste de dose do midazolam intravenoso, especialmente se altas doses estão sendo administradas (ver item “5. Advertências e Precauções”).
- **claritromicina:** o uso concomitante de claritromicina e midazolam promove aumento da concentração plasmática de midazolam em 2,5 vezes e duplica sua meia-vida.

Antagonistas do receptor histamínico 2

- **cimetidina e ranitidina:** cimetidina aumentou a concentração plasmática em equilíbrio dinâmico de midazolam em 26%, enquanto ranitidina não teve efeito. A coadministração de midazolam com cimetidina ou ranitidina não teve efeito clínico significativo na farmacocinética ou farmacodinâmica de midazolam. Essa informação indica que midazolam intravenoso pode ser usado em doses usuais com cimetidina e ranitidina e não é necessário ajuste de dose.
- **ciclosporina:** não existe interação farmacocinética e farmacodinâmica entre ciclosporina e midazolam. Por isso, a dose de midazolam não precisa ser ajustada quando este é usado concomitantemente com ciclosporina.
- **nitrendipina:** a nitrendipina não afeta a farmacocinética e a farmacodinâmica do midazolam. As duas drogas podem ser usadas concomitantemente e nenhum ajuste de dose do midazolam é necessário.

Anestesia intravenosa

A disposição de midazolam intravenoso também foi alterada por propofol intravenoso (aumento de 1,6 vezes da área sob a curva e meia-vida).

Inibidores de protease

- **saquinavir e outros inibidores de proteases HIV:** a coadministração de ritonavir em combinação com lopinavir aumentou em 5,4 vezes as concentrações plasmáticas do midazolam intravenoso, com aumento similar na meia-vida de eliminação. Caso midazolam intravenoso seja coadministrado com inibidores de protease HIV, as condições do tratamento devem seguir as condições descritas para o cetoconazol, no item “antifúngicos azólicos”.
- **inibidores da protease do VHC:** boceprevir e telaprevir reduzem a depuração do midazolam. Este efeito resultou num aumento de 3-4 vezes da área sob a curva de midazolam após administração intravenosa e prolongou a sua meia-vida de eliminação em 4 vezes.

Anticoncepcionais orais

A farmacocinética de midazolam intramuscular não foi afetada pelo uso de anticoncepcionais orais. As duas drogas podem ser usadas concomitantemente, e não é necessário nenhum ajuste de dose de midazolam.

Bloqueadores de canais de cálcio

- **diltiazem:** uma dose única de diltiazem em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio aumentou as concentrações plasmáticas de midazolam intravenoso em, aproximadamente, 25%, e a meia-vida foi prolongada em, aproximadamente, 43%.

Outras interações

- **atorvastatina:** resultou em aumento de 1,4 vezes na concentração de midazolam quando administrado por via intravenosa, em comparação com grupo de controle.
- **fentanil intravenoso:** é um inibidor fraco da eliminação de midazolam: a área sob a curva e a meia-vida do midazolam intravenoso aumentaram 1,5 vezes na presença de fentanil.

Antagonistas do receptor de neuroquinina-1 (NK1)

- **cloroxazona:** diminuiu a proporção do metabólito 1'-hidroximidazolam gerado pelo CYP3A (também chamado de α -hidroximidazolam) para midazolam, indicando um efeito inibitório do CYP3A.

Para uma série de fármacos ou ervas medicinais, observou-se uma fraca interação com a eliminação do midazolam com alterações concomitantes na sua exposição (mudanças menores de duas vezes da área sob a curva) (bicalutamida, everolimus, ciclosporina,

simeprevir, propiverina, berberina, contido também em *Goldenseal*). Estima-se que estas interações fracas sejam ainda mais atenuadas após administração intravenosa.

Indutores do CYP3A4

- **rifampicina:** diminuiu as concentrações plasmáticas de midazolam intravenoso em, aproximadamente, 60%, após sete dias de rifampicina 600 mg, uma vez ao dia. A meia-vida de eliminação diminuiu em, aproximadamente, 50% a 60%.
- **ticagrelor:** é um indutor fraco da CYP3A, mas também tem um pequeno efeito no midazolam administrado por via intravenosa (- 12%) e nas exposições de 4-hidroxi-midazolam (-23%).

Eervas medicinais e alimentos

- **extrato de equinacea pupúrea:** diminuiu as concentrações plasmáticas (área sob a curva) de midazolam I.V. em, aproximadamente, 20%, com diminuição da meia-vida de cerca de 42%.
- **erva-de-são-jão:** reduz a concentração plasmática de midazolam em 20% a 40%, associada à redução da meia-vida em 15% a 17%.

Interação farmacodinâmica dos medicamentos

A coadministração de midazolam com outros sedativos/agentes hipnóticos, incluindo álcool, resulta em aumento do efeito sedativo e hipnótico. Tais exemplos incluem opíaceos/opioides quando utilizados com analgésicos e antitussígenos; antipsicóticos; outros benzodiazepínicos usados como ansiolíticos ou hipnóticos e barbituratos; assim como antidepressivos, anti-histamínicos e anti-hipertensivos de ação central.

Aumento de efeitos colaterais como a ação sedativa e depressão cardiorrespiratória podem também ocorrer quando o midazolam é utilizado concomitantemente com quaisquer depressores de ação central, incluindo o álcool. Por isso deve ser realizada monitoração adequada dos sinais vitais. O álcool deve ser evitado em pacientes que estejam recebendo midazolam (ver item “5. Advertências e precauções”). Ver também o item “10. Superdose”, referente à advertência de outros depressores do sistema nervoso central, incluindo o álcool.

Foi demonstrado que a anestesia espinal pode aumentar os efeitos sedativos do midazolam I.V. A dose do midazolam deve ser então reduzida. A dose intravenosa do midazolam também deve ser reduzida quando a lidocaína ou a bupivacaína são administradas por via intramuscular.

Medicamentos que aumentam o estado de alerta e a memória, como a fisostigmina, revertem os efeitos hipnóticos de midazolam. De modo similar, 250 mg de cafeína revertem parcialmente os efeitos sedativos de midazolam.

O halotano e anestésicos inalatórios: a administração I.V. de midazolam diminui a concentração alveolar mínima (CAM) de halotano requerido para anestesia geral.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

As ampolas de DORMIUM não podem ser congeladas, porque podem explodir. Além disso, pode ocorrer precipitação, mas o precipitado se dissolve com a agitação em temperatura ambiente.

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.

A solução de DORMIUM pode ser diluída com cloreto de sódio a 0,9%, dextrose a 5 e 10%, levulose a 5%, solução de Ringer e de Hartmann em uma razão de mistura de 15 mg de midazolam para 100 a 1.000 mL de solução de infusão.

Incompatibilidades

Não diluir soluções de midazolam injetável com Dextran® 70 a 6% em dextrose. Não misturar soluções de midazolam injetável com soluções alcalinas. O midazolam sofre precipitação em bicarbonato de sódio.

Para evitar potencial incompatibilidade com outras soluções, DORMIUM não deve ser misturado com outras soluções, exceto as mencionadas acima.

Do ponto de vista microbiológico o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação e as condições antes da utilização são de responsabilidade do usuário, a menos que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

As ampolas de DORMIUM são para uso único. Descarte qualquer solução não utilizada.

A solução deve ser inspecionada visualmente antes do uso. Apenas soluções límpidas e sem partículas devem ser usadas.

Aspecto físico: solução límpida, incolor a levemente amarelada, isenta de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dose padrão

O midazolam é um agente sedativo potente que requer administração lenta e individualização da dose.

A dose deve ser individualizada e titulada até o estado de sedação desejado de acordo com a necessidade clínica, o estado físico, a idade e a medicação concomitante.

Em adultos acima de 60 anos, pacientes debilitados ou cronicamente doentes, a dose deve ser determinada com cautela, e os fatores especiais relacionados a cada paciente devem ser levados em consideração.

O início da ação de midazolam ocorre em, aproximadamente, dois minutos após a injeção intravenosa. O efeito máximo é obtido em cinco a dez minutos.

A dose padrão está descrita conforme a tabela abaixo. Maiores detalhes estão descritos no texto após a tabela.

