

Fenocris[®]

fenobarbital

Comprimidos 100mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PACIENTE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Fenocris®

fenobarbital

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

Embalagens contendo 200 comprimidos de 100 mg

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

fenobarbital..... 100mg

excipiente q.s.p 1 comp.

(Excipientes: povidona, amido, crospovidona, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio).

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é destinado à prevenção do aparecimento de convulsões em indivíduos com epilepsia (doença do sistema nervoso central que causa convulsões ou crise de ausência no paciente) ou crises convulsivas de outras origens.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O fenobarbital, princípio ativo do **Fenocris®**, é um barbitúrico com propriedades anticonvulsivantes e sedativas, devido à capacidade de elevar o limiar de convulsão (quantidade de estímulos necessários para provocar convulsões), pois age no sistema nervoso central (SNC).

Tempo médio de início de ação: 1 hora após administração por via oral.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Fenocris® não deve ser utilizado nos seguintes casos: porfiria (doença metabólica que se manifesta através de problemas na pele e/ou com complicações neurológicas), insuficiência respiratória severa, insuficiência hepática (do fígado) ou renal (dos rins) graves e em pacientes com antecedentes de hipersensibilidade (alergia) aos barbitúricos.

Não se deve usar se for mulher ou criança do sexo feminino em idade fértil ou se estiver grávida, devido aos riscos de malformações congênitas e distúrbios do desenvolvimento neurológico para o feto em caso de gravidez (vide “Gravidez e amamentação”).

O **Fenocris®** também é contraindicado em pacientes que fazem uso de saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir, sofosbuvir (vide “O que devo saber antes de tomar este medicamento?” – “Interações medicamentosas”).

Fenocris® é contraindicado também com uso de álcool, estrógenos e progestogênio (hormônios sexuais femininos) utilizados como contraceptivos e durante a lactação (vide “O que devo saber antes de tomar este medicamento?”).

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência respiratória severa, insuficiência hepática ou renal graves, pacientes com porfiria e por mulheres grávidas, mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil e durante a lactação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

ADVERTÊNCIAS

- Crianças do sexo feminino, mulheres e crianças do sexo feminino com potencial para engravidar e mulheres grávidas: **Fenocris**[®] é contraindicado em mulheres grávidas e em mulheres e crianças do sexo feminino com potencial para engravidar (vide “Contraindicações” e “Gravidez e Lactação”). **Fenocris**[®] não deve ser usado em crianças do sexo feminino até a menarca (primeira menstruação), a menos que outros tratamentos sejam ineficazes ou não tolerados. O prescritor deve garantir que os pais/ cuidadores de crianças do sexo feminino recebam informações de que, aos primeiros sinais de puberdade (antes da menarca), nas crianças do sexo feminino o medicamento antiepiléptico deve ser substituído devido aos riscos de malformações congênitas, distúrbios do desenvolvimento neurológico e restrição de crescimento intrauterino do feto em caso de gravidez. O especialista prescritor deve reavaliar a necessidade da terapia com **Fenocris**[®] anualmente e deve alterar para um tratamento alternativo nas crianças do sexo feminino antes da menarca.

- **Fenocris**[®] não é indicado para o tratamento de convulsões de ausência ou convulsões mioclônicas, as quais, algumas vezes, podem ser exacerbadas.

- Embora rara, a introdução de um tratamento anticonvulsivante pode ser seguida de um aumento na incidência de convulsões, ou pelo início de um novo tipo de convulsão em alguns pacientes. Este aumento não está relacionado às flutuações observadas em algumas formas de epilepsia. No caso do fenobarbital, as causas para isto podem ser: escolha inapropriada da medicação para o tipo de convulsão/epilepsia a ser tratada, alteração na medicação anticonvulsivante concomitante ou uma interação farmacocinética com esta medicação concomitante, toxicidade ou superdose. Não existe nenhuma outra explicação para isto além da reação paradoxal (agitação, movimentos involuntários, tremores).

- O tratamento prolongado com fenobarbital (100 mg por dia por 3 meses) pode levar à dependência. No caso de interrupção do tratamento, a dose deve ser reduzida gradualmente, sob orientação médica. Como com outros fármacos anticonvulsivantes, a interrupção abrupta do tratamento pode levar a crises convulsivas e estado epilético, particularmente em pacientes alcoólatras.

- Foram relatados comportamentos e intenções suicidas em pacientes tratados com agentes antiepiléticos em várias indicações. Portanto, os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais de comportamentos ou intenções suicidas e um tratamento adequado deve ser considerado. Os pacientes (e seus responsáveis) devem ser advertidos a procurar orientação médica imediatamente caso surjam sinais de comportamentos ou intenções suicidas.

- Reações adversas cutâneas severas: foram reportadas sérias reações cutâneas incluindo Síndrome de Stevens-Johnson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e grandes áreas do corpo), necrólise epidérmica tóxica (quadro grave, onde uma grande extensão de pele começa a apresentar bolhas e evolui com áreas avermelhadas semelhante a uma grande queimadura), reação com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP) com o uso de fenobarbital. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de manifestações cutâneas sérias e monitorados de perto. O tratamento com **Fenocris**[®] deve ser descontinuado na primeira aparição de erupção cutânea, lesões da mucosa ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade da pele.

- Problemas de pele graves como a síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (RTE), reação com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP) foram notificadas com o uso de fenobarbital:

- Os sintomas de SJS/TEN podem incluir bolhas, descamação ou hemorragia em qualquer parte da sua pele (incluindo lábios, olhos, boca, nariz, genitais, mãos ou pés) com ou sem erupção cutânea. Você também pode ter sintomas de gripe como febre, calafrios ou dores musculares.

- Os sintomas e sinais de DRESS podem incluir sintomas semelhantes à gripe e uma erupção cutânea generalizada com temperatura corporal elevada e linfonodos aumentados. Os resultados anormais do exame sanguíneo podem incluir níveis aumentados de enzimas do fígado e um aumento de um tipo de glóbulos brancos (eosinofilia) e linfonodos aumentados.

- Os sintomas de AGEP podem incluir uma erupção cutânea vermelha, escamosa generalizada com colisões a pele [incluindo dobras cutâneas, tórax, abdome (incluindo estômago), costas e braços] e bolhas acompanhadas de febre.

Se você tiver reações cutâneas graves ou qualquer das reações listadas acima, interrompa o tratamento imediatamente e contate o seu médico ou profissional de saúde.

PRECAUÇÕES

- O tratamento com fenobarbital deve ser interrompido se forem observados sinais de hipersensibilidade ou disfunção hepática (do fígado).

- Deve-se reduzir a dosagem em pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática [é necessário o monitoramento dos parâmetros laboratoriais, uma vez que existe o risco de encefalopatia hepática (disfunção do sistema nervoso central em associação com falência hepática)], em pacientes idosos e em alcoólatras.

- O consumo de bebidas alcoólicas é fortemente desaconselhado durante o tratamento com fenobarbital (devido à potencialização recíproca dos efeitos de ambos sobre o SNC). Deve-se evitar a ingestão de qualquer quantidade de álcool. Consulte o seu médico quanto à utilização de medicamentos que contenham álcool como excipiente. **Este medicamento pode causar danos ao fígado. Por isso, seu uso requer acompanhamento médico estrito e exames laboratoriais periódicos para controle.**

Gravidez e amamentação

Fenocris® é contraindicado em mulheres grávidas, mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil (vide “Contraindicações”).

As gestantes epiléticas devem procurar um médico especialista assim que houver a suspeita da gravidez, para a devida adequação do tratamento.

Conselho importante para mulheres e crianças:

Não tome **Fenocris®** se estiver grávida ou em uma idade em que possa engravidar. Isso porque **Fenocris®** pode prejudicar seu feto.

Não interrompa o tratamento com **Fenocris®** antes de discutir isso com seu médico. Seu médico irá aconselhá-la com mais detalhes.

Os riscos do fenobarbital quando tomado durante a gravidez:

- Fale com o seu médico imediatamente se estiver grávida;
- O fenobarbital apresenta riscos se for tomado durante a gravidez;
- Pode causar sérios defeitos de nascença e afetar a maneira como a criança se desenvolve à medida que cresce. Os defeitos de nascença que foram relatados incluem fenda labial e palatina e malformações cardiovasculares;
- Se você tomar fenobarbital durante a gravidez, você tem um risco maior do que outras mulheres de ter um filho com defeitos de nascença que requeiram tratamento médico. Como o fenobarbital tem sido usado por muitos anos, sabemos que em mulheres que tomam fenobarbital cerca de 7 bebês em cada 100 terão defeitos de nascença. Isso se compara a cerca de 3 bebês em cada 100 nascidos de mulheres na população em geral;
- Há algumas evidências de que crianças expostas a fenobarbital durante a gravidez correm maior risco de ter dificuldades de linguagem e distúrbios comportamentais / emocionais;
- Bebês nascidos de mães que fazem uso de **Fenocris®** durante a gravidez também correm maior risco de serem menores do que o esperado;
- Se for pai ou responsável por uma criança do sexo feminino, antes de prescrever este medicamento, o seu médico

terá explicado a você e ao seu filho os riscos associados à sua utilização se for tomado durante a gravidez;

- Se você é pai ou responsável por uma criança do sexo feminino tratada com fenobarbital, deve entrar em contato com o médico assim que sua criança em uso de fenobarbital iniciar a primeira menstruação (período) ou se irá em breve começar a menstruar;

Amamentação: você não deve amamentar se estiver tomando este medicamento.

Risco associado com convulsões:

A interrupção abrupta do tratamento contra convulsões em mulheres grávidas pode causar agravamento da doença com consequências prejudiciais ao feto. O tratamento deve ser interrompido apenas sob recomendação médica especializada, levando-se em conta as características individuais da paciente.