Tabela 2 – Dose padrão

Indicação	Adultos ≤ 60 anos de idade	Adultos ≥ 60 anos e cronicamente doentes, pacientes	Crianças
-----------	----------------------------	---	----------

		de alto risco	
Sedação consciente	i.v. Dose inicial: 2 – 2,5 mg Dose de titulação: 1 mg Dose total: 3,5 – 7,5 mg	i.v. Dose inicial: 0,5 – 1 mg Dose de titulação: 0,5 – 1mg Dose total: < 3,5 mg	i.v. 6 meses – 5 anos de idade Dose inicial: 0,05 – 0,1 mg/kg Dose total: < 6 mg i.v. 6 – 12 anos de idade Dose inicial: 0,025 – 0,05 mg/kg Dose total: < 10 mg 13 – 16 anos de idade como adultos retal > 6 meses de idade 0,3 – 0,5 mg/kg i.m. 1 – 15 anos de idade 0,05 – 0,15 mg/kg
Pré-medicação anestésica	i.v. 1 – 2 mg repetida i.m. 0,07 – 0,1 mg/kg	i.v. Dose inicial: 0,5 mg Titulação lenta adicional conforme necessidade i.m. 0,025 – 0,05 mg/kg	retal > 6 meses de idade 0,3 – 0,5 mg/kg i.m. 1 – 15 anos de idade 0,08 – 0,2 mg/kg
Indução anestésica	i.v. 0,2 mg/kg (0,2 – 0,35 mg/kg sem pré-medicação)	i.v. 0,05 – 0,15 mg/kg (0,15 – 0,2 mg/kg sem pré-medicação)	Não é indicado a crianças
Componente sedativo em combinação com anestesia	i.v. Doses intermitentes de 0,03 – 0,1 mg/kg ou infusão contínua de 0,03 – 0,1 mg/kg/h	i.v. Doses menores que as recomendadas para adultos < 60 anos de idade	Não é indicado a crianças
Sedação em unidades de terapia intensiva	i.v. Dose inicial: 0,03 – 0,3 em incrementos de 1 – 2,5 mg Dose de manutenção: 0,03 – 0,2 mg/kg/h		i.v. neonatos ≤ 32 semanas gestacionais 0,03 mg/kg/h i.v. neonatos > 32 semanas gestacionais até crianças com 6 meses de idade 0,06 mg/kg/h i.v. > 6 meses de idade Dose inicial: 0,05 – 0,2 mg/kg Dose de manutenção: 0,06 – 0,12 mg/kg/h

Sedação da consciência

Para sedação basal (consciência) prévia à intervenção cirúrgica ou diagnóstica, DORMIUM é administrado I.V. A dose deve ser individualizada e titulada, não devendo ser administrada por injeção rapidamente ou em *bolus*. O início da sedação pode variar para cada indivíduo, de acordo com o estado físico do paciente e das circunstâncias detalhadas da aplicação (por exemplo: velocidade de administração, quantidade da dose). Se necessário, podem ser administradas doses subsequentes de acordo com a necessidade individual. Cuidados especiais devem ser adotados para pacientes com comprometimento da função respiratória.

Adultos

A injeção I.V. de DORMIUM deve ser administrada lentamente a uma velocidade de, aproximadamente, 1 mg em 30 segundos. Em adultos com menos de 60 anos, a dose inicial é 2 mg a 2,5 mg, administrada cinco a dez minutos antes do início do procedimento. Podem ser administradas doses adicionais de 1 mg, se necessário. Doses médias totais têm sido em torno de 3,5 a 7,5 mg. Geralmente não é necessária dose total maior que 5 mg.

Em adultos acima de 60 anos, pacientes debilitados ou com doenças crônicas, a dose inicial deve ser reduzida para cerca de 0,5 mg a 1 mg e ser administrada cinco a dez minutos antes do início do procedimento. Doses adicionais de 0,5 mg a 1 mg podem ser administradas, se necessário. Uma vez que nesses pacientes o pico do efeito pode ser atingido menos rapidamente, doses adicionais de DORMIUM devem ser tituladas muito lenta e cuidadosamente. Geralmente não é necessária dose total maior que 3,5 mg.

Crianças

Intramuscular (crianças de 1 até 15 anos de idade)

Em crianças, a dose é 0,05 a 0,15 mg/kg, administrada cinco a dez minutos antes do início do procedimento.

Geralmente não é necessária dose total maior que 10 mg. Essa via de administração somente deve ser utilizada em casos excepcionais. A administração retal é preferível, pois a injeção intramuscular pode ser dolorosa.

Em pacientes pediátricos com menos de 15 kg de peso corpóreo, soluções de midazolam com concentração superior a 1 mg/mL não são recomendadas. Soluções mais concentradas devem ser diluídas para 1 mg/mL.

Intravenosa

DORMIUM deve ser titulado lentamente até o efeito clínico desejado. A dose inicial de DORMIUM deve ser administrada em dois a três minutos. Deve-se esperar um tempo adicional de dois a cinco minutos para avaliar completamente o efeito sedativo antes de iniciar um procedimento ou repetir a dose. Se for necessária sedação complementar, continuar a titular com pequenos incrementos até que o nível apropriado de sedação seja alcançado. Bebês e crianças pequenas menores que 5 anos de idade podem requerer doses substancialmente mais altas que crianças de mais idade e adolescentes.

- 1. Pacientes pediátricos menores que 6 meses de idade:** informações limitadas estão disponíveis para pacientes pediátricos não intubados menores de 6 meses de idade. Pacientes pediátricos de menos de 6 meses de idade são particularmente vulneráveis à obstrução de vias aéreas e à hipoventilação. Desse modo, o uso de midazolam para sedação em crianças com menos de 6 meses de idade não é recomendado, a menos que os benefícios sejam superiores aos riscos. Nesses casos, a titulação com pequenos incrementos até o efeito clínico e monitoração cuidadosa são essenciais.
- 2. Pacientes pediátricos de 6 meses a 5 anos de idade:** doses iniciais de 0,05 a 0,1 mg/kg. Uma dose total de até 0,6 mg/kg pode ser necessária para alcançar o objetivo final, mas não deve exceder 6 mg. Sedação prolongada e risco de hipoventilação podem estar associados ao uso de doses maiores.
- 3. Pacientes pediátricos de 6 a 12 anos de idade:** dose inicial de 0,025 a 0,05 mg/kg. Uma dose total até de 0,4 mg/kg e até um máximo de 10 mg. Sedação prolongada e risco de hipoventilação podem estar associados ao uso de doses maiores.
- 4. Pacientes pediátricos de 13 a 16 anos de idade:** devem ser consideradas as mesmas doses utilizadas por adultos.

Retal (crianças maiores que 6 meses de idade)

A dose total de DORMIUM varia de 0,3 a 0,5 mg/kg. A dose total deve ser administrada em uma única aplicação e deve-se evitar a administração retal repetida. O uso em crianças menores que 6 meses de idade não é recomendado, uma vez que dados disponíveis nessa população são limitados. Administração retal da solução da ampola é realizada por meio de um aplicador de plástico fixado no bico da seringa. Se o volume a ser administrado for muito pequeno, pode-se adicionar água a um volume total de 10 mL.

Anestesia – Pré-medicação

Pré-medicação: DORMIUM administrado lentamente antes de um procedimento produz sedação (indução do sono ou sonolência e alívio da apreensão) e comprometendo a memória pré-operatória.

DORMIUM pode também ser administrado em combinação com anticolinérgeticos. Para essa indicação, DORMIUM deve ser administrado por via I.V. ou I.M., profundamente dentro de uma grande massa muscular, 20 a 60 minutos antes da indução anestésica.

Adultos

Para sedação pré-operatória (indução do sono ou sonolência e alívio da apreensão) e para comprometer a memória de eventos pré-operatórios, a dose de baixo risco recomendada para adultos (estado físico ASA I e II, pacientes abaixo de 60 anos) é de 1 a 2 mg I.V., repetida quando necessário, ou 0,07 a 0,1 mg/kg I.M.

A dose deve ser reduzida e individualizada quando DORMIUM é administrado a idosos acima de 60 anos, pacientes debilitados ou com doenças crônicas. A dose inicial recomendada I.V. é de 0,5 mg e deve ser lentamente aumentada caso necessário. Aguarde dois ou três minutos para avaliar os efeitos entre as doses. A dose de 0,025 a 0,05 mg/kg I.M. é recomendada quando não há administração concomitante de narcóticos. A dose habitual é de 2 a 3 mg.

Em pacientes acima de 70 anos, DORMIUM I.M. deve ser administrado cautelosamente, sob observação contínua, porque pode ocorrer sonolência excessiva.

Crianças

Intramuscular (crianças de 1 a 15 anos de idade)

Em crianças entre 1 e 15 anos, são necessárias doses proporcionalmente mais altas que em adultos em relação ao peso corpóreo. A dose média de 0,08 a 0,2 mg/kg de midazolam administrada via I.M. tem mostrado ser efetiva e segura. É recomendado que DORMIUM seja administrado profundamente em uma grande massa muscular, 30 a 60 minutos antes da indução anestésica.

Retal (crianças acima de 6 meses)

A dose total de DORMIUM, geralmente de 0,4 mg/kg, variando de 0,3 a 0,5 mg/kg, deve ser administrada 20 a 30 minutos antes da indução anestésica. A administração retal da solução da ampola é realizada por meio de um aplicador plástico fixado no bico da seringa. Se o volume a ser administrado for muito pequeno, pode-se adicionar água ao volume total de 10 mL.

Indução anestésica

Adultos

Se DORMIUM for usado para indução de anestesia antes de outros agentes anestésicos serem administrados, a resposta individual é variável. A dose deve ser titulada até o efeito desejado de acordo com a idade e o estado clínico do paciente. Quando DORMIUM é usado antes de outros agentes I.V. para indução anestésica, a dose inicial de cada agente pode ser significativamente reduzida, para apenas 25% da dose usual inicial dos agentes usados isoladamente.

O nível desejável de anestesia é atingido por titulação escalonada e cautelosa. A dose de indução I.V. de DORMIUM deve ser administrada lentamente em pequenos incrementos. Cada incremento, de 5 mg ou menos, deve ser injetado em 20 a 30 segundos, com intervalo de dois minutos entre os sucessivos incrementos.

Adultos abaixo de 60 anos

Em adultos abaixo de 60 anos hígidos, geralmente é suficiente uma dose de 0,2 mg/kg, administrada I.V. em 20 a 30 segundos, com intervalo de dois minutos para o efeito. Uma dose inicial de 0,2 mg/kg é recomendada para pacientes idosos cirúrgicos de baixo risco (ASA I e II). Em alguns pacientes com doença sistêmica grave ou debilidade, pode ser suficiente uma dose ainda menor.

Em adultos não pré-medicados, com idade abaixo de 60 anos, a dose pode ser mais alta (0,3 a 0,35 mg/kg), administrada I.V. em 20 a 30 segundos, com intervalo de aproximadamente dois minutos para efeito. Se necessário, para completar a indução, pode ser usado incremento de, aproximadamente, 25% da dose inicial do paciente. Em vez disso, a indução pode ser completada com anestésicos líquidos voláteis inalatórios. Em casos resistentes, uma dose total de 0,6 mg/kg pode ser usada para indução, mas essas doses elevadas podem prolongar a recuperação.

Adultos acima de 60 anos e/ou criticamente doentes e/ou com alto risco

Em pacientes idosos não pré-medicados, a dose inicial recomendada de DORMIUM para indução é de 0,15 – 0,2 mg/kg. Em pacientes pré-medicados, a dose de DORMIUM por administração intravenosa é de 0,05 - 0,15 mg/kg administrada em 20 a 30 segundos. Deve-se aguardar dois minutos para avaliação do efeito.

Crianças

DORMIUM não é recomendado para a indução de anestesia em crianças, já que a experiência é limitada.

Componente sedativo em combinação com anestesia

Adultos

DORMIUM pode ser administrado como um componente sedativo em combinação com anestesia, com o uso de pequenas doses I.V. intermitentes (média de 0,03 a 0,1 mg/kg) ou infusão I.V. contínua (média entre 0,03 e 0,1 mg/kg/h), tipicamente em combinação com analgésicos.

As doses e os intervalos entre elas variam de acordo com as reações individuais de cada paciente.

Em adultos acima de 60 anos de idade, doentes crônicos ou debilitados, são necessárias doses de manutenção menores.

Crianças

A utilização de DORMIUM como componente sedativo em combinação com anestesia é restrita aos adultos, pois a experiência com crianças é limitada.

Sedação intravenosa na unidade de terapia intensiva

O nível desejável de sedação é alcançado por titulação escalonada de DORMIUM I.V., por infusão contínua ou *bolus* intermitente, de acordo com a necessidade clínica, o estado físico, a idade e a medicação concomitante (ver item “6. Interações medicamentosas”).

Adultos

A dose inicial deve ser administrada lentamente em incrementos. Cada incremento de 1 a 2,5 mg deve ser injetado em 20 a 30 segundos, permitindo dois minutos entre incrementos sucessivos.

A dose inicial I.V. pode variar de 0,03 a 0,3 mg/kg, mas, geralmente, não é necessária uma dose total maior que 15 mg.

Em pacientes hipovolêmicos, com vasoconstrição e hipotermia, a dose inicial deve ser reduzida ou omitida.

Quando DORMIUM é usado com analgésicos potentes, esses analgésicos devem ser administrados inicialmente, de modo que o efeito sedativo de DORMIUM possa ser titulado com segurança, somado à sedação causada pelo analgésico.

A dose de manutenção pode variar de 0,03 a 0,2 mg/kg/h. Em pacientes hipovolêmicos, com vasoconstrição ou hipotermia, a dose de manutenção deve ser reduzida. O nível de sedação deve ser mensurado regularmente se as condições do paciente permitirem.

Crianças

Em recém-nascidos pré-termo, recém-nascidos de termo e pacientes pediátricos com menos de 15 kg de peso corpóreo, soluções de midazolam com concentração superior a 1 mg/mL não são recomendadas. Soluções mais concentradas devem ser diluídas para 1 mg/mL.

Crianças acima de 6 meses de idade

Em pacientes intubados e ventilados, uma dose de ataque de 0,05 a 0,2 mg/kg I.V. deve ser administrada em, no mínimo, dois ou três minutos, para estabelecer o efeito clínico desejado. DORMIUM não deve ser administrado rapidamente por meio de injeção intravenosa. A dose de ataque é seguida por infusão contínua I.V. de 0,06 a 0,12 mg/kg/h (1 a 2 microgramas/kg/min). A velocidade de infusão pode ser aumentada ou diminuída (geralmente em 25% do inicial ou da taxa de infusão subsequente) de acordo com a necessidade ou doses I.V. suplementares de DORMIUM podem ser administradas para aumentar ou manter o efeito desejado.

Quando se iniciar a infusão intravenosa com DORMIUM em pacientes hemodinamicamente comprometidos, a dose inicial habitual deve ser titulada em pequenos incrementos, e o paciente monitorado quanto à instabilidade hemodinâmica, como hipotensão. Esses pacientes são também vulneráveis aos efeitos depressores respiratórios de DORMIUM e necessitam de monitoração cuidadosa da frequência respiratória e saturação de oxigênio.

Crianças até 6 meses de idade

DORMIUM pode ser administrado como uma infusão I.V. contínua, iniciando com 0,03 mg/kg/h (0,5 microgramas/kg/min) em neonatos com idade menor ou igual a 32 semanas ou 0,06 mg/kg/h (1 micrograma/kg/min) em neonatos com mais de 32 semanas. Doses intravenosas iniciais não devem ser usadas em neonatos. Até certo ponto a infusão pode correr mais rapidamente nas primeiras horas, para estabelecer níveis plasmáticos terapêuticos. A taxa de infusão deve ser cuidadosa e frequentemente reavaliada, particularmente após as primeiras 24 horas, no sentido de administrar a menor dose efetiva possível e reduzir o potencial para acúmulo de droga.

Instruções posológicas especiais

Pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal grave, DORMIUM pode ser acompanhado de sedação mais pronunciada e prolongada, possivelmente incluindo depressão respiratória e cardiovascular clinicamente relevante. DORMIUM deve, portanto, ser doseado cuidadosamente nesses pacientes e titulado para o efeito desejado.

Pacientes com insuficiência hepática

Os efeitos clínicos em pacientes com insuficiência hepática podem ser mais intensos e prolongados. A dose de midazolam pode precisar ser reduzida e os sinais vitais devem ser monitorados (ver itens “5. Advertências e precauções” e “3. Características Farmacológicas”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os seguintes efeitos adversos têm sido relatados com midazolam injetável.

Distúrbios do sistema imune: reações de hipersensibilidade generalizada (reações de pele, reações cardiovasculares, broncoespasmo), choque anafilático e angioedema.

Distúrbios psiquiátricos: estado de confusão, desorientação, distúrbios emocionais e do humor. Mudanças na libido foram relatados ocasionalmente. Reações paradoxais, tais como inquietação, agitação, irritabilidade, movimentos involuntários (incluindo movimentos tônico-clônicos e tremor muscular), hiperatividade, nervosismo, hostilidade, raiva, agressividade, ansiedade, pesadelos,

sonhos anormais, alucinações, psicose, comportamento inadequado e outros efeitos comportamentais adversos, excitação e agressividade paradoxal foram relatados, particularmente em crianças e idosos.

Dependência: o uso de DORMIUM, mesmo em doses terapêuticas, pode levar ao desenvolvimento de dependência física. Após administração IV, prolongada, a descontinuação, especialmente a descontinuação abrupta do produto, pode ser acompanhada de sintomas de abstinência, incluindo convulsões de abstinência. Abuso foi reportado em polotoxicodependência.

Distúrbios do sistema nervoso: sedação prolongada, redução da atenção, cefaleia, tontura, ataxia, sedação pós-operatória e amnésia anterógrada, cuja duração é diretamente relacionada com a dose. A amnésia anterógrada pode ainda estar presente no final do procedimento e, em casos isolados, amnésia prolongada tem sido relatada.

Foram relatadas convulsões em lactentes prematuros e neonatos.

Distúrbios cardíacos: eventos adversos cardiorrespiratórios graves têm ocorrido em raras ocasiões. Esses eventos têm incluído parada cardíaca, hipotensão, bradicardia, efeitos vasodilatadores. A ocorrência de incidentes com risco à vida é mais provável em adultos com mais de 60 anos de idade e naqueles com insuficiência respiratória preexistente ou comprometimento da função cardíaca, particularmente quando a injeção é administrada muito rapidamente ou quando se administra uma dose elevada (ver item “5. Advertências e Precauções”).

Distúrbios respiratórios: eventos adversos cardiorrespiratórios graves têm ocorrido em raras ocasiões. Esses eventos incluem depressão respiratória, apneia, parada respiratória, dispneia, laringoespasmo. A ocorrência de incidentes com risco à vida é mais provável em adultos com mais de 60 anos de idade e naqueles com insuficiência respiratória preexistente ou comprometimento da função cardíaca, particularmente quando a injeção é administrada muito rapidamente ou quando uma alta dose é administrada (ver item “5. Advertências e precauções”).