Riscos associados ao fenobarbital:

O fenobarbital atravessa a placenta. As concentrações materna e neonatal são semelhantes.

- Em animais: os estudos em animais (dados da literatura) demonstraram toxicidade reprodutiva em roedores.

Malformação congênita:

Em humanos: dados obtidos através da análise conjunta de vários estudos demonstram que o tratamento com fenobarbital, usado sozinho ou combinado a outros medicamentos anticonvulsivantes, está associado a um aumento do risco de malformações congênitas (defeitos na constituição de um órgão ou conjunto de órgãos do feto) maiores, incluindo lábio leporino e fenda palatina e malformações cardiovasculares. Outras malformações envolvendo vários sistemas corporais incluindo casos de hipospadias (malformação congênita da genitália masculina), características dismórficas faciais (malformações faciais), microcefalia (condição em que a cabeça e o cérebro da criança são significativamente menores do que os de outras da mesma idade e sexo) e unhas e dedos hipoplásicos (desenvolvimento defeituoso ou incompleto de tecido ou órgão) também foram relatados, contudo não foi estabelecida uma relação causal. Dados de uma metanálise (avaliação de estudos de seguimento de pacientes incluindo registros e estudos de coorte) e um registro (de mulheres grávidas com epilepsia) mostraram que 7,1% e 6,5% respectivamente de crianças cujas mães utilizaram fenobarbital, sem outros anticonvulsivantes associados ao tratamento durante a gravidez, tiveram malformações congênitas maiores. Este risco é maior que o de malformações maiores para o geral da população (aproximadamente 3%). O risco é dependente da dose, mas uma dose limite abaixo da qual não existe risco não pode ser estabelecida.

Distúrbios do Neurodesenvolvimento:

Os dados disponíveis de um estudo realizado usando um registro de mulheres grávidas com epilepsia em Kerala (Índia) relataram que a exposição intrauterina ao tratamento com fenobarbital sozinho mostrou um comprometimento das habilidades de linguagem em crianças de 9-13 anos em comparação com crianças não expostas. Resultados semelhantes foram relatados quando o fenobarbital foi usado sozinho (monoterapia) ou combinado a outros medicamentos (politerapia).

Um estudo conduzido no banco de dados nacional de reclamação de saúde da França sugeriu que crianças expostas à fenobarbital em monoterapia tiveram um risco aumentado (7,6 vezes) de transtornos comportamentais e emocionais em comparação com a população em geral.

Uma metanálise relatou um risco aumentado de atraso no desenvolvimento psicomotor em crianças expostas “in útero” à politerapia com fenobarbital combinada com carbamazepina e valproato em comparação com controles (mulheres epiléticas não expostas ou população em geral).

Não há evidências de que o risco seja dependente da dose.

O período gestacional exato de risco para esses efeitos é incerto e a possibilidade de um risco durante toda a gravidez não pode ser excluída.

Considerando os dados acima:

O especialista prescritor deve reavaliar a necessidade da terapia com **Fenocris®** anualmente e deve mudar este tratamento nas crianças do sexo feminino para um tratamento alternativo antes da menarca. Se uma mulher grávida for tratada com **Fenocris®**, ela deve ser imediatamente encaminhada a um especialista para fazer a troca para um tratamento alternativo.

Durante a gravidez, convulsões tônico-clônicas maternas e estado de mal epilético com hipóxia (falta de oxigênio)

podem acarretar um risco particular de morte para a mãe e o feto.

Acompanhamento pré-natal especializado deve ser instituído a fim de detectar a possível ocorrência de malformações.

Conforme a gestação progride, podem ser necessários ajustes posológicos do fenobarbital.

Recomenda-se, ainda, suplementação adequada de ácido fólico, cálcio e vitamina K à gestante que faz uso crônico de fenobarbital, devido às interferências deste com o metabolismo dessas substâncias. Em caso de suplementação de ácido fólico veja ainda o item “Interações Medicamentosas”.

Recém-Nascidos

Os fármacos antiepilépticos, principalmente o fenobarbital, podem causar:

- em alguns casos, síndrome hemorrágica nas primeiras 24 horas de vida das crianças recém-nascidas de mães tratadas com fenobarbital. A administração oral de 10 a 20 mg/dia de vitamina K1 na mãe, no mês anterior ao parto, e a prescrição de suplementos apropriados de 1 a 10 mg de vitamina K1 por via IV (via intravenosa) ao neonato logo após o nascimento, parecem ser medidas efetivas nesta condição.

- raramente, síndrome de abstinência moderada (movimentos anormais, sucção ineficiente); distúrbios do metabolismo do fósforo e do cálcio e da mineralização óssea.

Amamentação

Não recomendada (vide “Contraindicações”). Sedação potencial pode levar a deficiência de sucção que, por sua vez, pode levar a um baixo ganho de peso no período imediatamente após o nascimento.

Populações especiais

Os pacientes idosos, pela função hepática e renal reduzida, podem se mostrar mais suscetíveis a apresentar reações adversas, particularmente alterações da coordenação e do equilíbrio. Por isso, recomenda-se cautela e redução das doses de **Fenocris®** em idosos.

Crianças do sexo feminino (até a menarca), mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil e mulheres grávidas:

Fenocris® é contraindicado em mulheres grávidas, mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil.

O fenobarbital deve ser iniciado e supervisionado por um especialista com experiência no tratamento da epilepsia em crianças do sexo feminino até a menarca. O fenobarbital não deve ser usado em crianças do sexo feminino, a menos que outros tratamentos sejam ineficazes ou não tolerados (vide “Advertências e Precauções” e “Gravidez e Amamentação”).

Alterações na capacidade de dirigir e operar máquinas

Os pacientes, particularmente os motoristas e as pessoas que operam máquinas, devem estar atentos aos riscos de sonolência e tontura associados com esta medicação.

Você não deve dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

- Os sintomas de SJS/TEN podem incluir bolhas, descamação ou hemorragia em qualquer parte da sua pele (incluindo lábios, olhos, boca, nariz, genitais, mãos ou pés) com ou sem erupção cutânea. Você também pode ter sintomas de gripe como febre, calafrios ou dores musculares.

- Os sintomas e sinais de DRESS podem incluir sintomas semelhantes aos da gripe e uma erupção cutânea generalizada com temperatura corporal elevada e linfonodos aumentados. Os resultados anormais do exame

sanguíneo podem incluir níveis aumentados de enzimas do fígado e um aumento de um tipo de glóbulos brancos (eosinofilia) e linfonodos aumentados.

- Os sintomas de AGEP podem incluir uma erupção cutânea vermelha, escamosa generalizada com colisões a pele, (incluindo dobras cutâneas, tórax, abdome, (incluindo estômago), costas e braços) e bolhas acompanhadas de febre.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacodinâmicas:

- álcool;
- antidepressivo imipramina;
- metadona;
- outros depressores do sistema nervoso central;
- metotrexato;
- derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição), benzodiazepínicos.

Efeito de Fenocris® sobre outros medicamentos:

O fenobarbital é um indutor bem caracterizado de enzimas metabolizadoras de fármacos, portanto, pode acelerar o metabolismo e/ou a eliminação de muitas classes de medicamentos, diminuindo assim suas exposições sistêmicas (no sangue), o que pode levar à diminuição da eficácia do medicamento concomitante.

Associações contraindicadas (vide “Quando não devo usar este medicamento”):

- Saquinavir; daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir, sofosbuvir

Associações que necessitam de precauções, monitoramento clínico e/ou ajuste do medicamento durante e após a descontinuação com fenobarbital:

- ifosfamida.
- anticoagulantes orais.
- inibidor de protease (amprenavir, indinavir, nelfinavir).
- ciclosporina, tacrolimus.
- corticosteróides (glicocorticoides e mineralocorticoides sistêmicos).
- digitoxina.
- diidropiridina.
- disopiramida.
- doxiciclina.
- hormônios tireoidianos.
- hidroquinidina, quinidina.
- itraconazol.
- montelucaste
- teofilina (base e sais) e aminofilina.
- zidovudina.
- estrógenos e progestágenos (não como contraceptivos hormonais).
- estrógenos e progestágenos (utilizados como contraceptivos hormonais): ocorre redução do efeito contraceptivo esperado.

Fenocris® é contraindicado em mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil (vide “Contraindicações”).

Associações que devem ser levadas em consideração:

- estrógenos e progestágenos (utilizados como contraceptivos hormonais) (vide “Gravidez e amamentação”).
- ritonavir, simeprevir, dolutegravir.
- medicamentos anticancerígenos.
- antiepilépticos (lamotrigina).
- alprenolol, metoprolol e propranolol (betabloqueadores).
- carbamazepina.
- procarbazina.

- amitriptilina/amitriptilinoxido.
- antitrombóticos, como apixabana, ticagrelor.

Efeito de outros medicamentos sobre Fenocris®:

- folatos.

Outras interações com Fenocris®:

- ácido valpróico.
- felbamato.
- progabida.
- fenitoína.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde. O abuso deste medicamento pode causar dependência.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Armazenar em temperatura ambiente (de 15° a 30°C). Proteger da luz e umidade.

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

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

Características físicas e organolépticas: comprimido circular plano, com sulco e logotipo, cor branca.

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O tratamento com **Fenocris®** deve ser iniciado e supervisionado por um médico especialista no tratamento da epilepsia.

Adultos: 2 a 3 mg/kg/dia em dose única ou fracionada.

Você deve tomar os comprimidos com líquido, por via oral.

A eficácia do tratamento e a avaliação do ajuste posológico devem ser realizadas somente após 15 dias de tratamento. Se clinicamente necessário, os níveis de barbitúricos devem ser monitorizados em amostras sanguíneas coletadas preferencialmente pela manhã (geralmente entre 65 e 130 µmol/L em adultos, ou seja, 15 a 30 mg/L).

Não há estudos dos efeitos de **Fenocris®** administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral, conforme recomendado pelo médico.

Populações especiais

Deve-se reduzir a posologia em indivíduos idosos, alcoólatras e em pacientes com comprometimento da função renal e hepática. Neste último caso, recomenda-se monitorização clínico-laboratorial, pois existe risco de encefalopatia hepática (disfunção do sistema nervoso central em associação com falência hepática).

Pacientes idosos

Os pacientes idosos, pela função hepática e renal reduzida, podem se mostrar mais suscetíveis a apresentar reações adversas, particularmente alterações da coordenação e do equilíbrio. Por isso, recomenda-se cautela e redução das doses de **Fenocris®** em idosos.

A interrupção abrupta do tratamento pode levar a crises convulsivas e estado epiléptico, particularmente em pacientes alcoólatras. A interrupção do tratamento deve ser feita gradualmente, sob orientação médica.

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

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso esqueça de administrar uma dose, administre-a assim que possível. No entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, espere por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

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

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

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

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

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

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

Doenças congênitas, familiares e genéticas (vide “Gravidez e amamentação”).

Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático

- Desconhecida: pancitopenia [diminuição global de elementos celulares do sangue (glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas)], anemia aplástica (doença onde a medula óssea produz em quantidade insuficiente os glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas), agranulocitose (diminuição acentuada na contagem de células brancas do sangue), deficiência de ácido fólico neutropenia (diminuição do número de neutrófilos no sangue), leucopenia (redução dos glóbulos brancos no sangue), trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas sanguíneas).

Distúrbios Psiquiátricos

- Comum: comportamento anormal, como agitação e agressividade;
- Incomum: distúrbios do humor, distúrbios do sono/insônia;
- Desconhecida: dependência.

Distúrbios no Sistema Nervoso

- Comum: sonolência (dificuldade em acordar e às vezes, dificuldade para falar); distúrbio cognitivo, comprometimento da memória;
- Incomum: coordenação anormal e distúrbios do equilíbrio;
- Rara: distúrbio da atenção;
- Desconhecida: amnésia, discinesia (movimentos involuntários anormais do corpo).

Distúrbios Gastrointestinais

- Comum: náusea, vômito.

Distúrbios Hepatobiliares

- Comum: aumento da gama-glutamilttransferase, aumento das transaminases e aumento da fosfatase alcalina no sangue;
- Desconhecida: hepatite.

Distúrbios na Pele e Tecido Subcutâneo

- Comum: dermatite alérgica [particularmente *rash* máculo-papulares escarlatiniiformes ou morbiliformes (áreas avermelhadas, puntiformes)];
- Desconhecida: erupção fixa: possíveis reações cutâneas graves incluindo casos extremamente raros, necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa (descamação da pele com vermelhidão),

reação alérgica como eosinofilia (aumento do número de um tipo de leucócito do sangue chamado eosinófilo) e sintomas sistêmicos e pustulose exantemática generalizada aguda.

Devido a casos extremamente raros de reação cruzada entre o fenobarbital, a fenitoína e a carbamazepina, recomenda-se cautela quando o fenobarbital for substituído por um destes dois medicamentos.

Distúrbios do Sistema Musculoesquelético e Conjuntivo

- Comum: contratura de Dupuytren (doença que dificulta a contratura de um ou mais dedos da mão);
- Incomum: artralgia (dor nas articulações - síndrome mão-ombro ou reumatismo induzido por fenobarbital);
- Desconhecida: densidade mineral óssea reduzida, osteopenia (redução da qualidade do osso), osteoporose e fraturas em pacientes em tratamento a longo prazo com fenobarbital.

Se forem observadas reações adversas graves afetando a função hepática e/ou reações de hipersensibilidade ou cutâneas, o tratamento com **Fenocris[®]** pediátrico deve ser interrompido.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

Sinais e Sintomas

- Náusea, vômito, dor de cabeça, obsessão, confusão mental e até coma, acompanhado por um estado neurovegetativo característico [bradipneia irregular (diminuição da frequência respiratória sem padrão regular), obstrução das áreas dos brônquios, hipotensão (pressão baixa)] podem ocorrer após a administração de doses elevadas.

Manutenção

Tratamento: para o tratamento da superdose de fenobarbital recomenda-se:

- manutenção da permeabilidade das vias respiratórias e assistência ventilatória mecânica com tratamento por meio da inalação de oxigênio complementar, se necessário;
- manutenção da pressão arterial, hidratação e temperatura corporal;
- monitorização dos sinais vitais, do equilíbrio hidroeletrolítico e ácido-básico; com reposição de potássio, caso necessário;
- Indução de diurese. Se houver diurese normal deve-se aumentar o débito com alcalinização urinária, se possível;
- terapia com antibiótico;
- medidas gerais complementares de manutenção da vida.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Nº lote, data de fabricação e validade: vide blister/caixa.

Registro: 1.0298.0016

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

Registrado e Produzido por:

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 -Itapira / SP

CNPJ 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 04/11/2021



R_0016_08-1

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data de aprovação</i>	<i>Itens de bula</i>	<i>Versões (VP / VPS)</i>	<i>Apresentações relacionadas</i>
16/12/2025	Pendente	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequações para atendimento a RDC 768/22	VP / VPS	100 MG COM
25/03/2014	0221544/14-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
27/06/2014	0507046/14-5	Inclusão Inicial de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ
28/07/2014	0608449/14-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Submissão de todas as formas farmacêuticas em um único arquivo	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
25/08/2014	0701884/14-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Submissão de todas as formas farmacêuticas em um único arquivo, porém em 2 versões – VP e VPS	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
19/03/2015	0244616/15-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
21/12/2015	1107712/15-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
21/07/2016	2103364/16-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	23/07/2014	0595173/14-9	Inclusão de Nova Apresentação	15/09/2014	I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ
16/03/2017	427042/17-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula	06/10/2016	2366346/16-1	Inclusão de Nova Apresentação	02/01/2017	I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ
27/10/2017	2154413/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data de aprovação</i>	<i>Itens de bula</i>	<i>Versões (VP / VPS)</i>	<i>Apresentações relacionadas</i>
19/12/2017	2303024/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Correção dos cuidados de conservação	VP / VPS	4 % SOL OR
22/03/2019	0261841/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula	30/06/2016 01/07/2016	2007983/16-4 2014518/16-7	Alteração moderada de excipiente	24/12/2018	Adequação conforme deferimento	VP / VPS	4 % SOL OR
12/07/2019	0609269/19-1	Notificação da Alteração de Texto de Bula para adequação à intercambialidade	***	***	***	***	Inclusão da frase: frase: MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
30/09/2019	2293077/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrãoA forma farmacêutica SOL IN foi harmonizada	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/MLSOL INJ
11/12/2019	3419182/19-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrão A forma farmacêutica SOL IN não sofreu alteração	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
23/04/2021	1560236/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	I. Identificação do medicamento 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
23/02/2022	0679058222	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	VP 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento?	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data de aprovação</i>	<i>Itens de bula</i>	<i>Versões (VP / VPS)</i>	<i>Apresentações relacionadas</i>
							VPS 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas		
29/06/2022	_____	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 6. Interações medicamentosas	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM

Fenocris[®]

fenobarbital

Solução gotas 40 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm.Ltda.

BULA PARA O PACIENTE

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Fenocris®

Fenobarbital

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

Embalagens contendo 10 frascos de 20 mL

USO ORAL

USO PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém: fenobarbital40mg

veículo q.s.p.1 mL

(Excipientes: álcool etílico, corante vermelho ponceau, aroma de framboesa, glicerol, propilenoglicol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, sacarina sódica di-hidratada e água para injetáveis).

O produto contém 40 gotas por mL - 1 gota equivale a 1 mg.

II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é destinado à prevenção do aparecimento de convulsões em indivíduos com epilepsia (doença do sistema nervoso central que causa convulsões ou crise de ausência no paciente) ou crises convulsivas de outras origens.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O fenobarbital, princípio ativo do **Fenocris®**, pediátrico é um barbitúrico com propriedades anticonvulsivantes e sedativas, devido à capacidade de elevar o limiar de convulsão (quantidade de estímulos necessários para provocar convulsões), pois age no sistema nervoso central (SNC).

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Fenocris® pediátrico não deve ser utilizado nos seguintes casos: porfiria (doença metabólica que se manifesta através de problemas na pele e/ou com complicações neurológicas), insuficiência respiratória severa, insuficiência hepática (do fígado) ou renal (dos rins) graves e em pacientes com antecedentes de hipersensibilidade (alergia) aos barbitúricos.

Não se deve usar se for mulher ou criança do sexo feminino em idade fértil ou se estiver grávida, devido aos riscos de malformações congênitas e distúrbios do desenvolvimento neurológico para o feto em casos de gravidez (vide “Gravidez e amamentação” abaixo).

O **Fenocris®** pediátrico também é contraindicado em pacientes que fazem uso de saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir, sofosbuvir (vide “O que devo saber antes de tomar este medicamento? – Interações Medicamentosas”).

Fenocris® pediátrico é contraindicado também com uso de álcool, estrógenos e progestogênio (hormônios sexuais femininos) utilizados como contraceptivos e durante a lactação (vide “O que devo saber antes de tomar este medicamento?”).