Distúrbios do sistema gastrintestinal: náusea, vômito, constipação e boca seca.

Distúrbios da pele e anexos: rash cutâneo, urticária, e prurido.

Reações locais e gerais: eritema e dor no local de aplicação da injeção, tromboflebite e trombose.

Lesões, envenenamento e complicações de procedimentos: existem relatos de quedas e fraturas em pacientes sob uso de benzodiazepínicos. O risco é maior em pacientes recebendo, concomitantemente, sedativos (incluindo bebidas alcoólicas) e em pacientes idosos.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

Os benzodiazepínicos normalmente causam sonolência, ataxia, disartria e nistagmo. Uma superdose de midazolam raramente é um risco à vida, se o medicamento é administrado em monoterapia, mas pode resultar em arreflexia, apneia, hipotensão, depressão cardiorrespiratória e, em raros casos, coma. Se ocorrer coma, este normalmente dura poucas horas, mas pode ser mais prolongado e cíclico, particularmente em pacientes idosos. Os efeitos depressores respiratórios podem ser mais graves em pacientes com doença respiratória. Os benzodiazepínicos aumentam os efeitos de outros depressores do sistema nervoso central, incluindo álcool.

Tratamento

Monitorar os sinais vitais do paciente e instituir medidas de suporte de acordo com seu estado clínico. Os pacientes podem necessitar especialmente de tratamento sintomático para efeitos cardiorrespiratórios ou efeitos relacionados ao sistema nervoso central.

Se a depressão do SNC for grave, considerar o uso de flumazenil, um antagonista benzodiazepínico, que deve ser administrado sob rigorosas condições de monitoramento. O flumazenil tem meia-vida curta (cerca de uma hora). Portanto, os pacientes que estiverem sob uso de flumazenil precisam de monitoramento depois da diminuição dos seus efeitos.

O flumazenil deve ser usado com extrema cautela na presença de drogas que reduzem o limiar de convulsão (por exemplo, antidepressivos tricíclicos). Consultar a bula de flumazenil para informações adicionais sobre o uso correto desse medicamento.

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA**

USO RESTRITO A HOSPITAIS

DIZERES LEGAIS

Registro MS – 1.0497.0204

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

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

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

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

Ou

Registrado por:

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

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

Indústria Brasileira

Fabricado na unidade fabril:

Av. Pref. Olavo Gomes de Oliveira, 4.550
Bairro Aeroporto
Pousos Alegre – MG – CEP: 37560-100
CNPJ: 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

Embalado por:

Anovis Industrial Farmacêutica Ltda.
Taboão da Serra – SP
Indústria Brasileira

Ou

Registrado por:

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

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

Fabricado por:

Anovis Industrial Farmacêutica Ltda.
Taboão da Serra – SP
Indústria Brasileira

SAC 0800 011 1559



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 26/11/2020.

Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
05/2022	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	ADEQUAÇÃO DA VIA DE ADMINISTRAÇÃO (VOCABULÁRIO CONTROLADO) DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 1mg/mL e 5 mg/mL
23/08/2021	3320924/21-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP VPS	Solução injetável 1mg/mL e 5 mg/mL
19/07/2021	2806062/21-7	10727 - Alteração de texto de bula - Solicitação Farmacovigilância	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP VPS	Solução injetável 1mg/mL e 5 mg/mL
24/02/2021	0738105/21-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 1mg/mL e 5 mg/mL
18/09/2020	3184984/20-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula –	10/06/2020	1860597/20-4	11042 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de local	18/08/2020	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 1mg/mL e 5 mg/mL

		RDC 60/12			de fabricação de medicamento estéril				
13/07/2020	2261075/20-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 1 mg/mL 5 mg/mL
17/06/2019	0533306/19-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS	VPS	Solução injetável 1 mg/mL 5 mg/mL
11/02/2019	0125895/19-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 5 mg/5 mL 50 mg/10 mL 15 mg/3 mL
12/09/2017	1946347/17-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/08/2017	1693573/17-0	11012 – RDC 73/16 – SIMILAR – Inclusão de local de embalagem	14/08/2017	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 5 mg/5 mL 50 mg/10 mL 15 mg/3 mL

					secundária do medicamento				
12/09/2017	1946301/17-4	10756 – Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	N/A	N/A	N/A	N/A	1.IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO	VP VPS	Solução injetável 5 mg/5 mL 50 mg/10 mL 15 mg/3 mL
04/04/2017	0534557/17-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS. 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES. 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS. 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR. 9.REAÇÕES ADVERSAS.	VP VPS	Solução injetável 5 mg/5 mL 50 mg/10 mL 15 mg/3 mL
10/10/2016	2374709/16-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	7.CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Solução injetável 5 mg/5 mL 50 mg/10 mL 15 mg/3 mL
27/07/2016	2124330/16-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO; COMPOSIÇÃO.	VP VPS	Solução injetável 5 mg/5 mL 50 mg/10 mL 15 mg/3 mL
12/01/2015	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	5.ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE	VP VPS	Solução injetável 5 mg/5 mL 50 mg/10 mL 15 mg/3 mL

							ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS		
							3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 9.REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS		
21/11/2013	0977443/13-2	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimido 15 mg

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: NORADREM

Nome da Empresa Detentora do Registro	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	CNPJ	19.570.720/0001-10	Autorização	1.01.343-0
Processo	25000.008658/9902	Categoria Regulatória	Similar	Data do registro	22/07/1999
Nome Comercial	NORADREM	Registro	113430066	Vencimento do registro	07/2029
Princípio Ativo	HEMITARTARATO DE NOREPINEFRINA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	VASOCONSTRITORES E HIPERTENSORES			ATC	VASOCONSTRITORES E HIPERTENSORES
Parecer Público	-			Bulário Eletrônico	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	2 MG/ML SOL DIL INFUS IV CX 10 AMP VD AMB X 4 ML ATIVA	1134300660010	Solução p/ Diluição p/ Infusão	09/03/2001	24 meses
Princípio Ativo	HEMITARTARATO DE NOREPINEFRINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - Ampola de vidro âmbar (Ampola de vidro âmbar, fechada, gravação amarela, capacidade máxima 4,5mL) Secundária - CAIXA DE PAPELAO COM COLMEIA () 				

Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Fabricante: hipolabor farmacêutica Itda CNPJ: - 19.570.720/0007-06 Endereço: MONTES CLAROS - MG - BRASIL Etapa de Fabricação: Embalagem secundária Fabricante: HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA CNPJ: - 19.570.720/0001-10 Endereço: SABARÁ - MG - BRASIL Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo 				
Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Restrição de uso	Adulto				
Destinação	Hospitalar				
Tarja	Vermelha				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	2 MG/ML SOL DIL INFUS IV CX 50 AMP VD AMB X 4 ML ATIVA	1134300660029	Solução p/ Diluição p/ Infusão	22/07/1999	24 meses
Princípio Ativo	HEMITARTARATO DE NOREPINEFRINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - Ampola de vidro âmbar (Ampola de vidro âmbar, fechada, gravação amarela, capacidade máxima 4,5mL) Secundária - CAIXA DE PAPELAO COM COLMEIA () 				

Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Fabricante: hipolabor farmacêutica Itda CNPJ: - 19.570.720/0007-06 Endereço: MONTES CLAROS - MG - BRASIL Etapa de Fabricação: Embalagem secundária Fabricante: HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA CNPJ: - 19.570.720/0001-10 Endereço: SABARÁ - MG - BRASIL Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo 				
Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Restrição de uso	Adulto				
Destinação	Hospitalar				
Tarja	Vermelha				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	2 MG/ML SOL DIL INFUS IV CX 100 AMP VD AMB X 4 ML ATIVA	1134300660037	Solução p/ Diluição p/ Infusão	22/07/1999	24 meses
Princípio Ativo	HEMITARTARATO DE NOREPINEFRINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - Ampola de vidro âmbar (Ampola de vidro âmbar, fechada, gravação amarela, capacidade máxima 4,5mL) Secundária - CAIXA DE PAPELAO COM COLMEIA () 				

Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none">• Fabricante: hipolabor farmacêutica Itda CNPJ: - 19.570.720/0007-06 Endereço: MONTES CLAROS - MG - BRASIL Etapa de Fabricação: Embalagem secundária• Fabricante: HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA CNPJ: - 19.570.720/0001-10 Endereço: SABARÁ - MG - BRASIL Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo
Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Hospitalar
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: ADREN

Nome da Empresa Detentora do Registro	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	CNPJ	19.570.720/0001-10	Autorização	1.01.343-0
Processo	25001.001416/86	Categoria Regulatória	Similar	Data do registro	16/07/2001
Nome Comercial	ADREN	Registro	113430001	Vencimento do registro	06/2028
Princípio Ativo	EPINEFRINA			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	1 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 1 ML ATIVA	1134300010016	SOLUÇÃO INJETAVEL	16/07/2001	18 meses
Princípio Ativo	EPINEFRINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> • Primária - AMPOLA DE VIDRO AMBAR • Secundária - CAIXA DE PAPELÃO COM COLMEIA () 				

Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Fabricante: hipolabor farmacêutica Itda CNPJ: - 19.570.720/0007-06 Endereço: MONTES CLAROS - MG - BRASIL Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo Fabricante: HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA CNPJ: - 19.570.720/0001-10 Endereço: SABARÁ - MG - BRASIL Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo 				
Via de Administração	INTRAVENOSA				
Conservação	EVITAR LOCAL QUENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 30 E 40 GRAUS C) PROTEGER DA LUZ				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico				
Destinação	Hospitalar				
Tarja	Vermelha				
Apresentação fracionada	Não				
<hr/>					
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	1 MG/ML SOL INJ CX 10 EST 10 AMP VD AMB X 1 ML ATIVA	1134300010024	SOLUÇÃO INJETAVEL	16/07/2001	18 meses
Princípio Ativo	EPINEFRINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - AMPOLA DE VIDRO AMBAR Secundária - CAIXA DE PAPELÃO COM COLMEIA () 				

Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none">• Fabricante: hipolabor farmacêutica Itda CNPJ: - 19.570.720/0007-06 Endereço: MONTES CLAROS - MG - BRASIL Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo• Fabricante: HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA CNPJ: - 19.570.720/0001-10 Endereço: SABARÁ - MG - BRASIL Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo
Via de Administração	INTRAVENOSA
Conservação	EVITAR LOCAL QUENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 30 E 40 GRAUS C) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Hospitalar
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: DORMIUM

Nome da Empresa Detentora do Registro	UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A	CNPJ	60.665.981/0001-18	Autorização	1.00.497-7
Processo	25000.019084/9494	Categoria Regulatória	Similar	Data do registro	07/02/1996
Nome Comercial	DORMIUM	Registro	104970204	Vencimento do registro	02/2026
Princípio Ativo	MIDAZOLAM			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANSIOLITICOS SIMPLES			ATC	ANSIOLITICOS SIMPLES
Parecer Público	-			Bulário Eletrônico	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	15 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 CANCELADA OU CADUCA	1049702040019	COMPRIMIDO SIMPLES	25/04/2001	24 meses
Princípio Ativo	MALEATO DE MIDAZOLAM				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Fabricante: UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A CNPJ: - 60.665.981/0001-18 Endereço: EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL Etapa de Fabricação: 				

Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "B"
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Comercial
Tarja	Preta
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	1 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 5 ML ATIVA	1049702040027	SOLUÇÃO INJETAVEL	25/04/2001	24 meses
Princípio Ativo	MIDAZOLAM				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> • Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> • Fabricante: UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A CNPJ: - 60.665.981/0001-18 Endereço: EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo • Fabricante: ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. CNPJ: - 19.426.695/0001-04 Endereço: TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo 				
Via de Administração	INTRAMUSCULAR INTRAVENOSO RETAL				

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "B"
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Hospitalar
Tarja	Preta
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	5 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 3 ML ATIVA	1049702040035	SOLUÇÃO INJETAVEL	25/04/2001	24 meses
Princípio Ativo	MIDAZOLAM				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Fabricante: UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A CNPJ: - 60.665.981/0001-18 Endereço: EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo Fabricante: ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. CNPJ: - 19.426.695/0001-04 Endereço: TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo 				
Via de Administração	INTRAMUSCULAR INTRAVENOSO RETAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ				

Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "B"
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Hospitalar
Tarja	Preta
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	5 MG SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 5 ML CANCELADA OU CADUCA	1049702040043	SOLUÇÃO INJETAVEL	29/05/2002	24 meses

Princípio Ativo	
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	-
Via de Administração	-
Conservação	-
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"
Restrição de uso	-
Destinação	Institucional
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	15 MG SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 3 ML CANCELADA OU CADUCA	1049702040051	SOLUÇÃO INJETAVEL	29/05/2002	24 meses
Princípio Ativo					
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () 				
Local de Fabricação	-				
Via de Administração	-				
Conservação	-				
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"				
Restrição de uso	-				
Destinação	Institucional				
Tarja	-				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	5 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 10 ML ATIVA	1049702040061	SOLUÇÃO INJETAVEL	15/08/2002	24 meses
Princípio Ativo	MIDAZOLAM				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				

Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Fabricante: UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A CNPJ: - 60.665.981/0001-18 Endereço: EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo Fabricante: ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. CNPJ: - 19.426.695/0001-04 Endereço: TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo 				
Via de Administração	INTRAMUSCULAR INTRAVENOSO RETAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ				
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "B"				
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico				
Destinação	Hospitalar				
Tarja	Preta				
Apresentação fracionada	Não				
<hr/>					
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	15 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 10 CANCELADA OU CADUCA	1049702040086	COMPRIMIDO SIMPLES	07/02/1996	24 meses
Princípio Ativo	MALEATO DE MIDAZOLAM				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	-				

Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Fabricante: UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A CNPJ: - 60.665.981/0001-18 Endereço: EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL Etapa de Fabricação:
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "B"
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Comercial
Tarja	Preta
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	15 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 CANCELADA OU CADUCA	1049702040094	COMPRIMIDO SIMPLES	07/02/1996	24 meses
Princípio Ativo	MALEATO DE MIDAZOLAM				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	-				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Fabricante: UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A CNPJ: - 60.665.981/0001-18 Endereço: EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL Etapa de Fabricação: 				
Via de Administração	ORAL				

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "B"
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Comercial
Tarja	Preta
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	1 MG/ML SOL INJ CT 50 AMP VD TRANS X 5 ML ATIVA	1049702040108	SOLUÇÃO INJETAVEL	07/02/1996	24 meses
Princípio Ativo	MIDAZOLAM				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Fabricante: UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A CNPJ: - 60.665.981/0001-18 Endereço: EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo Fabricante: ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. CNPJ: - 19.426.695/0001-04 Endereço: TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo 				
Via de Administração	INTRAMUSCULAR INTRAVENOSO RETAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ				

Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "B"				
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico				
Destinação	Hospitalar				
Tarja	Preta				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	5 MG/ML SOL INJ CT 50 AMP VD TRANS X 3 ML ATIVA	1049702040116	SOLUÇÃO INJETAVEL	07/02/1996	24 meses
Princípio Ativo	MIDAZOLAM				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Fabricante: UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A CNPJ: - 60.665.981/0001-18 Endereço: EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo Fabricante: ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. CNPJ: - 19.426.695/0001-04 Endereço: TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo 				
Via de Administração	INTRAMUSCULAR INTRAVENOSO RETAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ				
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "B"				

Restrição de uso	Adulto e Pediátrico				
Destinação	Hospitalar				
Tarja	Preta				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	5 MG/ML SOL INJ CT 50 AMP VD TRANS X 10 ML ATIVA	1049702040124	SOLUÇÃO INJETAVEL	07/02/1996	24 meses
Princípio Ativo	MIDAZOLAM				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> • Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> • Fabricante: UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A CNPJ: - 60.665.981/0001-18 Endereço: EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo • Fabricante: ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. CNPJ: - 19.426.695/0001-04 Endereço: TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo 				
Via de Administração	INTRAMUSCULAR INTRAVENOSO RETAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ				
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "B"				
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico				

Destinação	Hospitalar
Tarja	Preta
Apresentação fracionada	Não



Av. Manoel Borba, 720,
Centro, Afogados da Ingazeira - PE
87 | 3838-1652

Fundacao Universidade Federal do Piaui
PREGÃO ELETRÔNICO
Cpo Universitario, Sn - Teresina-PI

16296728/1
Pregão Eletrônico Aberto e Fechado Nº 07/2022
Processo 2311.021379/2021-74
Abertura 12/05/2022 Hora 09:00

Afogados da Ingazeira, 13 de maio de 2022

Item	Und	Qtde	Descrição	Marca	Vlr.Unit.	Total
07	AMP	250	CEFEPIMA CLORIDRATO 1G AMP CX C/25 Registro M.S: 1556200140038 Procedência: Mercadoria Nacional (Vinte e Três Reais e Três Mil, Novecentos Décimos de Milésimo de Real) (Cinco Mil, Oitocentos e Quarenta e Sete Reais e Cinco Mil Décimos de Milésimo de Real)	ABL (SC)	23,3900	5.847,5000
27	AMP	2500	MORFINA 10MG/ML 1ML A1* AMP CX C/100 Registro M.S: 1134301630034 Procedência: Mercadoria Nacional (Três Reais e Um Mil Décimos de Milésimo de Real) (Sete Mil, Setecentos e Cinquenta Reais)	HIPOLABOR	3,1000	7.750,0000

Validade da Proposta
Prazo de Entrega
Prazo de Pagamento

Será de 90 dia(s).
CONFORME O EDITAL
CONFORME O EDITAL

Valor Global da Proposta

13.597,5000 (Treze Mil, Quinhentos e Noventa e Sete Reais e Cinco Mil Décimos de Milésimo de Real)

Observação

AQUISIÇÃO DE MEDICAMENTOS - (COMPRASNET)

Dados Bancários

001 - Banco do Brasil S.A.
Agência 0570-3 - Agência Banco do Brasil
Conta Corrente 28996-5

Prazo de Vigência do Contrato

O período de vigência deste contrato será de 12 meses, a contar da data de sua assinatura, podendo ser prorrogado observando os parâmetros da lei.