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência respiratória severa, insuficiência hepática ou renal graves, pacientes com porfiria e por mulheres grávidas, mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil e durante a lactação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

ADVERTÊNCIAS

- Crianças do sexo feminino, mulheres e crianças do sexo feminino com potencial para engravidar e mulheres grávidas:

Fenocris® é contraindicado em mulheres grávidas e em mulheres e crianças do sexo feminino com potencial para engravidar (vide “Contraindicações” e “Gravidez e Lactação”). **Fenocris®** não deve ser usado em crianças do sexo feminino até a menarca (primeira menstruação), a menos que outros tratamentos sejam ineficazes ou não tolerados. O prescritor deve garantir que os pais/ cuidadores de crianças do sexo feminino recebam informações de que, aos primeiros sinais de puberdade (antes da menarca), nas crianças do sexo feminino o medicamento antiepilético deve ser substituído devido aos riscos de malformações congênitas, distúrbios do desenvolvimento neurológico e restrição de crescimento intrauterino do feto em caso de gravidez. O especialista prescritor deve reavaliar a necessidade da terapia com **Fenocris®** anualmente e deve alterar para um tratamento alternativo nas crianças do sexo feminino antes da menarca.

- **Fenocris®** pediátrico não é indicado para o tratamento de convulsões de ausência ou convulsões mioclônicas, as quais, algumas vezes, podem ser exacerbadas.

- Embora rara, a introdução de um tratamento anticonvulsivante pode ser seguida de um aumento na incidência de convulsões, ou pelo início de um novo tipo de convulsão em alguns pacientes. Este aumento não está relacionado às flutuações observadas em algumas formas de epilepsia. No caso do fenobarbital, as causas para isto podem ser: escolha inadequada da medicação para o tipo de convulsão/epilepsia a ser tratada, alteração na medicação anticonvulsivante concomitante ou uma interação farmacocinética com esta medicação concomitante, toxicidade ou superdose. Não existe nenhuma outra explicação para isto além da reação paradoxal (agitação, movimentos involuntários, tremores).

- O tratamento prolongado com fenobarbital (100 mg por dia por 3 meses) pode levar à dependência. No caso de interrupção do tratamento, a dose deve ser reduzida gradualmente, sob orientação médica. Como com outros fármacos anticonvulsivantes, a interrupção abrupta do tratamento pode levar a crises convulsivas e estado epilético, particularmente em pacientes alcoólatras.

- Foram relatados comportamentos e intenções suicidas em pacientes tratados com agentes antiepiléticos em várias indicações. Portanto, os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais de comportamentos ou intenções suicidas e um tratamento adequado deve ser considerado. Os pacientes (e seus responsáveis) devem ser advertidos a procurar orientação médica imediatamente caso surjam sinais de comportamentos ou intenções suicidas.

- Reações adversas cutâneas severas: foram reportadas reações cutâneas sérias incluindo Síndrome de Stevens-Johnson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e grandes áreas do corpo), necrólise epidérmica tóxica (quadro grave, onde uma grande extensão de pele começa a apresentar bolhas e evolui com áreas avermelhadas semelhante a uma grande queimadura), reação com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP) com o uso de fenobarbital pediátrico. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de manifestações cutâneas sérias e monitorados de perto. O tratamento com **Fenocris®** pediátrico deve ser descontinuado na primeira aparição de erupção cutânea, lesões da mucosa, ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade da pele.

Problemas de pele graves como a síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (RTE), reação com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP) foram notificadas com o uso de fenobarbital:

-Os sintomas de SJS/TEN podem incluir bolhas, descamação ou hemorragia em qualquer parte da sua pele (incluindo lábios, olhos, boca, nariz, genitais, mãos ou pés) com ou sem erupção cutânea. Você também pode ter sintomas de gripe como febre, calafrios ou dores musculares.

-Os sintomas e sinais de DRESS podem incluir sintomas semelhantes à gripe e uma erupção cutânea generalizada

com temperatura corporal elevada e linfonodos aumentados. Os resultados anormais do exame sanguíneo podem incluir níveis aumentados de enzimas do fígado e um aumento de um tipo de glóbulos brancos (eosinofilia) e linfonodos aumentados.

- Os sintomas de AGEF podem incluir uma erupção cutânea vermelha, escamosa generalizada com colisões a pele [incluindo dobras cutâneas, tórax, abdome (incluindo estômago), costas e braços] e bolhas acompanhadas de febre.

Se você tiver reações cutâneas graves ou qualquer das reações listadas acima, interrompa o tratamento imediatamente e contate o seu médico ou profissional de saúde.

PRECAUÇÕES

- O tratamento com fenobarbital deve ser interrompido se forem observados sinais de hipersensibilidade ou disfunção hepática (do fígado).

- Deve-se reduzir a dosagem em pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática [é necessário o monitoramento dos parâmetros laboratoriais, uma vez que existe o risco de encefalopatia hepática (disfunção do sistema nervoso central em associação com falência hepática)], em pacientes idosos e em alcoólatras.

- O consumo de bebidas alcoólicas é fortemente desaconselhado durante o tratamento com fenobarbital (devido à potencialização recíproca dos efeitos de ambos sobre o SNC). Deve-se evitar a ingestão de qualquer quantidade de álcool. Consulte o seu médico quanto à utilização de medicamentos que contenham álcool como excipiente.

- Em crianças recebendo tratamento com fenobarbital a longo prazo, é necessária a associação de tratamento profilático para raquitismo (anormalidade na estrutura do osso): vitamina D₂ (1200 a 2000 UI/dia) ou 25 OH-vitamina D₃.

Gravidez e amamentação

Fenocris® é contraindicado em mulheres grávidas, mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil (vide “Contraindicações”).

As gestantes epiléticas devem procurar um médico especialista assim que houver a suspeita da gravidez, para a devida adequação do tratamento.

Conselho importante para mulheres e crianças:

Não tome **Fenocris®** se estiver grávida ou em uma idade em que possa engravidar. Isso porque **Fenocris®** pode prejudicar seu feto.

Não interrompa o tratamento com **Fenocris®** antes de discutir isso com seu médico. Seu médico irá aconselhá-la com mais detalhes.

Os riscos do fenobarbital quando tomado durante a gravidez:

- Pode causar sérios defeitos de nascença e afetar a maneira como a criança se desenvolve à medida que cresce. Os defeitos de nascença que foram relatados incluem fenda labial e palatina e malformações cardiovasculares;
- Se você tomar fenobarbital durante a gravidez, você tem um risco maior do que outras mulheres de ter um filho com defeitos de nascença que requeiram tratamento médico. Como o fenobarbital tem sido usado por muitos anos, sabemos que em mulheres que tomam fenobarbital cerca de 7 bebês em cada 100 terão defeitos de nascença. Isso se compara a cerca de 3 bebês em cada 100 nascidos de mulheres na população em geral;
- Há algumas evidências de que crianças expostas a fenobarbital durante a gravidez correm maior risco de ter dificuldades de linguagem e distúrbios comportamentais / emocionais;
- Bebês nascidos de mães que fazem uso de **Fenocris®** durante a gravidez também correm maior risco de serem menores do que o esperado;
- Se for pai ou responsável por uma criança do sexo feminino, antes de prescrever este medicamento, o seu médico terá explicado a você e ao seu filho os riscos associados à sua utilização se for tomado durante a gravidez;

- Se você é pai ou responsável por uma criança do sexo feminino tratada com fenobarbital, deve entrar em contato com o médico assim que sua criança em uso de fenobarbital iniciar a primeira menstruação (período) ou se irá em breve começar a menstruar;

Amamentação: você não deve amamentar se estiver tomando este medicamento.

Risco associado com convulsões

A interrupção abrupta do tratamento contra convulsões em mulheres grávidas pode causar agravamento da doença com consequências prejudiciais ao feto. O tratamento deve ser interrompido apenas sob recomendação médica especializada, levando-se em conta as características individuais da paciente.

Riscos associados ao fenobarbital:

O fenobarbital atravessa a placenta. As concentrações materna e neonatal são semelhantes.

- Em animais: os estudos em animais (dados da literatura) demonstraram toxicidade reprodutiva em roedores.

Malformação congênita

- Em humanos: dados obtidos através da análise conjunta de vários estudos demonstram que o tratamento com fenobarbital, usado sozinho ou combinado a outros medicamentos anticonvulsivantes, está associado a um aumento do risco de malformações congênitas (defeitos na constituição de um órgão ou conjunto de órgãos do feto) maiores, incluindo lábio leporino e fenda palatina e malformações cardiovasculares. Outras malformações envolvendo vários sistemas corporais incluindo casos de hipospadias (malformação congênita da genitália masculina), características dismórficas faciais (malformações da face), microcefalia (condição em que a cabeça e o cérebro da criança são significativamente menores do que os de outras da mesma idade e sexo) e unhas e dedos hipoplásicos (desenvolvimento defeituoso ou incompleto de tecido ou órgão) também foram relatados, contudo não foi estabelecida uma relação causal. Dados de uma metanálise (avaliação de estudos de seguimento de pacientes incluindo registros e estudos de coorte) e um registro (de mulheres grávidas com epilepsia) mostraram que 7,1%, e 6,5% respectivamente de crianças cujas mães utilizaram fenobarbital, sem outros anticonvulsivantes associados ao tratamento durante a gravidez tiveram malformações congênitas maiores. Este risco é maior que o de malformações maiores para a população em geral (aproximadamente 3%).

O risco é dependente da dose, mas uma dose limite abaixo da qual não existe risco não pode ser estabelecida.

Distúrbios do Neurodesenvolvimento

Os dados disponíveis de um estudo realizado usando um registro de mulheres grávidas com epilepsia em Kerala (Índia) relataram que a exposição intrauterina ao tratamento com fenobarbital sozinho mostrou um comprometimento das habilidades de linguagem em crianças de 9-13 anos em comparação com crianças não expostas. Resultados semelhantes foram relatados quando o fenobarbital foi usado sozinho (monoterapia) ou combinado a outros medicamentos (politerapia).