Da Declaração

Declara para os devidos fins que, no preço proposto estão inclusos todos os encargos (obrigações sociais, impostos, despesas de frete, materiais, mão-de-obra, taxas, etc) e despesas necessárias à entrega do objeto da licitação, bem como declara ainda que, atende, tem conhecimento, e concorda com todas as especificações exigidas neste edital.

Cirúrgica Brasil Distribuidora de Medicamentos Ltda - CNPJ: 40.788.766/0001-05
Maria do Carmo de Lima E Silva
RG: - CPF: 195.027.884-00



EMPRESA: GALLI E LIOTTO COMÉRCIO DE PRODUTOS
HOSPITALARES LTDA
CNPJ: 42.092.374.0001/24 IE: 039/0189979
ENDEREÇO RUA PERNAMBUCO, N°1647
BAIRRO: LINHO CIDADE: ERECHIM-RS CEP: 99704-480
FONE: (54) 3712-5630
CELULAR: (54) 99149786 - (54) 999789964
CONTATO: JOEL / CAMILA
BANCO DO BRASIL AG 8013/6 CONTA 181-3
BANCO SICREDI AG 0217 CONTA 43663-3

OPTANTE PELO SIMPLES? SIM () NÃO ()

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ

COORDENADORIA DE COMPRAS E LICITAÇÕES

PREGÃO ELETRÔNICO Nº 07/2022

(Processo Administrativo nº 23111.021379/2021-74)

Proposta Final

Conforme o art. 10 da RDC nº 80/2006, não podemos fornecer medicamentos fracionados e fora da embalagem original. Desta forma, solicitamos que ao encaminharem os empenhos observem a quantidade por embalagem.

Item	Quant.	Unid	Descrição	Marca	V. unit.	V. total
21	1250	amp. 10 ml	Fentanila, apresentação sal citrato, dosagem 0,05, indicação solução injetável.	hipolabor	R\$ 6,00	R\$ 7.500,00
33	500	fr/amp.	Omeprazol, concentração 40, uso injetável.	blau	R\$ 14,69	R\$ 7.345,00
48	1000	amp. 20 ml	Propofol, dosagem 10, forma farmacêutica emulsão injetável.	mid farma	R\$ 14,96	R\$ 14.960,00
vinte nove mil oitocentos e cinco reais.						R\$ 29.805,00

Validade da proposta 90 dias.

Responsável pela assinatura da Ata Camila Liotto RG: 8102028589 CPF:036.556.450-82

Email da empresa: licita.dgl@gmail.com

As propostas apresentadas e os lances incluem todas e quaisquer despesas necessárias para o objeto desta licitação, tais como: tributos, fretes, contribuições, seguros e demais despesas inerentes, correspondendo o preço oferecido rigorosamente às especificações do objeto licitado.

Demais prerrogativas concordamos com o edital.

Erechim, 12 de maio de 2022.

GALLI E LIOTTO COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA.

CNPJ.42.092.374/0001-24

ANEXO IV
Proposta Comercial

Goiânia, 12 de maio de 2022.

À UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
 Referente: Edital do Pregão Eletrônico nº 07/2022

Prezado (s) Senhor (es),

As planilhas de quantitativos e custos conterão as descrições dos produtos que compõem a solução proposta, incluindo as respectivas marcas, unidades de fornecimento, preços unitários e totais gerais, expressos em reais (R\$).

Item	Descrição do material	Unidade	Quantidade	Valor unitário R\$	Valor total R\$
64	Atipamezole, concentração 5, forma farmacêutica solução injetável, aplicação uso veterinário. MARCA: ANTISEDAN FABRICANTE: ZOETIS Nº REGISTRO MAPA: 10.049/2015	FR 10 ML	50	R\$ 563,37	R\$ 28.168,50
76	Maropitant citrato, concentração 10, forma farmacêutica solução injetável, aplicação uso veterinário. MARCA: CERENIA FABRICANTE: ZOETIS Nº REGISTRO MAPA: 9.559/2010	FR 20 ML	100	R\$ 300,80	R\$ 30.080,00
VALOR TOTAL DA PROPOSTA:			R\$ 58.248,50	cinquenta e oito mil, duzentos e quarenta e oito reais e cinquenta centavos	

- a) APRESENTAMOS A PRESENTE PROPOSTA COMERCIAL À UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ, relativamente ao fornecimento do material, objeto do Pregão Eletrônico 07/2022, conforme especificações técnicas descritas no ANEXO I, pela qual declaramos pleno conhecimento e total concordância com os termos do Edital respectivo, bem assim com as condições estabelecidas para a contratação.
- b) Compreendemos, na íntegra, o Edital supramencionado e afirmamos que nossa proposta é perfeitamente exequível aos preços finais que ofertarmos nesta licitação, bem assim que temos plenas condições de executar o objeto licitado, manifestando total concordância em realizá-lo conforme disposto no Edital, respeitando especificações, requisitos, prazos e condições do fornecimento, inclusive nas hipóteses do art. 65, §1º, da Lei n. 8.666/93;
- c) Esta empresa proponente cumpre plenamente todos os requisitos para habilitação e que, até a presente data, inexistem fatos impeditivos para sua habilitação no presente processo licitatório, estando ciente e compromissada na obrigação de declarar ocorrências posteriores;
- d) mantendo nenhum vínculo de dependência ou subordinação com quaisquer outras empresas licitantes neste certame;
- e) Para fins do disposto no inciso V do art. 27 da Lei n. 8.666, de 21 de junho de 1993, acrescido pela Lei n. 9.854, de 27 de outubro de 1999, a proponente não emprega menor de dezoito anos em trabalho noturno, perigoso ou insalubre e não emprega menor de dezesseis anos, salvo a partir dos quatorze anos na condição de aprendiz;
- f) Que se responsabiliza formalmente pelas transações efetuadas em seu nome, reconhecendo como verdadeiras as propostas, ofertas e demais atos praticados no COMPRASGOVERNAMENTAIS, diretamente e/ou por representante, neste certame;
- g) As obrigações que impliquem custos e formação de preços que não fizemos constar desta proposta serão suportadas por nós proponentes;
- h) Todos os cálculos foram feitos com base nos preços vigentes no mercado, pelo que ofertamos os valores supracitados:
- i) Que declara para fins de comprovação perante a UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ, que estamos cientes que o objeto do Pregão Eletrônico 07/2022 é Sistema de Registro de Preços, ou seja, o pagamento será efetivado conforme as necessidades dos serviços e que detemos condições operacionais para disponibilizar todos os serviços, quando solicitados, conforme estabelece o edital e seus anexos.
- j) Esta é a proposta que apresentamos à Universidade Federal do Piauí, pelo que solicitamos que a tomem como firme e irretratável, na forma do Edital e da legislação aplicável.
- k) BANCO: Banco do Brasil - Agência: 1242-4 Conta Corrente: 104428-1
- TITULAR: Casa do Boi Produtos Agropecuários EIRELI EPP
- m) Validade da Proposta: 90 (noventa) dias.

CASA DO BOI PRODUTOS AGROPECUÁRIOS EIRELI EPP
Denise Londe Rabelo Taveira – Sócia/Diretora
CPF: 252.490.291-91 – RG: 866.092 – SPTC/GO

Agente para reversão dos efeitos da Dexmedetomidina e da Medetomidina, em cães e gatos

Solução Injetável

USO VETERINÁRIO

FÓRMULA:

Cada 1,0 mL contém:
Cloridrato de Atipamezole..... 5,0 mg
Veículo.....q.s.p..... 1,000 mL

INDICAÇÕES:

Antisedan é indicado para reverter os efeitos sedativos e analgésicos da medetomidina e da dexmedetomidina, em cães e gatos. Ele também reverte todos os outros efeitos da medetomidina e da dexmedetomidina, como efeitos cardiovasculares e respiratórios.

DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO:

As seguintes dosagens são recomendadas:

Cães: a dose ideal em microgramas por quilograma é de 5 (cinco) vezes a dose de medetomidina ou 10 (dez) vezes a dose de dexmedetomidina.

Gatos: A dose ideal do produto, em microgramas por quilograma é de 2,5 (duas e meia) vezes a dose de medetomidina administrada ou 5 (cinco) vezes a dose de dexmedetomidina.

A dose em microgramas por quilograma de Antisedan não deve exceder 4 (quatro) vezes a dose previamente administrada de medetomidina ou 8 (oito) vezes a dose previamente administrada de dexmedetomidina.

MÉTODO E VIA DE APLICAÇÃO:

O produto deve ser aplicado via injeção intramuscular.

CONTRA-INDICAÇÕES:

- Não usar em cadelas e gatas prenhes;
- O uso concomitante de outras drogas com efeito sobre o sistema nervoso central, exceto às especificadas nesta bula, não é recomendado;
- Não usar Antisedan em cães, quando a combinação medetomidina e butorfanol ou dexmedetomidina e cetamina, tiverem sido utilizadas.

EFEITOS INDESEJADOS:

Cães: Efeito hipotensivo passageiro foi observado nos primeiros 10 minutos após a administração de Antisedan. Breve período de comportamento apreensivo ou excitado, vômito, respiração ofegante, defecação e tremores musculares foram observados raramente.