Um estudo conduzido no banco de dados nacional de reclamação de saúde da França sugeriu que crianças expostas à fenobarbital em monoterapia tiveram um risco aumentado (7,6 vezes) de transtornos comportamentais e emocionais em comparação com a população em geral.

Uma metanálise relatou um risco aumentado de atraso no desenvolvimento psicomotor em crianças expostas "in utero" à politerapia com fenobarbital combinada com carbamazepina e valproato em comparação com controles (mulheres epiléticas não expostas ou população em geral).

Não há evidências de que o risco seja dependente da dose.

O período gestacional exato de risco para esses efeitos é incerto e a possibilidade de um risco durante toda a gravidez não pode ser excluída.

Considerando os dados acima:

O especialista prescritor deve reavaliar a necessidade da terapia com **Fenocris®** anualmente e deve mudar este tratamento nas crianças do sexo feminino para um tratamento alternativo antes da menarca. Se uma mulher grávida for tratada com **Fenocris®**, ela deve ser imediatamente encaminhada a um especialista para fazer a troca para um tratamento alternativo.

Durante a gravidez, convulsões tônico-clônicas maternas e estado de mal epilético com hipóxia (falta de oxigênio) podem acarretar um risco particular de morte para a mãe e o feto.

Acompanhamento pré-natal especializado deve ser instituído a fim de detectar a possível ocorrência de malformações.

Conforme a gestação progride, podem ser necessários ajustes posológicos do fenobarbital.

Recomenda-se, ainda, suplementação adequada de ácido fólico, cálcio e vitamina K à gestante que faz uso crônico de fenobarbital, devido às interferências deste com o metabolismo dessas substâncias. Em caso de suplementação de ácido fólico veja ainda o item “Interações Medicamentosas”.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Recém-Nascidos

Os fármacos antiepiléticos, principalmente o fenobarbital, podem causar:

- em alguns casos, síndrome hemorrágica nas primeiras 24 horas de vida das crianças recém-nascidas de mães tratadas com fenobarbital. A administração oral de 10 a 20 mg/dia de vitamina K₁ na mãe, no mês anterior ao parto, e a prescrição de suplementos apropriados de 1 a 10 mg de vitamina K₁ por via IV (via intravenosa) ao neonato logo após o nascimento, parecem ser medidas efetivas nesta condição.

- raramente, síndrome de abstinência moderada (movimentos anormais, sucção ineficiente); distúrbios do metabolismo do fósforo e do cálcio e da mineralização óssea.

Amamentação

Não recomendada (vide “Contraindicações”). Sedação potencial pode levar a sucção deficiente que, por sua vez, pode causar baixo ganho de peso no período imediatamente após o nascimento.

Populações especiais

Os pacientes idosos, pela função hepática e renal reduzida, podem se mostrar mais suscetíveis a apresentar reações adversas, particularmente alterações da coordenação e do equilíbrio. Por isso, recomenda-se cautela e redução das doses de **Fenocris®** pediátrico em idosos.

Crianças do sexo feminino (até a menarca), mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil e mulheres grávidas:

Fenocris® é contraindicado em mulheres grávidas, mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil.

O fenobarbital deve ser iniciado e supervisionado por um especialista com experiência no tratamento da epilepsia em crianças do sexo feminino até a menarca. O fenobarbital não deve ser usado em crianças do sexo feminino, a menos que outros tratamentos sejam ineficazes ou não tolerados (vide “Advertências e Precauções” e “Gravidez e Amamentação”).

Alterações na capacidade de dirigir e operar máquinas

Os pacientes, particularmente os motoristas e as pessoas que operam máquinas, devem estar atentos aos riscos de sonolência e tontura associados com esta medicação.

Durante o tratamento com Fenocris® pediátrico, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem ser prejudicadas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacodinâmicas:

- álcool
- antidepressivo imipramina
- metadona
- outros depressores do sistema nervoso central: derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição), benzodiazepínicos, outros ansiolíticos não benzodiazepínicos (carbamatos, captodiamina, etifoxina), hipnóticos, antidepressores sedativos, neurolépticos, antagonistas do receptor histamínico H₁ sedativos, anti- hipertensivos centrais, baclofeno, talomida: pode ocorrer exacerbação dos efeitos depressores do SNC, com sérias consequências, especialmente sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.
- metotrexato
- derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição), benzodiazepínicos;

Efeitos do Fenocris® sobre outros medicamentos:

O fenobarbital é um indutor bem caracterizado de enzimas metabolizadoras de fármacos, portanto, pode acelerar o metabolismo e/ou a eliminação de muitas classes de medicamentos, diminuindo assim suas exposições sistêmicas (no sangue), o que pode levar à diminuição da eficácia do medicamento concomitante.

Associações contraindicadas (vide “Quando não devo usar este medicamento”):

- saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir, sofosbuvir.

Associações que necessitam de precauções, monitoramento clínico e/ou ajuste do medicamento durante e após a descontinuação com fenobarbital

- ifosfamida;
- anticoagulantes orais;
- inibidor de protease (amprenavir, indinavir, nelfinavir);
- ciclosporina, tacrolimus;
- corticosteróides (glicocorticóides e mineralocorticóides sistêmicos);
- digitoxina;
- diidropiridina- disopiramida;
- doxiciclina;
- hormônios tireoidianos;
- hidroquinidina, quinidina;
- itraconazol;
- montelucaste;
- teofilina (base e sais) e aminofilina;
- zidovudina;
- estrógenos e progestágenos (não como contraceptivos hormonais);
- estrógenos e progestágenos (utilizados como contraceptivos hormonais): ocorre redução do efeito contraceptivo esperado;

Fenocris® é contraindicado em mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil (vide “Contraindicações”).

Associações que devem ser levadas em consideração:

- estrógenos e progestágenos (utilizados como contraceptivos hormonais);
- ritonavir, simeprevir, dolutegravir;
- medicamentos anticancerígenos;

- antiepiléticos (lamotrigina);
- alprenolol, metoprolol e propranolol (betabloqueadores);
- carbamazepina;
- procarbazina;
- amitriptilina/amitriptilinoxido;
- antitrombóticos (apixabana, ticagrelor).

Efeito de outros medicamentos sobre Fenocris®:

- folatos

Outras interações com Fenocris®:

Fale com seu médico se você estiver tomando os seguintes medicamentos:

- ácido valpróico;
- felbamato;
- progabida;
- fenitoína;
- cenobamato.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Atenção: Contém o corante vermelho ponceau que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

Este medicamento contém 22 % de álcool (etanol) e pode causar intoxicação, especialmente em crianças.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

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

Características do medicamento: solução oral límpida, com odor e sabor característicos de framboesa, isenta de partículas estranhas, cor rósea.

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O tratamento com **Fenocris®** deve ser iniciado e supervisionado por um médico especialista no tratamento da epilepsia.

Cada gota equivale a 1 mg de fenobarbital quando gotejado a 90°. O produto contém 40 gotas por mL.

Diluir as gotas em água.



Adultos: 2 a 3 mg/kg/dia em dose única ou fracionada.
Crianças: 3 a 4 mg/kg/dia em dose única ou fracionada.

A eficácia do tratamento e a avaliação do ajuste posológico devem ser realizadas somente após 15 dias de tratamento. Se clinicamente necessário, os níveis de barbitúricos devem ser monitorizados em amostras sanguíneas coletadas preferencialmente pela manhã (geralmente 85 µmol/L em crianças, ou seja, 20 mg/L).

Não há estudos dos efeitos de **Fenocris**[®] pediátrico administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral, conforme recomendado pelo médico.

Populações especiais

Deve-se reduzir a posologia em indivíduos idosos, alcoólatras e em pacientes com comprometimento da função renal e hepática. Neste último caso, recomenda-se monitorização clínico-laboratorial, pois existe risco de encefalopatia hepática (disfunção do sistema nervoso central em associação com falência hepática). No caso de insuficiência hepática ou renal graves, o uso de fenobarbital está contraindicado.

Pacientes idosos

Os pacientes idosos, pela função hepática e renal reduzida, podem se mostrar mais suscetíveis a apresentar reações adversas, particularmente alterações da coordenação e do equilíbrio. Por isso, recomenda-se cautela e redução das doses de **Fenocris**[®] pediátrico em idosos.

A interrupção abrupta do tratamento pode levar a crises convulsivas e estado epiléptico, particularmente em pacientes alcoólatras. A interrupção do tratamento deve ser feita gradualmente, sob orientação médica.

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

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso esqueça de administrar uma dose, administre-a assim que possível. No entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, espere por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Doenças congênitas, familiares e genéticas (vide “Gravidez e lactação”).

Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático

- Desconhecida: pancitopenia [diminuição global de elementos celulares do sangue (glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas)], anemia aplástica (doença onde a medula óssea produz em quantidade insuficiente os glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas), agranulocitose (diminuição acentuada na contagem de células brancas do sangue), deficiência de ácido fólico, neutropenia (diminuição do número de neutrófilos no sangue), leucopenia (redução dos glóbulos brancos no sangue), trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas sanguíneas).