Gatos: Possível hipotermia (mesmo no animal já acordado), quando usadas doses baixas de Antisedan para reverter parcialmente os efeitos sedativos da medetomidina ou da dexmedetomidina.

SUPERDOSAGEM NOS ANIMAIS:

Após uma possível overdose de Antisedan, pode-se observar um estado de hiperexcitação e taquicardia.

A melhor maneira de lidar com a hiperexcitação em gato é minimizar estímulos externos (luz, barulho).

INTOXICAÇÃO NO HOMEM:

Devido à potente atividade farmacológica do atipamezole, recomenda-se que o contato do produto Antisedan com pele e mucosas seja evitado. Recomenda-se a utilização de luvas impermeáveis durante a manipulação e administração do produto.

No caso de contato do produto com pele ou mucosa, lavar abundantemente com água.

No caso de auto-injeção ou ingestão accidental, procurar ajuda médica imediatamente, levando consigo a bula ou embalagem do produto. Não dirigir. Não deixar o paciente sem supervisão.

Pessoas com sabida hipersensibilidade ao ativo ou qualquer dos excipientes da fórmula, devem administrar o produto com cuidado, e utilizar luvas impermeáveis ao manipulá-lo.

PRECAUÇÕES:

Antisedan pode provocar uma reversão abrupta da sedação e, presumivelmente, da analgesia. O potencial de comportamento apreensivo ou agressivo deve ser considerado no manejo de cães se recuperando da sedação, especialmente aqueles indivíduos predispostos a estes comportamentos.

Pessoas manejando cães que receberam Antisedan recentemente devem ser cautelosas, e também evitar situações onde o animal possa sofrer uma queda.

Informações sobre o uso concomitante de atipamezole e outras drogas não são completas, portanto o uso de diversas medicações deve ser exercido com cuidado. Os animais devem ser monitorados, particularmente para hipotermia persistente, bradicardia e depressão respiratória, até completa recuperação.

A administração de agentes anestésicos em animais idosos ou debilitados deve ser feita com cuidado.

Antisedan reverte os sinais clínicos associados com a sedação por medetomidina e dexmedetomidina, mas a volta fisiológica completa para o estado pré-tratamento pode não ser imediata, e deve ser monitorada.

CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO:

Deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (15°C a 30°C) e protegido da luz solar.

Após a retirada da primeira dose, utilizar todo o conteúdo dentro de 30 dias.

Validade do Produto: 24 meses após a data de fabricação.

APRESENTAÇÃO: Antisedan está disponível em frascos de vidro de 10 mL.

Manter fora do alcance de crianças e de animais domésticos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO, APLICAÇÃO E ORIENTAÇÃO DO MÉDICO VETERINÁRIO.

Licenciado no Ministério da Agricultura sob nº 10.049/2015 em 16/04/2015.

Cerenia®

(Citrato de maropitant)

Solução Injetável

USO VETERINÁRIO

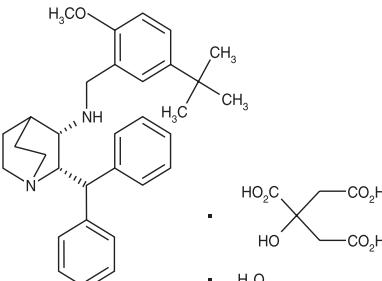
Antiemético para uso subcutâneo somente em cães.

COMPOSIÇÃO:

Cada 1,0 mL contém:
Citrato de Maropitant 10,000 mg
Veículo q.s.p. 1,000 mg

DESCRIÇÃO: O maropitant é um antagonista dos receptores da neurocinina 1 (NK₁) que bloqueia a ação farmacológica da substância P no Sistema Nervoso Central. Maropitant é a denominação comum para uma quinuclidina substituída. A fórmula empírica é apresentada como C₁₆H₂₁N₃O₂. H₂O, e o seu peso molecular é de 678,81. Seu nome químico é citrato monopropionato (2S,3S)-2-benzidril-N-(5-tert-butil-2-metoxibenzoil)amina-3-quinuclidina. Cada mL de Cerenia Solução Injetável contém 10 mg de maropitant, 63 mg de sulfobutileter-beta-ciclodextrina, 3,3 mg de metacresol e água para injecção.

A estrutura química do Citrato de Maropitant é:



INDICAÇÕES: Cerenia Solução Injetável é indicado para prevenção e tratamento do vômito agudo em cães.

DOSAGEM & ADMINISTRAÇÃO: A dosagem recomendada para administração subcutânea de Cerenia Solução Injetável é de 1,0 mg/kg, equivalente a 1,0 mL/10 kg de peso corporal, uma vez ao dia, por até 5 dias.

Para facilitade de cálculos, seguir a tabela abaixo:

Peso corporal do cão (kg)	Volume da dose (mL)
1,0	0,10
1,1 - 2,0	0,20
2,1 - 3,0	0,30
3,1 - 4,0	0,40
4,1 - 5,0	0,50
5,1 - 7,5	0,75
7,6 - 10,0	1,00
10,1 - 15,0	1,50
15,1 - 20,0	2,00
20,1 - 30,0	3,00
30,1 - 40,0	4,00
40,1 - 50,0	5,00
50,1 - 60,0	6,00

ATENÇÃO: Para uso somente em cães.

Mantenha fora do alcance de crianças e de animais domésticos. Em caso de injeção ou exposição acidental, consulte um médico. A exposição tópica pode provocar reações cutâneas alérgicas localizadas em algumas pessoas. A exposição repetida ou prolongada pode levar à sensibilidade cutânea. Lave as mãos com água e sabão após a administração do medicamento. Cerenia também é irritante para os olhos. Em caso de

exposição ocular accidental, lave os olhos com água por 15 minutos e procure atendimento médico.

PRECAUÇÕES: Somente para injeção subcutânea. A segurança de Cerenia não foi avaliada em cães usados para procriação, cadelas gestantes ou lactantes, cães com obstrução gastrintestinal ou cães que apresentarem sinais de intoxicação. A segurança de Cerenia não foi estabelecida em cães com idade inferior a 16 semanas. Use com cautela em cães com distinção hepática. A influência de drogas concomitantes que podem inibir o metabolismo de Cerenia não foi avaliada. A compatibilidade deste medicamento deve ser monitorada em pacientes que requerem terapia adjunta.

REAÇÕES ADVERSAS: Em estudo de campo realizado nos EUA para prevenção e tratamento do vômito associado à administração de cisplatin em 77 cães tratados com Cerenia Solução Injetável na dose de 1,0 mg/kg por via subcutânea, ou em 41 cães tratados com placebo, as seguintes observações abaixo foram relatadas:

Freqüência de reações adversas por tratamento

Sinal clínico	Placebo (n=41)		Cerenia (n=77)	
	Nº cães	% ocorrência	Nº cães	% ocorrência
Diarreia	1	2,4	6	7,8
Anorexia	0	0	4	5,2
Reação no local da injeção (edema, dor na injeção)	0	0	3	4,0
Letargia	1	2,4	2	2,6

As observações a seguir foram relatadas durante um estudo de campo, nos EUA, para prevenção e tratamento do vômito agudo em cães tratados com Cerenia Comprimidos, a um mínimo de 2 mg/kg por via oral e/ou 1,0 mg/kg de Solução Injetável por via subcutânea:

Freqüência de sinais clínicos anormais por tratamento

Sinal clínico	Placebo (n=69)		Cerenia (n=206)	
	Nº cães	% ocorrência	Nº cães	% ocorrência
Morte durante o estudo	4	5,8	10	4,9
Eutanasiado durante o estudo	0	0	2	1,0
Diarreia	6	8,7	8	3,9
Hematoquezia/sangue nas fezes	5	7,2	4	1,9
Anorexia	2	2,9	3	1,5
Otite/Otorreia	0	0	3	1,5
Choque endotóxico	1	1,4	2	1,0
Hematuria	0	0	2	1,0
Escoriação	0	0	2	1,0

Outros sinais clínicos foram relatados, mas em <0,5% dos cães.

FARMACOLOGIA CLÍNICA:

Farmacocinética: A caracterização farmacocinética associada com o maropitant, após administração oral (PO) ou subcutânea (SC), em cães adultos da raça beagle, é apresentada na tabela abaixo:

Parâmetros farmacocinéticos em cães beagle (média ±D.F.O ou faixa)			
	SC a 1 mg/Kg. (n=6)	PO a 2 mg/Kg. (n=8)	PO a 8 mg/Kg. (n=8)
AUC _{0-∞} (h ⁻¹ mg ⁻¹ L)	860±137	561±322	7840±5600
C _{max} (ng/ml)	92±34	81±32	776±604
T _{1/2} (h)	8,84 (6,07-17,7)	4,03 (2,48-7,09)	5,46 (3,39-7,65)
T _{max} (h)	0,75±1,11	1,9±0,5	1,7±0,7

A biodisponibilidade absoluta do maropitant foi muito mais alta após a injeção SC (91% a 1 mg/kg) do que após a administração PO (24% a 2 mg/kg). A biodisponibilidade oral pode estar subestimada, devido à presença de cinética não-linear e à T_{1/2} mais longa, observada após administração intravenosa (IV). Embora o metabolismo hepático de primeira passagem tenha contribuído para a biodisponibilidade relativamente baixa após dose oral, o estudo prandial não afeta de modo significativo da biodisponibilidade oral. Pode-se esperar uma exposição à droga maior do que proporcional à dose com um aumento na dose (1-16 mg/kg PO). O clearance sistêmico do maropitant após administração IV, foi de 70,995 e 533 mL/hr/kg em doses de 1,2 e 8 mg/kg, respectivamente. Uma relação de acumulação de 1,5 foi observada após administração única diária de maropitant por cinco dias

consecutivos a 1 (SC) ou 2 mg/kg (PO). A recuperção urinária do maropitant e seu principal metabolito foi mínima (<1%). O metabolismo hepático do maropitant envolve duas isoenzimas do citocromo P-450: CYP2D15 e CYP3A12. Com base em dados cinéticos *in vitro* das enzimas, acredita-se que a cinética não linear esteja, parcialmente, associada com a saturação da enzima de baixa capacidade (CYP2D15). No entanto, à medida que as doses aumentam (20-50 mg PO), a proporcionalidade da dose é restabelecida. Com base na cinética enzimática *in vitro*, o envolvimento de uma enzima de alta capacidade (CYP3A12) pode contribuir com este retorno à linearidade da dose. A ligação às proteínas plasmáticas do maropitant foi alta (99,5%).

Farmacodinâmica: O vômito é um processo complexo, coordenado principalmente pelo centro do vômito, constituído de diversos núcleos do tronco cerebral (área postrema, nucleo do trato solitário e nucleo motor dorsal do vago) que recebem e integram estímulos sensoriais de fontes centrais e periféricas, bem como estímulos químicos da circulação e do líquido céfalo-liquoriano. O maropitant é um antagonista dos receptores da neurocinina (NK), que atua inibindo a ligação da substância P, neuroopeptídeo da família das taquicininas. A substância P é encontrada em concentrações significativas nos núcleos que constituem o centro do vômito, sendo considerada o neurotransmissor-chave envolvido no vômito.¹ Ao inibir a ligação da substância P no centro do vômito, o maropitant oferece uma eficácia de amplo espectro contra causas neurológicas (centrais) e humorais (periféricas) do vômito. Estudos *in vivo* em cães demonstraram que o maropitant tem eficácia antiemética contra eritemetas de ação central e periférica, incluindo a apomorfina, a cisplatina e o xarope de ipecacuanha. (Diemunsch P, Grelot L. Potential of substance P antagonists as antiemetics. [Review] [60 refs]. Drugs. 2000;60:533-46).

Eficácia: Em estudos de laboratório, Cerenia Solução Injetável administrado a 1 mg/kg a cães beagle reduziu o número de eventos eméticos associados com estímulos neurológicos (centrais) e humorais (periféricos) estabelecidos. Após administração de apomorfina (estímulos eméticos centrais), foi observado vômito em 16,7% (2 de 12) dos cães tratados com Cerenia, e em 83,3% (10 de 12) dos cães tratados com placebo. Após administração de xarope de ipecacuanha (estímulo emético periférico), foi observado vômito em 25% (3 de 12) dos cães tratados com Cerenia, e em 100% (12 de 12) dos cães tratados com placebo.

Em estudo com pacientes veterinários de câncer, administrou-se Cerenia ou placebo uma hora antes da cisplatina (prevenção) ou após o primeiro episódio de vômito após a cisplatina (tratamento). Nos grupos avaliados para prevenção do vômito, 94,3% (37/39) dos cães que receberam Cerenia e 4,9% (2/41) dos cães que receberam placebo não vomitaram. Nos grupos avaliados para tratamento, 21% (8/38) dos cães que receberam Cerenia e 5,1% (2/39) dos cães que receberam placebo não apresentaram outros episódios de vômito após o tratamento.

Distribuição da freqüência do número de eventos eméticos durante o período de cinco horas imediatamente após terapia com cisplatina.
Para tratamento: número de eventos eméticos após injeção de maropitant. Para prevenção: número total de eventos eméticos.

Número de episódios de vômito	Cães com vômito* (% de cães)	
	Tratamento do vômito	Prevenção do vômito
Placebo (n=39)**	Maropitant (n=38)**	Placebo (n=41)
0	2(5,1)	8(21,1)
1	3(7,7)	7(18,4)
2	4(10,3)	6(15,8)
3	3(7,7)	6(15,8)
4	4(10,3)	4(9,8)
5	2(5,1)	5(13,2)
6	14(35,9)	1(2,6)
7	2(5,1)	1(2,6)
8	2(5,1)	0(0)
9	2(5,1)	0(0)
10	0(0)	0(0)
11	1(2,6)	0(0)
12	NA	1(2,4)

*Cães que apresentaram nível inaceitável de vômito (6 episódios) foram retirados do estudo e tratados com outro antiemético.

**Inicialmente, eram 41 e 42 cães tratados com placebo ou maropitant, respectivamente. Entretanto, como não vomitou após a terapia com cisplatina, um cão não recebeu tratamento pós-cisplatina com placebo ou maropitant, portanto, não foi considerado na avaliação terapêutica.

Um estudo com 275 cães caninos apresentados a hospitais veterinários com histórico de vômito agudo, os cães inicialmente receberam uma injeção de Cerenia ou placebo no Dia 0. Após a dose inicial, os cães foram tratados com Cerenia Comprimidos a uma dose mínima de 2 mg/kg por via oral ou com Solução Injetável a 1 mg/kg por via subcutânea, uma vez diariamente, a critério do clínico. Dos 191 cães incluídos na análise de eficácia, 27 de 54 cães (50%) no grupo placebo vomitaram em algum momento durante o estudo, e 31 de 145 cães (21%) no grupo tratado vomitaram durante o período do estudo.

Porcentagem de vômito para cada dia de estudo, com base em tratamento e via de administração.

Dias	Tratamento	Via	Nº de cães	Nº que vomitaram	% que vomitaram
Dia 0	Placebo (54)	SC	54	15	28%
	Cerenia (145)	SC	145 (143*)	14	10%
Dia 1	Placebo (45)	PO	22	3	14%
	Cerenia (108)	SC	23	16	39%
Dia 2	Placebo (16)	PO	67	2	3%
	Cerenia (37)	SC	41	16	39%
Dia 3	Placebo (6)	PO	7	2	29%
	Cerenia (21)	SC	9	6	67%
Dia 4	Placebo (2)	PO	24	0	0%
	Cerenia (7)	SC	13	8	62%
Dia 5	Placebo (1)	PO	2	0	0%
	Cerenia (1)	SC	1	0	0%

*Dois cães que receberam Cerenia não foram observados no Dia 0. Seu status de vômito é desconhecido. Foi usado 143 no denominador para % de vômito.

SEGURANÇA ANIMAL: Estudos de laboratório e avaliações clínicas de campo demonstraram que Cerenia Solução Injetável é bem tolerado em cães após administração subcutânea.

Cinquenta e seis cães beagle (28 machos e 28 fêmeas) com, aproximadamente, 16 semanas de idade receberam Cerenia Solução Injetável por via subcutânea, uma vez diariamente por 15 dias, a 0, 1, 3 e 5 mg/kg. Havia 8 cães (4 machos e 4 fêmeas) no grupo de 1 mg/kg e 16 (8 machos e 8 fêmeas) nos demais grupos. Os principais achados relacionados ao tratamento foram reações no local da injeção, sobretudo a 3 mg/kg e 5 mg/kg, o que corresponde a 3 e 5 vezes a dose recomendada de 1 mg/kg. Foram observadas anormalidades nos locais de injeção em 6 de 16 animais tratados com 3 mg/kg/dia e em 5 de 16 animais tratados com 5 mg/kg/dia. As anormalidades incluíram edema, pele engrossada ou dor em um ou mais locais de injeção, em um ou mais dias do estudo. Adicionalmente, o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) foi prolongado (67,5 segundos, faixa de referência 9-15 segundos) em um macho no grupo de 1 mg/kg no 15º dia do estudo. A relação do TTPA prolongado com a administração da droga não pôde ser determinada.

Em estudos de campo nos EUA com pacientes veterinários, Cerenia Solução Injetável e Cerenia Comprimidos foram bem tolerados em cães apresentando condições clínicas variadas, incluindo parvovirose, gastroenterite e doença renal.

Cerenia foi usado com segurança em cães recebendo outros produtos veterinários de uso frequente, tais como soluções de reposição de fluidos e eletrólitos, agentes antimicrobianos, vacinas, antíacúidos e agentes antiparásitários. Não houve diferenças observáveis em valores laboratoriais médios entre os pacientes tratados com Cerenia e com placebo.

CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO: Cerenia Solução Injetável deve ser armazenada à temperatura ambiente entre 15°C e 30°C, e protegido da luz solar. Após a retraída da primeira dose, use todo o conteúdo dentro de 56 dias.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO E APLICAÇÃO SOB ORIENTAÇÃO DO MÉDICO VETERINÁRIO