Distúrbios Psiquiátricos

- Comum: comportamento anormal, como agitação e agressividade;
- Incomum: distúrbios do humor, distúrbios do sono/ insônia;
- Desconhecida: dependência;

Distúrbios no Sistema Nervoso

- Comum: sonolência (dificuldade em acordar e às vezes, dificuldade para falar); distúrbio cognitivo, comprometimento da memória;
- Incomum: coordenação anormal e distúrbio do equilíbrio;
Rara: distúrbio da atenção;
- Desconhecida: amnésia, discinesia (movimentos involuntários anormais do corpo)

Distúrbios Gastrointestinais

- Comum: náusea, vômito

Distúrbios Hepatobiliares

- Comum: aumento da gama-glutamilttransferase, aumento das transaminases e aumento da fosfatase alcalina no sangue;
- Desconhecida: hepatite;

Distúrbios na Pele e Tecido Subcutâneo

- Comum: dermatite alérgica [particularmente *rash* máculo-papulares escarlatiniformes ou morbiliformes (áreas avermelhadas, puntiformes)];
 - Desconhecida: erupção fixa. Possíveis reações cutâneas graves incluindo casos extremamente raros necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson, e dermatite esfoliativa (descamação da pele com vermelhidão), reação alérgica como eosinofilia (aumento do número de um tipo de leucócito do sangue chamado eosinófilo) e sintomas sistêmicos e pustulose exantemática generalizada aguda.
- Devido a casos extremamente raros de reação cruzada entre o fenobarbital, a fenitoína e a carbamazepina, recomenda-se cautela quando o fenobarbital for substituído por um destes dois medicamentos.

Distúrbios do Sistema Músculoesquelético e Conjuntivo

- Comum: contratura de Dupuytren (doença que dificulta a extensão de um ou mais dedos da mão);
- Incomum: artralgia (dor nas articulações - síndrome mão-ombro ou reumatismo induzido por fenobarbital);
- Desconhecida: densidade mineral óssea reduzida, osteopenia (redução da qualidade do osso), osteoporose e fraturas em pacientes em tratamento a longo prazo com fenobarbital pediátrico.

Se forem observadas reações adversas graves afetando a função hepática e/ou reações de hipersensibilidade ou cutâneas, o tratamento com **Fenocris[®]** pediátrico deve ser interrompido.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Sinais e Sintomas

Náusea, vômito, cefaleia, obsessão, confusão mental e até coma, acompanhado por um estado neurovegetativo característico [bradipneia irregular (diminuição da frequência respiratória sem padrão regular), obstrução das áreas dos brônquios, hipotensão (pressão baixa)], podem ocorrer após a administração de doses elevadas.

Manutenção

Tratamento: para o tratamento da superdose de fenobarbital recomenda-se:

- manutenção da permeabilidade das vias respiratórias e assistência ventilatória mecânica com tratamento por meio da inalação de oxigênio complementar, se necessário;
- manutenção da pressão arterial, hidratação e temperatura corporal;
- monitorização dos sinais vitais, do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-básico, com suplementação de potássio, caso necessária;
- Indução da diurese: se houver diurese normal deve-se aumentar o débito com alcalinização urinária, se possível;
- terapia com antibiótico;
- medidas gerais complementares de manutenção da vida.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III- DIZERES LEGAIS

USO SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Registro: 1.0298.0016

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

Registrado e Produzido por:

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP CNPJ 44.734.671/0001-51 –
Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 31/03/2022.



R_0016_07-1

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data de aprovação</i>	<i>Itens de bula</i>	<i>Versões (VP / VPS)</i>	<i>Apresentações relacionadas</i>
18/11/2025	Pendente	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequações para atendimento a RDC 768/22	VP / VPS	4 % SOL OR
25/03/2014	0221544/14-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
27/06/2014	0507046/14-5	Inclusão Inicial de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ
28/07/2014	0608449/14-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Submissão de todas as formas farmacêuticas em um único arquivo	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
25/08/2014	0701884/14-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Submissão de todas as formas farmacêuticas em um único arquivo, porém em 2 versões – VP e VPS	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
19/03/2015	0244616/15-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
21/12/2015	1107712/15-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
21/07/2016	2103364/16-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	23/07/2014	0595173/14-9	Inclusão de Nova Apresentação	15/09/2014	I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ
16/03/2017	427042/17-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula	06/10/2016	2366346/16-1	Inclusão de Nova Apresentação	02/01/2017	I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ
27/10/2017	2154413/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
19/12/2017	2303024/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Correção dos cuidados de conservação	VP / VPS	4 % SOL OR
22/03/2019	0261841/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula	30/06/2016 01/07/2016	2007983/16-4 2014518/16-7	Alteração moderada de excipiente	24/12/2018	Adequação conforme deferimento	VP / VPS	4 % SOL OR
12/07/2019	0609269/19-1	Notificação da Alteração de Texto de Bula para adequação à intercambialidade	***	***	***	***	Inclusão da frase: frase: MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
30/09/2019	2293077/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrãoA forma farmacêutica SOL IN foi harmonizada	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/MLSOL INJ
11/12/2019	3419182/19-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrão A forma farmacêutica SOL IN não sofreu alteração	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
23/04/2021	1560236/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	1. Identificação do medicamento 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
23/02/2022	0679058222	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	VP 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? VPS 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data de aprovação</i>	<i>Itens de bula</i>	<i>Versões (VP / VPS)</i>	<i>Apresentações relacionadas</i>
29/06/2022	_____	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 6. Interações medicamentosas	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM

Fenocris®
fenobarbital sódico

Solução injetável 100 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm.Ltda.

BULA PARA O PACIENTE

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Fenocris[®]

fenobarbital sódico

APRESENTAÇÕES:

Embalagens contendo 25 e 50 ampolas de 2 mL de solução de 100 mg/mL

**USO INJETÁVEL – VIA INTRAMUSCULAR E INTRAVENOSA
USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

COMPOSIÇÃO:

Cada mL da solução injetável contém:

fenobarbital sódico..... 100 mg

(equivalente a 91,35 mg de fenobarbital)

Excipiente estéril q.s.p. 1 mL

(Excipiente: edetato dissódico di-hidratado, propilenoglicol, polissorbato 80, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injetáveis).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

FENOCRIS[®] (fenobarbital) é um medicamento que age no sistema nervoso central, utilizado para prevenir o aparecimento de convulsões em indivíduos com epilepsia ou crises convulsivas de outras origens.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O fenobarbital é um barbitúrico de longa ação, e anticonvulsivante eficaz. Seu efeito principal é na epilepsia tônico-clônica generalizada e nos ataques de lobo temporal e focais, bem como nas convulsões febris em crianças, embora seja mais usado quando a fenitoína não controlou efetivamente os ataques. O fenobarbital é sempre o fármaco de escolha devido ao seu largo espectro de ação e segurança.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O **FENOCRIS[®]** é contraindicado: Em recém-nascidos e durante a lactação.

Se você tem hipersensibilidade (alergia) aos barbitúricos ou aos componentes da fórmula, em portadores de porfiria, insuficiência hepática, insuficiência renal e insuficiência respiratória grave com dispneia ou obstrução evidentes. Doses altas são contraindicadas em pacientes nefróticos.

Barbitúricos não devem ser administrados a pacientes com vício anterior conhecido ao grupo sedativo-hipnótico, uma vez que as doses comuns podem ser ineficazes e contribuir para vício adicional.

Não se deve usar se for mulher em idade fértil, criança do sexo feminino ou se estiver grávida devido aos riscos de malformações congênitas e distúrbios do desenvolvimento neurológico para o feto em caso de gravidez (vide “Gravidez e amamentação”).

Fenocris[®] também é contraindicado em pacientes que fazem uso de saquinavir, declatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir e sofosbuvir.

Fenocris[®] é contraindicado também com uso de álcool, estrógenos e progestogênio (hormônios sexuais femininos) utilizados como contraceptivos.

Se você estiver grávida ou amamentando, não use este medicamento sem conversar com seu médico.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência respiratória severa,

insuficiência hepática ou renal graves, pacientes com porfíria e mulheres grávidas, mulheres em idade fértil, crianças do sexo feminino e durante lactação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Recomenda-se cautela na administração a crianças, idosos e pacientes debilitados.

Podem ocorrer reações indesejáveis na presença de febre, hipertireoidismo, diabetes mellitus e anemia grave. Em casos de grande debilidade, função hepática gravemente prejudicada, doença pulmonar ou cardíaca, estado asmático, choque ou uremia, o fenobarbital deve ser usado com extrema cautela. A injeção intramuscular deve ser aplicada em local de massa muscular larga com um volume total de 5 mL, a fim de evitar possíveis irritações tissulares.

Fenobarbital não é indicado para o tratamento de convulsões de ausência ou convulsões mioclônicas, as quais, algumas vezes, podem ser exacerbadas.

Os barbitúricos devem ser administrados com precaução especialmente para pacientes com depressão mental, tendências suicidas ou história de abuso de drogas.

Há um risco associado de dependência psicológica e/ou física com o uso de barbitúricos. Não aumente a dose do medicamento sem avisar seu médico.

Os barbitúricos podem prejudicar as habilidades mentais e/ou físicas necessárias para o desempenho de tarefas potencialmente perigosas (por exemplo, condução, operação de máquinas, etc.).

O álcool não deve ser consumido ao tomar barbitúricos. O uso concomitante dos barbitúricos com outros depressores do SNC (por exemplo, álcool, narcóticos, tranquilizantes e anti-histamínicos) pode resultar em efeitos adicionais do depressor do SNC.

Se você estiver grávida ou planeja uma gravidez, avise o seu médico. Ele irá informá-la sobre o risco potencial para o feto.

Gravidez

O fenobarbital atravessa a placenta. As concentrações materna e neonatal são semelhantes. Os estudos em animais de uma espécie única (ratos) demonstraram efeito teratogênico (fenda palatina).

Os barbitúricos distribuem-se pelos tecidos fetais, encontrando-se concentrações elevadas no fígado e cérebro. Tem-se observado que os barbitúricos aumentam a incidência de anomalias fetais.

Em humanos: dados disponíveis demonstram que a monoterapia e politerapia com fenobarbital associado a outros antiepiléticos estão associadas a um aumento do risco de malformações congênitas maiores, incluindo fenda labial e palatina e malformações cardiovasculares. Outras malformações envolvendo vários sistemas corporais também foram relatados, incluindo casos de hipospadias, características dismórficas faciais, microcefalia e unhas e dedos hipoplásicos, contudo não foi estabelecida uma relação causal. Os dados de uma metanálise (incluindo registros e estudos de coorte) e um registro (de mulheres grávidas com epilepsia) mostraram que 7,1% e 6,5%, respectivamente, de crianças nascidas de mulheres epiléticas expostas a monoterapia com fenobarbital durante a gravidez tiveram malformações congênitas maiores. Este risco é maior que o de malformações maiores para o geral da população (aproximadamente 3%). O risco é dependente da dose, mas uma dose limite abaixo da qual não existe risco não pode ser estabelecida.

Bebês nascidos de mães que fazem uso de fenobarbital durante a gravidez também correm maior risco de serem menores do que o esperado.

Restrição do Crescimento Intrauterino:

Os dados disponíveis de um estudo realizado com humanos sugerem um aumento no risco de restrição do crescimento intrauterino com fenobarbital.

Distúrbios do Neurodesenvolvimento:

Os dados disponíveis de um estudo realizado usando um registro de mulheres grávidas com epilepsia em Kerala (Índia) relataram que a exposição intrauterina à monoterapia com fenobarbital mostrou um comprometimento das habilidades de linguagem em crianças de 9-13 anos em comparação com crianças não expostas. Resultados semelhantes foram relatados quando o fenobarbital foi usado em monoterapia e politerapia.

Um estudo conduzido no banco de dados nacional de reclamação de saúde da França sugeriu que crianças expostas à monoterapia com fenobarbital tiveram um risco aumentado (7,6 vezes) de transtornos comportamentais e emocionais em comparação com a população em geral.

Uma metanálise relatou um risco aumentado de atraso no desenvolvimento psicomotor em crianças expostas “*in utero*” a fenobarbital em politerapia combinada com carbamazepina e valproato em comparação com controles (mulheres epiléticas não expostas ou população em geral).

Não há evidências de que o risco seja dependente da dose.

O período gestacional exato de risco para esses efeitos é incerto e a possibilidade de um risco durante toda a gravidez não pode ser excluída.

Sintomas de abstinência podem ocorrer em bebês nascidos de mães que recebem barbitúricos ao longo do último trimestre da gravidez.

O fenobarbital empregado durante a gravidez também está associado a uma deficiência na coagulação sanguínea do neonato, geralmente podendo ocorrer hemorragias nas primeiras 24 horas após o nascimento.

Caso necessário, o médico irá adotar medidas para prevenção da síndrome hemorrágica com a administração da vitamina K a mãe e/ou feto.

Em recém-nascidos, fármacos antiepiléticos, principalmente fenobarbital, podem causar raramente síndrome de abstinência moderada (movimentos anormais, sucção ineficiente), distúrbios do metabolismo do fósforo e do cálcio e da mineralização óssea.

Recomenda-se, ainda, a suplementação adequada de ácido fólico, cálcio e vitamina K à gestante que faz uso crônico de fenobarbital, devido às interferências deste com o metabolismo dessas substâncias.

Caso a paciente esteja em tratamento com fenobarbital durante a gestação, o tratamento não deve ser interrompido bruscamente, pois a suspensão abrupta e a própria gestação podem agravar a epilepsia, com repercussões na mãe e no feto. Fenobarbital deve ser usado durante a gravidez apenas se claramente necessário. Deve-se levar em consideração a relação risco benefício ao feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Crianças do sexo feminino, mulheres com potencial para engravidar e mulheres grávidas: é contraindicado o uso de fenobarbital.

Mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas sobre os riscos e benefícios do uso de fenobarbital durante a gravidez. As mulheres em idade fértil devem utilizar um método de contracepção eficaz e ininterrupto durante todo o tratamento com **Fenocris**[®] e durante dois meses após a o término do tratamento com **Fenocris**[®] (vide “Interações Medicamentosas”). **Fenocris**[®] não deve ser usado em crianças do sexo feminino até a menarca (primeira menstruação), a menos que outros tratamentos sejam ineficazes ou não tolerados.

Se uma mulher planeja uma gravidez, o médico deve levar em consideração mudar para um tratamento alternativo adequado antes da concepção.

Se uma mulher engravidar, o médico deve avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento com **Fenocris**[®] para a mulher e seu feto e se o tratamento com **Fenocris**[®] pode ser continuado ou precisa ser trocado para um tratamento alternativo apropriado. Se o tratamento com **Fenocris**[®] deve ser continuado, usar **Fenocris**[®] na menor dose eficaz.

Lactação

Não recomendada (vide “Contraindicações”). Deve-se ter cautela quando fenobarbital é administrado a lactantes já que pequenas quantidades do fármaco são excretadas no leite. Há relatos de efeitos adversos em lactentes incluindo sedação e metahemoglobinemia. Sedação potencial pode levar à deficiência de sucção que, por sua vez, pode levar a um baixo ganho de peso no período imediatamente após o nascimento.

Trabalho de Parto e Parto

A administração de barbitúricos sedativos-hipnóticos para a mãe durante o parto pode resultar em depressão respiratória no recém-nascido. Os bebês prematuros são particularmente suscetíveis aos efeitos depressivos dos barbitúricos. Se os barbitúricos forem utilizados durante o trabalho de parto e parto, equipamento de ressuscitação deve estar disponível.

Observou-se efeito aditivo quando os barbitúricos são administrados com outros depressores do sistema nervoso central durante o trabalho de parto e parto.

Formação de Hábito

Os barbitúricos podem induzir à formação de hábito e, com uso continuado, podem desenvolver tolerância e dependência física e/ou psíquica.

A retirada da medicação não deve ser feita bruscamente. Diminuir as doses até suspensão completa.

Este medicamento só deve ser utilizado por quem recebeu a prescrição. Não compartilhe este medicamento com outras pessoas, especialmente pessoas com histórico de dependência ou abuso de drogas.

Reações adversas cutâneas severas

Foram reportadas reações cutâneas severas incluindo dermatite esfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e grandes áreas do corpo) e necrólise epidérmica tóxica (quadro grave, onde uma grande extensão de pele começa a apresentar bolhas e evolui com áreas avermelhadas semelhantes a uma grande queimadura), reação com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP) com o uso de **Fenocris®**. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de manifestações cutâneas sérias e monitorados de perto. O tratamento com **Fenocris®** deve ser descontinuado na primeira aparição de erupção cutânea, lesões da mucosa, ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade da pele.

Problemas de pele graves como a síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (RTE), reação com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP) foram notificadas com o uso de **Fenocris®**:

-Os sintomas de SJS/TEN podem incluir bolhas, descamação ou hemorragia em qualquer parte da sua pele (incluindo lábios, olhos, boca, nariz, genitais, mãos ou pés) com ou sem erupção cutânea. Você também pode ter sintomas de gripe como febre, calafrios ou dores musculares.

-Os sintomas e sinais de DRESS podem incluir sintomas semelhantes à gripe e uma erupção cutânea generalizada com temperatura corporal elevada e linfonodos aumentados. Os resultados anormais do exame sanguíneo podem incluir níveis aumentados de enzimas do fígado e um aumento de um tipo de glóbulos brancos (eosinofilia) e linfonodos aumentados.

-Os sintomas de AGEPE podem incluir uma erupção cutânea vermelha, escamosa generalizada com colisões à pele, (incluindo dobras cutâneas, tórax, abdome, (incluindo estômago), costas e braços) e bolhas acompanhadas de febre.

Se você tiver reações cutâneas graves ou qualquer das reações listadas acima, interrompa o tratamento imediatamente e contate o seu médico ou profissional de saúde.

Cuidados na administração

Uma administração intravenosa muito rápida pode causar depressão respiratória severa, apneia, laringoespasmos, hipertensão ou vasodilatação com queda na pressão arterial.

As soluções parenterais de barbitúricos são altamente alcalinas. Portanto, deve-se ter extremo cuidado para evitar extravasamento perivascular ou injeção intra-arterial. A injeção extravascular pode causar danos nos tecidos locais com necrose subsequente; as consequências da injeção intra-arterial podem variar de dor transitória para gangrena do membro. É recomendado interromper a injeção em caso de dor local.

Dor aguda ou crônica

Deve-se ter cuidado quando os barbitúricos são administrados a pacientes com dor aguda ou crônica, porque a excitação paradoxal pode ser induzida ou sintomas importantes podem ser mascarados.

Pediatria

O tratamento por tempo prolongado requer tratamento preventivo do raquitismo (doença que enfraquece e amolece os ossos por falta de minerais).

Idosos

Pacientes idosos ou debilitados podem reagir a barbitúricos com sintomas como excitação, depressão e confusão. Em algumas pessoas, os barbitúricos podem produzir repetidamente excitação em vez de depressão.

Insuficiência hepática

Em pacientes com dano hepático, os barbitúricos devem ser administrados com precaução e inicialmente em doses reduzidas. Os barbitúricos não devem ser administrados a pacientes que apresentem sinais premonitórios de coma hepático. É necessário o monitoramento dos parâmetros laboratoriais, uma vez que existe o risco de encefalopatia hepática (disfunção do sistema nervoso central) em associação com falência hepática em pacientes idosos e em alcoólatras.

Insuficiência renal

Deve-se reduzir a dosagem em pacientes com insuficiência renal.

Carcinogenicidade

Estudos em animais tem mostrado que o fenobarbital é carcinogênico quando administrado por toda a vida do animal. Nestes animais foram observados tumores benignos e malignos no tecido hepático. Até o momento, os estudos em seres humanos não apresentam dados suficientes em relação à carcinogenicidade do fenobarbital.

Testes Laboratoriais

A terapia prolongada com barbitúricos deve ser acompanhada de avaliação laboratorial periódica, incluindo função hematopoiética, renal e hepática.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Informe o seu médico sobre os medicamentos que você usa, especialmente:

- antidepressivo imipramina; amitriptilina/amitriptilinoxido;
- metadona;
- outros depressores do sistema nervoso central;
- metotrexato;
- derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição), benzodiazepínicos;
- antiretrovirais como zidovudina; saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir, sofosbuvir; ritonavir, simeprevir, dolutegravir;
- inibidores de protease (amprenavir, indinavir, nelfinavir);
- medicamentos anticancerígenos/quimioterápicos como procarbazona, ifosfamida;
- alprenolol, metoprolol e propanolol (betabloqueadores);
- antitrombóticos e anticoagulantes orais, como apixabana, ticagrelor;
- folatos;
- teofilina (base e sais) e aminofilina;
- imunossuppressores como tacrolimus, ciclosporina;
- doxiciclina;
- digitoxina, diidropiridina, disopiramida;
- hormônios tireoidianos;
- hidroquinidina, quinidina;
- itraconazol;
- montelucaste;
- outros medicamentos anticonvulsivantes, como fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, felbamato, progabida ou ácido valpróico;
- um inibidor da MAO, tais como isocarboxazida, fenelzina, rasagilina, a selegilina, ou tranilcipromina;

- griseofulvina;
- pílulas contraceptivas ou reposição hormonal de estrogênio, incluindo estrogênio, estradiol, progesterona, e outros;
- esteróides como a prednisona, prednisolona, entre outros.

Esta não é uma lista completa e pode haver outros medicamentos que podem interagir com o fenobarbital. Informe o seu médico sobre todos os medicamentos de prescrição e de venda-livre que você usa. Isso inclui vitaminas, minerais, produtos herbais e medicamentos prescritos por outros médicos. Não comece a usar uma nova medicação sem avisar o seu médico.

Há interação medicamentosa de fenobarbital com álcool.

Informe ao seu médico ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamentos sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conserve a embalagem fechada, em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegida da luz.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, sendo que após este prazo de validade o produto pode não apresentar mais efeito terapêutico. Não utilize medicamento vencido.

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

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

Características físicas e organolépticas:

Solução límpida, essencialmente livre de partículas visíveis, incolor a levemente amarelada.

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

VIA PARENTERAL

Esta via só deve ser utilizada se a administração oral for impossível ou impraticável. Uma vez que as soluções parenterais são extremamente alcalinas, deve-se ter extremo cuidado, de modo a evitar uma injeção extra vascular ou intra-arterial.

Administração Intramuscular: A injeção intramuscular deve ser aplicada em local de massa muscular larga, de modo a evitar uma possível irritação tissular, devendo-se injetar menos que 5 mL de cada lado.

Administração Intravenosa: Utilizar a via intravenosa apenas em casos essenciais ou quando outras vias não estejam disponíveis em virtude de inconsciência ou resistência por parte do próprio paciente. A administração deve ser lenta (≤ 60 mg/min), usando doses fracionadas. Entretanto, no tratamento do estado epiléptico, usa-se uma dose plena, inicialmente. Recomenda-se aguardar após cada dose, para se determinar seu efeito; pode levar 15 minutos ou mais antes de atingir níveis máximos no cérebro.

A administração muito rápida pode causar vasodilatação, queda da pressão arterial, depressão respiratória, apneia e/ou laringoespasma. Aconselha-se durante a administração intravenosa, monitorar a pressão arterial, a respiração e a função cardíaca, devendo também estar facilmente disponíveis equipamentos para ressuscitação e ventilação artificial.

Paciente convulsivo submetido a cirurgia

Após avaliação criteriosa da indicação, considerar:

Adultos

Medicação pré-anestésica: 100 - 200 mg, IM 60 - 90 minutos antes da cirurgia.

Crianças

Medicação pré-anestésica: 16 - 100 mg, IM 60-90 minutos antes da cirurgia.

Estados convulsivos Adultos

Episódios convulsivos agudos: (incluindo aqueles associados com epilepsia, cólera, eclâmpsia, meningite, tétano e reações tóxicas a anestésicos locais) 30 - 120 mg, IM ou IV, repetidas conforme a necessidade, até o máximo de 400 mg/24 h; no estado epiléptico, 200 - 320 mg IV, repetidas a cada 6 horas, se necessário..

Crianças

Episódios convulsivos agudos: (incluindo aqueles associados com epilepsia, cólera, eclâmpsia, meningite, tétano e reações tóxicas a anestésicos locais) 3 - 5 mg/kg/dia, IM ou IV para estados epilépticos, 15 - 20 mg/kg IV, administrados em um período de 10 - 15 minutos.

Estas dos são apenas referências, devendo ser ajustadas a cada caso particular, de acordo com as respostas do paciente ao medicamento e a critério médico.

A retirada da medicação não deve ser feita bruscamente; as doses devem ser diminuídas progressivamente até a supressão completa.

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

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Tome a dose esquecida o mais breve possível. Se estiver próximo do horário da próxima dose, pule a dose esquecida e tome o medicamento regularmente. Não tome doses extras para mascarar a dose esquecida.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

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

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

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

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

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

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

Reação comum (>1/100 e <1/10): sonolência; náusea, vômito; distúrbios cognitivos, comprometimento da memória; comportamento anormal, como agitação e agressividade; aumento da gama-glutamyltransferase, aumento das transaminases e aumento da fosfatase alcalina no sangue; dermatite alérgica (particularmente rash máculo-papulares escalatiiformes ou morbiliformes); contratura de Dupuytren.

Reação incomum (>1/1.000 e <1/100): síncope, anemia megalobástica, lesão hepática e reação de hipersensibilidade: distúrbios de humor, distúrbios do sono/insônia; coordenação anormal e distúrbio do equilíbrio; artralgia.

Reações adversas com frequência desconhecida: tromboflebite, angioedema, erupção fixa, possíveis reações cutâneas graves incluindo casos extremamente raros de necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson: dermátide esfoliativa, reação alérgica com eosinofilia e sintomas sistêmicos e pustulose exantêmica generalizada aguda; vertigem, súbitas mudanças de humor e prejuízo da cognição e memória, depressão, nistagmo, ataxia, excitação paradoxal em crianças, confusão mental em idosos, depressão respiratória, apneia, bradicardia, hipotensão, alterações gastrointestinais cefaleia, dores articulares, osteomalácia, raquitismo, síncope, discrasias sanguíneas (pancitopenia, anemia aplástica, agranulocitose, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia), deficiência de ácido fólico, dependência, amnésia, discinesia, dano hepático, densidade mineral óssea reduzida, osteopenia, osteoporose e fraturas em pacientes em tratamento a longo prazo com fenobarbital.

Se forem observadas reações adversas graves afetando a função hepática e/ou reações de hipersensibilidade ou cutâneas, o tratamento com fenobarbital deve ser interrompido.

“Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.”

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Sinais e Sintomas:

Depressão do SNC e respiratória, respiração de Cheyne-Stokes, arreflexia, constrição da pupila, oligúria, taquicardia, hipotensão, diminuição da temperatura corporal, coma, síndrome do choque, pneumonia, edema pulmonar, arritmias cardíacas e insuficiência renal.

Orientações:

Deve-se manter pressão arterial, temperatura corporal, função renal, balanço eletrolítico e respiração assistida.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou a bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

MS nº 1.0298.0016

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide rótulo

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo CRF-SP N.º 10.446

Registrado por:

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira - SP

CNPJ nº 44.734.671/0001-51 – Indústria Brasileira

Fabricado por:

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Avenida Nossa Senhora da Assunção, 574 – Butantã – São Paulo - SP

CNPJ nº 44.734.671/0008-28

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 19 18



Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data de aprovação</i>	<i>Itens de bula</i>	<i>Versões (VP / VPS)</i>	<i>Apresentações relacionadas</i>
25/03/2014	0221544/14-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
27/06/2014	0507046/14-5	Inclusão Inicial de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ
28/07/2014	0608449/14-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Submissão de todas as formas farmacêuticas em um único arquivo	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
25/08/2014	0701884/14-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Submissão de todas as formas farmacêuticas em um único arquivo, porém em 2 versões – VP e VPS	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
19/03/2015	0244616/15-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
21/12/2015	1107712/15-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
21/07/2016	2103364/16-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	23/07/2014	0595173/14-9	Inclusão de Nova Apresentação	15/09/2014	I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ
16/03/2017	427042/17-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula	06/10/2016	2366346/16-1	Inclusão de Nova Apresentação	02/01/2017	I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ

27/10/2017	2154413/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
19/12/2017	2303024/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Correção dos cuidados de conservação	VP / VPS	4 % SOL OR
22/03/2019	0261841/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula	30/06/2016 01/07/2016	2007983/16-4 2014518/16-7	Alteração moderada de excipiente	24/12/2018	Adequação conforme deferimento	VP / VPS	4 % SOL OR
12/07/2019	0609269/19-1	Notificação da Alteração de Texto de Bula para adequação à intercambialidade	***	***	***	***	Inclusão da frase: frase: MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
30/09/2019	2293077/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrãoA forma farmacêutica SOL IN foi harmonizada	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/MLSOL INJ
11/12/2019	3419182/19-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrão A forma farmacêutica SOL IN não sofreu alteração	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
23/04/2021	1560236/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	I. Identificação do medicamento 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
23/02/2022	0679058222	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	VP: 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS:	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ

							4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas		
30/06/2022	_____	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 6. Interações medicamentosas	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM