eurofarma

cloridato de remifentanila

Bula para profissional de saúde

Pó liofilizado para solução injetável
2 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de remifentanila
Medicamento genérico - Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES
Pó liofilizado para solução injetável 2 mg: Embalagem com 25 frascos-ampola.

USO INTRAVENOSO
USO ADULTO E USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO DE IDADE

COMPOSIÇÃO:
Cada frasco-ampola contém:
cloridrato de remifentanila .....2,194 mg* excipientes**
q.s.p .....1 frasco-ampola
* Cada 2,194 mg de cloridrato de remifentanila equivalem a 2 mg de remifentanila
**excipientes: glicina, ácido clorídrico e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

---

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é indicado como agente analgésico na indução e/ou manutenção da anestesia geral durante procedimentos cirúrgicos, entre eles a cirurgia cardíaca. É indicado também na continuação da analgesia durante o período pós-operatório imediato, sob estrito controle, e durante a transição para a analgesia de longa duração. Este medicamento é igualmente indicado para promover analgesia e sedação em pacientes ventilados mecanicamente em unidade de terapia intensiva.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
O cloridrato de remifentanila mostrou ser eficaz na sedação analgésica e bem tolerado, apresentando semelhança de efeitos adversos em comparação aos hipnóticos[1].
O cloridrato de remifentanila mostrou-se também eficaz na prevenção do aumento da pressão arterial média (sem efeitos adversos como a bradicardia[2]).
O cloridrato de remifentanila, em associação com hipnóticos, reduz de forma significativa o tempo de ventilação mecânica[3]. O cloridrato de remifentanila é eficaz no controle da dor pós-operatória depois de extubação orotraqueal e não causa comprometimento respiratório[4].
A infusão contínua de cloridrato de remifentanila é efetiva no controle da dor em pacientes extubados, após cirurgia cardíaca, sem resultar em complicações respiratórias[4].

1. KARABINIS, A. et al. Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanil versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial [ISRCTN50308308]. Crit Care, 8(4): R268-80, 2004.
2. WIEL, E. et al. Comparison of remifentanil and alfentanil during anaesthesia for patients undergoing direct laryngoscopy without intubation. Br J Anaesth, 91(3):421-3, 2003.
3. MUELLEJANS, B. et al. Sedation in the intensive care unit with remifentanil/propofol versus midazolam/fentanyl: a randomised, open-label, pharmacoeconomic trial. Crit Care, 10(3): R91, 2006.
4. STEINLECHNER, B. et al. Postoperative analgesia with remifentanil in patients undergoing cardiac surgery. Anesth Analg, 100(5): 1230-5, 2005

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Propriedades Farmacodinâmicas
Grupo farmacoterapêutico: Anestésicos opioides.

Mecanismo de ação

A remifentanila é um agonista μ-opioide seletivo de início rápido de ação e duração de ação muito curta. A atividade μ- opioide é antagonizada por antagonistas de opioides, como a naloxona.

Efeitos farmacodinâmicos
Testes de histamina feitos em pacientes e em voluntários normais demonstraram não haver elevação dessa substância após a administração de remifentanila em *bolus* de até 30 μg/kg.

Propriedades farmacocinéticas
Absorção
Em toda a faixa de doses recomendadas, as concentrações plasmáticas de cloridrato de remifentanila são proporcionais à dose utilizada. Para cada aumento de 0,1 μg/kg/min na velocidade de infusão, a concentração plasmática da remifentanila aumenta em 2,5 ng/mL.

Distribuição
O volume de distribuição central é de 100 mL/kg, enquanto o volume de distribuição no estado de equilíbrio é de 350 mL/kg. A remifentanila liga-se às proteínas plasmáticas em aproximadamente 70%.

Metabolismo
Opioide metabolizado por esterases, a remifentanila é suscetível à metabolização por esterases não específicas do sangue e dos tecidos. O metabolismo dessa droga resulta na formação de um metabólito ácido carboxílico essencialmente inativo (1/4.600 vezes menos potente que a remifentanila), cuja meia-vida em adultos sadios é de 2 horas.
Aproximadamente 95% de remifentanila é excretada na urina na forma desse metabólito. Essa droga não é um substrato da colinesterase plasmática.

Eliminação
Após a administração das doses recomendadas, a meia-vida biológica efetiva de cloridrato de remifentanila é de 3 a 10 minutos. O *clearance* médio desse fármaco em adultos jovens sadios é de 40 mL/kg/min.

Grupos especiais
Anestesia cardíaca
O *clearance* da remifentanila se reduz em até 20% durante o *bypass* cardiovascular hipotérmico (28ºC). A diminuição da temperatura corporal também reduz o *clearance* em 3% por grau *Celsius*.

Insuficiência renal
A rápida recuperação da sedação e da analgesia induzidas pela remifentanila não é afetada pelo *status* renal. A farmacocinética da remifentanila não é significantemente alterada em pacientes com diferentes graus de insuficiência renal, mesmo após a administração do fármaco por até três dias em unidade de terapia intensiva.
O *clearance* do metabólito ácido carboxílico é reduzido nos pacientes com disfunção renal. Nos pacientes internados em UTI com disfunção renal de moderada a grave a concentração do metabólito ácido carboxílico pode exceder 250 vezes o nível da remifentanila no estado de equilíbrio em alguns pacientes. Dados clínicos demonstraram que o acúmulo do metabólito não resulta em efeitos clinicamente relevantes dos μ-opioides nem mesmo após a administração de infusões de remifentanila por até três dias nesses pacientes.
Não existem evidências de que a remifentanila seja eliminada durante a hemodiálise. O metabólito ácido carboxílico, por outro lado, é extraído na hemodiálise (30% no mínimo).

Insuficiência hepática
A farmacocinética da remifentanila não se altera em pacientes com insuficiência hepática severa que aguardam transplante , ou durante a fase anepática do transplante de fígado. Os pacientes com insuficiência hepática severa podem ser um pouco mais sensíveis ao efeito depressor respiratório da remifentanila. Esses pacientes devem ser monitorados de perto, ajustando-se a dose do anestésico a suas necessidades individuais.

Pacientes pediátricos
Em pacientes pediátricos de 5 dias a 17 anos de idade, o *clearance* médio e o volume de distribuição no estado de equilíbrio da remifentanila aumentam nas crianças mais jovens e diminuem nos adolescentes sadios de 17 anos. A meia-vida do fármaco não é significativamente diferente nos neonatos, e isso sugere que as alterações do efeito analgésico após as mudanças de velocidade

de infusão devem ser rápidas e similares às observadas em adultos jovens sadios. A farmacocinética do metabólito ácido carboxílico em pacientes pediátricos de 2 a 17 anos de idade é similar à observada em adultos após a correção das diferenças de peso corporal.

Pacientes idosos
O *clearance* da remifentanila se reduz levemente (cerca de 25%) nos pacientes idosos (maiores de 65 anos) em comparação aos mais jovens. A atividade farmacodinâmica desse anestésico aumenta com a idade.
Os pacientes idosos apresentam CE50 (concentração efetiva de 50%) da remifentanila para a formação de ondas delta no eletroencefalograma 50% menor que a dos pacientes mais jovens; portanto, a dose inicial de remifentanila deve ser reduzida em 50% nesses pacientes e depois ajustada cuidadosamente a suas necessidades individuais.

Transferência placentária e para o leite materno
Em um ensaio clínico realizado com seres humanos, verificou-se que a concentração da remifentanila no sangue fetal atingia aproximadamente 50% da concentração desse anestésico no sangue materno. A relação da concentração arteriovenosa fetal da remifentanila foi de cerca de 30%, o que sugere a ocorrência de metabolização da droga pelo recém-nascido.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Como a glicina é utilizada em sua formulação, não se deve administrar cloridrato de remifentanila por via epidural nem intratecal.
Este medicamento é contraindicado para pacientes com conhecida hipersensibilidade a qualquer componente da formulação ou a outro análogo de fentanil.

Este medicamento é contraindicado para menores de 1 ano de idade.

Gravidez
Este medicamento somente deve ser utilizado em mulheres grávidas quando, a critério médico, os benefícios potenciais para a mãe superarem os possíveis riscos para o feto.

Lactação
Não é conhecido se a remifentanila é excretada no leite materno. Contudo, uma vez que análogos da fentanila são excretados no leite materno e que o material derivado da remifentanila foi encontrado no leite de ratas tratadas com a droga, deve haver cautela na administração deste medicamento a mulheres que estejam amamentando.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Este medicamento deve ser administrado somente com equipamentos de monitorização e suporte da função respiratória e cardiovascular e por pessoas treinadas no uso dos agentes anestésicos e no reconhecimento e gerenciamento das reações adversas esperadas de opioides potentes, incluindo ressuscitação respiratória e cardíaca. Esse treinamento deve abranger o estabelecimento e a manutenção de abertura das vias respiratórias e de ventilação assistida.
Como ocorre com todos os opioides, não se recomenda o uso de cloridrato de remifentanila como agente único na anestesia geral.
Pacientes com hipersensibilidade conhecida a opioides de diferentes classes podem apresentar reação após a administração de cloridrato de remifentanila. Recomenda-se cautela antes do uso de remifentanila nesses pacientes (ver item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Prevenção e controle do enrijecimento muscular
Mesmo com o uso de doses recomendadas, pode ocorrer enrijecimento muscular. Como acontece com outros opioides, a incidência de enrijecimento muscular está relacionada com a dose e a velocidade de aplicação. Assim, a administração na forma de bolus deve ter duração de no mínimo 30 segundos.
O enrijecimento muscular induzido pela remifentanila deve ser tratado com medidas de suporte adequadas, de acordo com a condição clínica do paciente. Deve-se tratar o excesso de enrijecimento muscular durante a indução da anestesia com a administração de um bloqueador neuromuscular e/ou de agentes hipnóticos adicionais. O enrijecimento muscular causado pelo uso de remifentanila como analgésico pode ser tratada com a interrupção ou a diminuição da velocidade de aplicação da droga. A resolução do enrijecimento muscular ocorre alguns minutos após a descontinuação da infusão.

Uma alternativa possível é a administração de um antagonista opioide. Isso, entretanto, pode reverter ou atenuar o efeito analgésico da remifentanila.

Controle da depressão respiratória
Como ocorre com todos os opioides potentes, a analgesia profunda é acompanhada de depressão respiratória marcante. Por isso, deve-se administrar remifentanila somente em locais onde haja disponibilidade de equipamentos de monitorização e tratamento da depressão respiratória. A ocorrência dessa condição deve ser tratada adequadamente, inclusive com redução da velocidade de infusão (50%) ou descontinuação temporária da infusão. Ao contrário de outros análogos da fentanila, a remifentanila não causa depressão respiratória recorrente ou tardia nem mesmo após administração prolongada. Entretanto, como muitos fatores podem afetar a recuperação pós-operatória, é importante que o paciente recupere plenamente a consciência e a respiração espontânea adequada antes de deixar a sala de recuperação.

Efeitos cardiovasculares
A hipotensão e a bradicardia (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS) podem ser controladas com a redução da velocidade de infusão de cloridrato de remifentanila e da dose dos anestésicos concomitantes ou com a administração intravenosa de líquidos e de drogas vasopressoras ou anticolinérgicas, conforme apropriado.
Os pacientes debilitados, hipovolêmicos e idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos cardiovasculares da remifentanila.

Cessação rápida da ação
Devido à cessação rápida da ação de cloridrato de remifentanila, não haverá atividade opioide residual dentro de 5 a 10 minutos após a descontinuação da administração. Aos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos nos quais se espera a ocorrência de dor pós-operatória, deve-se administrar analgésicos antes ou imediatamente após a descontinuação de cloridrato de remifentanila.
A possibilidade de hiperalgesia e alterações hemodinâmicas associadas deve ser considerada quando este medicamento for utilizado em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR)."
Deve-se também esperar o tempo necessário para que os analgésicos de longa duração atinjam o efeito máximo. A escolha do analgésico deve adequar-se ao procedimento cirúrgico e ao nível de cuidados pós-operatórios.

Descontinuação do tratamento
Não houve relatos frequentes de sintomas como taquicardia, hipertensão e agitação com a interrupção abrupta do tratamento, particularmente após a administração prolongada de remifentanila. Quando tais sintomas foram relatados, a reintrodução e a diminuição da infusão foram benéficas.

Administração inadvertida
Uma quantidade de cloridrato de remifentanila pode permanecer na linha IV e/ou na cânula do equipo de infusão em volume suficiente para provocar depressão respiratória, apneia e/ou enrijecimento muscular se a linha for utilizada para a introdução de fluidos intravenosos ou outras drogas. Pode-se evitar o problema pela infusão de cloridrato de remifentanila através de uma linha de fluxo rápido ou exclusiva, que fica isenta de resíduos da droga, ou removendo-se o dispositivo após a descontinuação do tratamento.

Dependência
Assim como ocorre com outros opioides a remifentanila pode causar dependência.

Cuidados e advertências a populações especiais
Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
O paciente só poderá dirigir veículos e operar máquinas quando tiver passado tempo suficiente após a administração de cloridrato de remifentanila, definido a critério médico.
Se estiver prevista alta hospitalar antecipada após o uso de anestésicos, o paciente deve ser orientado a não dirigir ou operar máquinas, pois sua habilidade e sua atenção podem estar prejudicadas.

Gravidez e lactação Gravidez
Não existem estudos adequados e controlados sobre o uso de remifentanila durante a gravidez.

Portanto, cloridrato de remifentanila somente deve ser utilizado em mulheres grávidas quando, a critério médico, os benefícios potenciais para a mãe superarem os possíveis riscos para o feto.

Parto
Ainda não se demonstrou o perfil de segurança da remifentanila durante o parto, e não há dados suficientes para recomendar o uso de cloridrato de remifentanila no trabalho de parto nem na cesariana.
A remifentanila atravessa a barreira placentária, e os análogos da fentanila podem causar depressão respiratória na criança.

Lactação
Não se sabe, se a remifentanila é excretada no leite materno. Entretanto, uma vez que os análogos da fentanila são excretados no leite humano e que material derivado da remifentanila foi encontrado no leite de ratas tratadas com a droga, deve haver cautela na administração de cloridrato de remifentanila em mulheres que estejam amamentando.
Categoria B de risco na gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este produto contém remifentanila, que está incluído na lista de substâncias proibidas da Agência Mundial Antidoping.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
A remifentanila não é metabolizada pela colinesterase plasmática, portanto não se esperam interações com drogas metabolizadas por essa enzima.
Como ocorre com outros opioides, o uso de remifentanila reduz as quantidades ou doses de anestésicos inalatórios e intravenosos e de benzodiazepínicos necessárias para a anestesia. Se as doses de depressores centrais administradas concomitantemente não forem reduzidas, os pacientes podem apresentar aumento da incidência de efeitos colaterais associados a esses agentes. Os efeitos cardiovasculares de cloridrato de remifentanila (hipotensão ou bradicardia) podem exacerbar-se nos pacientes que recebem concomitantemente drogas depressoras cardíacas, como β-bloqueadores ou bloqueadores do canal de cálcio.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto.

Com a reconstituição e a posterior diluição, cloridrato de remifentanila permanece estável por 24 horas em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).
As condições informadas para o armazenamento das soluções reconstituídas e diluídas garantem somente os aspectos físico químicos das preparações. Do ponto de vista microbiológico elas devem ser utilizadas imediatamente e só poderão ser armazenadas conforme condições descritas, se forem manipuladas com técnicas assépticas controladas e validadas. A garantia das condições assépticas é de inteira responsabilidade do profissional de saúde/instituição.

Características físicas e organolépticas
-Antes da reconstituição: pó liófilo branco a quase branco.
-Após reconstituição: solução límpida e incolor.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
MODO DE USO
USO INTRAVENOSO
Este medicamento deve ser utilizado somente por via intravenosa e não deve ser administrado por injeção epidural nem intratecal (ver item 4.CONTRAINDICAÇÕES).

Este medicamento somente deve ser usado em ambientes completamente equipados para monitoramento e suporte das funções respiratórias e cardiovasculares por pessoas especializadas na administração de drogas anestésicas, capacitadas para reconhecer e controlar os efeitos adversos dos opioides potentes e preparadas, inclusive, para efetuar ressuscitação cardíaca e respiratória. É necessário também prever o estabelecimento e a manutenção das vias aéreas patentes e da ventilação assistida.
Deve-se administrar infusões contínuas de cloridrato de remifentanila com equipamento calibrado para uma linha de infusão de fluxo rápido ou para uma linha exclusiva. A linha de infusão deve ser conectada ou estar próxima da cânula venosa para evitar um possível espaço morto (ver, nesta seção, o item INSTRUÇÕES DE USO, inclusive as tabelas com exemplos de velocidades de infusão/peso corporal).
Deve-se evitar a obstrução ou a desconexão das linhas de infusão, esvaziando-se adequadamente essas linhas para remoção de resíduos de cloridrato de remifentanila após o uso (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

INSTRUÇÕES DE USO
Este medicamento permanece estável por 24 horas, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), após a reconstituição e a posterior diluição entre 20 e 250 µg/mL (50 µg/mL é a diluição recomendada para adultos e 20- 25 µg/mL para pacientes pediátricos maiores de 1 ano de idade). Recomenda-se uma das seguintes soluções para administração intravenosa: -água estéril para injeção;
-solução de glicose a 5%;
-solução glicofisiológica (solução de glicose a 5% e de cloreto de sódio a 0,9%); -solução fisiológica (solução de cloreto de sódio a 0,9%).

O cloridrato de remifentanila demonstrou ser compatível com os seguintes fluidos intravenosos quando administrado em infusão contínua IV concomitante:
-ringer lactato;
-ringer lactato com glicose a 5%.
O cloridrato de remifentanila demonstrou também compatibilidade com o propofol quando ambos são administrados em infusão contínua intravenosa concomitante

As condições informadas para o armazenamento das soluções reconstituídas e diluídas garantem somente os aspectos físico químicos das preparações.
Do ponto de vista microbiológico elas devem ser utilizadas imediatamente e só poderão ser armazenadas conforme condições descritas, se forem manipuladas com técnicas assépticas controladas e validadas.
A garantia das condições assépticas é de inteira responsabilidade do profissional de saúde/instituição.

INCOMPATIBILIDADES
O cloridrato de remifentanila só deve ser administrado com as soluções para infusão mencionadas acima.
O cloridrato de remifentanila não deve ser diluído ou misturado com solução de ringer lactato nem de ringer lactato com dextrose (glicose) a 5%.
O cloridrato de remifentanila não deve ser misturado ao propofol na mesma bolsa de infusão previamente à administração.
Não se recomenda a administração de cloridrato de remifentanila na mesma linha intravenosa com sangue, soro nem plasma.
As esterases não específicas no sangue podem levar à hidrólise da remifentanila a seus metabólitos inativos. O cloridrato de remifentanila não deve ser misturado a outros agentes terapêuticos antes da administração.

VELOCIDADE DE INFUSÃO
As tabelas seguintes fornecem instruções sobre as velocidades de infusão de cloridrato de remifentanila.

Tabela 1. Velocidade de infusão de cloridrato de remifentanila injetável (mL/kg/h

Velocidade de distribuição do medicamento (µg/kg/min)	Velocidade de distribuição da infusão (mL/kg/h) em soluções com concentrações de:			
	20 µg/mL 1 mg/50 mL	25 µg/mL 1 mg/40 mL	50 µg/mL 1 mg/20 mL	250 µg/mL 10 mg/40 mL
0,0125	0,038	0,03	0,015	Não recomendável
0,025	0,075	0,06	0,03	Não recomendável
0,05	0,15	0,12	0,06	0,012

0,075	0,23	0,18	0,09	0,018
0,1	0,3	0,24	0,12	0,024
0,15	0,45	0,36	0,18	0,036
0,2	0,6	0,48	0,24	0,048
0,25	0,75	0,6	0,3	0,06
0,5	1,5	1,2	0,6	0,12
0,75	2,25	1,8	0,9	0,18
1,0	3,0	2,4	1,2	0,24
1,25	3,75	3,0	1,5	0,3
1,5	4,5	3,6	1,8	0,36
1,75	5,25	4,2	2,1	0,42
2,0	6,0	4,8	2,4	0,48

Tabela 2. Velocidade de infusão de cloridrato de remifentanila injetável (mL/h) em uma solução de 20 µg/mL

Velocidade de infusão (µg/kg/min)	Peso do paciente (kg)						
	5	10	20	30	40	50	60
0,0125	0,188	0,375	0,75	1,125	1,5	1,875	2,25
0,025	0,375	0,75	1,5	2,25	3,0	3,75	4,5
0,05	0,75	1,5	3,0	4,5	6,0	7,5	9,0
0,075	1,125	2,25	4,5	6,75	9,0	11,25	13,5
0,1	1,5	3,0	6,0	9,0	12,0	15,0	18,0
0,15	2,25	4,5	9,0	13,5	18,0	22,5	27,0
0,2	3,0	6,0	12,0	18,0	24,0	30,0	36,0
0,25	3,75	7,5	15,0	22,5	30,0	37,5	45,0

Tabela 3. Velocidade de infusão de cloridrato de remifentanila injetável (mL/h) em uma solução de 25 µg/mL

Velocidade de infusão (µg/kg/min)	Peso do paciente (kg)									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
0,0125	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0
0,025	0,6	1,2	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0
0,05	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
0,075	1,8	3,6	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0
0,1	2,4	4,8	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2	21,6	24,0
0,15	3,6	7,8	10,8	14,4	18,0	21,6	25,2	28,8	32,4	36,0
0,2	4,8	9,6	14,4	19,2	24,0	28,8	33,6	38,4	43,2	48,0

Tabela 4. Velocidade de infusão de cloridrato de remifentanila injetável (mL/h) em uma solução de 50 µg/mL

Velocidade de infusão (µg/kg/min)	Peso do paciente (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0,025	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0
0,05	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0
0,075	2,7	3,6	4,5	5,4	6,3	7,2	8,1	9,0
0,1	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
0,15	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0
0,2	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2	21,6	24,0
0,25	9,0	12,0	15,0	18,0	21,0	24,0	27,0	30,0
0,5	18,0	24,0	30,0	36,0	42,0	48,0	54,0	60,0
0,75	27,0	36,0	45,0	54,0	63,0	72,0	81,0	90,0
1,0	36,0	48,0	60,0	72,0	84,0	96,0	108,0	120,0
1,25	45,0	60,0	75,0	90,0	105,0	120,0	135,0	150,0
1,5	54,0	72,0	90,0	108,0	126,0	144,0	162,0	180,0
1,75	63,0	84,0	105,0	126,0	147,0	168,0	189,0	210,0
2,0	72,0	96,0	120,0	144,0	168,0	192,0	216,0	240,0

Tabela 5. Velocidade de infusão de cloridrato de remifentanila injetável (mL/h) em uma solução de 250µg/mL

Velocidade de infusão (µg/kg/min)	Peso do paciente (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0,1	0,72	0,96	1,20	1,44	1,68	1,92	2,16	2,40
0,15	1,08	1,44	1,80	2,16	2,52	2,88	3,24	3,60
0,2	1,44	1,92	2,40	2,88	3,36	3,84	4,32	4,80
0,25	1,80	2,40	3,00	3,60	4,20	4,80	5,40	6,00
0,5	3,60	4,80	6,00	7,20	8,40	9,60	10,80	12,00
0,75	5,40	7,20	9,00	10,80	12,60	14,40	16,20	18,00
1,0	7,20	9,60	12,00	14,40	16,80	19,20	21,60	24,00
1,25	9,00	12,00	15,00	18,00	21,00	24,00	27,00	30,00
1,5	10,80	14,40	18,00	21,60	25,20	28,80	32,40	36,00
1,75	12,60	16,80	21,00	25,20	29,40	33,60	37,80	42,00
2,0	14,40	19,20	24,00	28,80	33,60	38,40	43,20	48,00

POSOLOGIA

A administração de cloridrato de remifentanila durante a anestesia geral deve ser individualizada de acordo com a resposta do paciente. Não se recomenda o uso de cloridrato de remifentanila como agente único em anestesia geral.

ANESTESIA GERAL

Anestesia geral

A administração de cloridrato de remifentanila deve ser individualizada, de acordo com a resposta do paciente. Não é recomendado o uso de cloridrato de remifentanila como agente único em anestesia geral.

ADULTOS

A tabela seguinte resume a velocidade de infusão inicial e a dose.

Orientação de dosagem para adultos

Indicação	*Bolus* de infusão de cloridrato de remifentanila	Infusão contínua de cloridrato de remifentanila (µg/kg/min)

	(µg/kg)	Velocidade inicial	Limites
Indução da anestesia em pacientes ventilados	1 (aplicar em no mínimo 30 segundos)	0,5 a 1	-
Manutenção da anestesia em pacientes ventilados			
Óxido nitroso (66%)	0,5 a 1	0,4	0,1 a 2
Isoflurano (dose inicial de 0,5 CAM*)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2
Propofol (dose inicial de 100 µg/kg/min)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2
Anestesia com respiração espontânea	Não recomendável	0,04	0,025 a 0,1
Continuação da analgesia no pós-operatório imediato	Não recomendável	0,1	0,025 a 0,2

* CAM = concentração alveolar mínima.

O tempo de administração de cloridrato de remifentanila como bolus na indução da anestesia não deve ser menor que 30 segundos.

Nas doses recomendadas, a remifentanila reduz significativamente a quantidade de hipnótico necessária para manter a anestesia. Portanto, o isoflurano e o propofol devem ser administrados como descrito acima para evitar anestesia excessivamente profunda (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Não há dados disponíveis sobre as dosagens recomendáveis para uso simultâneo de outros hipnóticos e cloridrato de remifentanila.

Indução da anestesia
Este medicamento deve ser administrado com um agente hipnótico, como propofol, tiopental ou isoflurano para indução da anestesia. Pode-se administrar este medicamento com velocidade de infusão de 0,5 a 1 µg/kg/min, com ou sem bolus de infusão inicial de 1 µg/kg, por no mínimo 30 segundos. Se a previsão da intubação endotraqueal ultrapassar o período de 8 a 10 minutos após o início da infusão de cloridrato de remifentanila, então a infusão em bolus não será necessária.

Manutenção da anestesia
Após a intubação endotraqueal, a velocidade de infusão de cloridrato de remifentanila deve diminuir de acordo com a técnica anestésica, como indicado na tabela acima. Devido ao início rápido e à curta duração da ação de cloridrato de remifentanila, a velocidade de administração durante a anestesia pode ser ajustada em incrementos de 25% a 100% ou em diminuições de 25% a 50%, a cada 2 a 5 minutos, para obter o nível desejável de resposta µ-opiácea. Em resposta à anestesia leve, infusões suplementares na forma de bolus podem ser administradas a intervalos de 2 a 5 minutos.

Anestesia de pacientes com respiração espontânea e via aérea protegida (como por máscara laríngea)
Nos pacientes anestesiados que respiram espontaneamente (com via aérea protegida) pode ocorrer depressão respiratória. Deve-se ter cuidado especial para ajustar a dose às necessidades do paciente, e talvez seja preciso recorrer ao suporte ventilatório. A taxa de infusão inicial recomendável para analgesia suplementar de pacientes anestesiados que respiram espontaneamente é de 0,04 µg/kg/min, com ajustes para obter o efeito desejado. Uma variação de velocidades de infusão de 0,025 a 0,1 µg/kg/min tem sido estudada
Não se recomenda a administração em bolus em pacientes anestesiados que respiram espontaneamente.

Continuação até o período pós-operatório imediato
Caso não se inicie a analgesia de longa duração antes do final da cirurgia, pode ser necessária a administração de cloridrato de remifentanila para manter a analgesia durante o período pós-operatório imediato até que o analgésico de longa duração atinja o efeito máximo.
Nos pacientes ventilados, a velocidade de infusão deve ser ajustada até que se atinja o efeito desejado.
Nos pacientes em respiração espontânea, é necessário reduzir a velocidade de infusão de cloridrato de remifentanila, inicialmente, para 0,1 µg/kg/min. Pode-se então aumentar ou diminuir a velocidade de infusão, no máximo em 0,025 µg/kg/min, a cada 5 minutos, para ajustar o nível de analgesia ou a frequência respiratória do paciente. Este medicamento somente deverá ser

administrado em ambientes completamente equipados para monitoramento e suporte das funções respiratórias e cardiovasculares sob restrita supervisão de pessoas especificamente treinadas no reconhecimento e no controle dos efeitos adversos dos opioides potentes.
O uso de injeções em bolus de cloridrato de remifentanila no tratamento da dor durante o período pós-operatório não é recomendável para pacientes que respiram espontaneamente.

Medicação concomitante
Este medicamento diminui as quantidades de anestésicos inalatórios, hipnóticos ou benzodiazepínicos necessárias para a anestesia (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).
As doses de alguns agentes utilizados em anestesia, como isoflurano, tiopental, propofol e temazepam, reduziram- se em 75% quando usadas com a remifentanila. **Descontinuação**
Devido à cessação rápida da ação de cloridrato de remifentanila, não restará nenhuma atividade opioide residual entre 5 e 10 minutos após a descontinuação. Nos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos nos quais se espera a ocorrência de dor pós-operatória, deve-se administrar analgésicos antes ou imediatamente após a suspensão de cloridrato de remifentanila. Deve-se também esperar o tempo necessário para que os analgésicos de longa duração atinjam o efeito máximo. A escolha do analgésico deve adequar-se ao procedimento cirúrgico e ao nível dos cuidados pós-operatórios.

CRIANÇAS DE 1 A 12 ANOS DE IDADE
Indução da anestesia
Não existem dados suficientes para fazer recomendações de dosagem.

Manutenção da anestesia

Orientação de dosagem para manutenção de anestesia de pacientes pediátricos (1-12 anos de idade)

Agente anestésico concomitante	*Bolus* de infusão de cloridrato de remifentanila (µg/kg)	Infusão contínua de cloridrato de remifentanila (µg/kg/min)	
		Velocidade inicial	Velocidade de manutenção típica
Óxido nitroso (70%)	1	0,4	0,4 a 3
Halotano (dose inicial de 0,3 CAM)	1	0,25	0,05 a 1,3
Sevoflurano (dose inicial de 0,3 CAM)	1	0,25	0,05 a 0,9
Isoflurano (dose inicial de 0,5 CAM)	1	0,25	0,06 a 0,9

Quando cloridrato de remifentanila é administrado em bolus, a infusão deve ser de no mínimo 30 segundos. A cirurgia somente deve começar pelo menos 5 minutos após o início da infusão de cloridrato de remifentanila caso não se administre uma dose em bolus simultânea. Deve-se monitorar os pacientes pediátricos, ajustando-se a dose para a profundidade de analgesia apropriada ao procedimento cirúrgico.

Medicação concomitante
Nas doses recomendadas acima, a remifentanila reduz significativamente a quantidade de hipnótico necessária para manter a anestesia. Portanto, o isoflurano, o halotano e o sevoflurano devem ser administrados de acordo com a tabela acima para evitar anestesia excessivamente profunda. Não há dados disponíveis sobre as dosagens recomendáveis para uso simultâneo de outros hipnóticos e remifentanila (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, nesta seção).

Descontinuação
Após a descontinuação da infusão, a finalização do efeito analgésico de cloridrato de remifentanila é rápida e similar à dos pacientes adultos. Deve-se prever a necessidade e efetuar a administração de analgésicos apropriados no período pós-operatório (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, nesta seção).

NEONATOS E CRIANÇAS COM MENOS DE 1 ANO

O perfil farmacocinético da remifentanila em neonatos e crianças menores de 1 ano é comparável ao observado nos pacientes adultos após as correções das diferenças de peso corporal. Entretanto, não existem dados clínicos suficientes para estabelecer dosagens adequadas para essa faixa etária.

ANESTESIA CARDÍACA
Adultos

Orientação de dosagem para anestesia cardíaca

Indicação	*Bolus* de infusão de cloridrato de remifentanila (µg/kg)	Infusão contínua de cloridrato de remifentanila (µg/kg/min)	
		Velocidade inicial	Velocidade de infusão típica
Intubação	Não recomendável	1	-
Manutenção da anestesia			
• Isoflurano (dose inicial de 0,4 CAM)	0,5 a 1	1	0,003 a 4
• Propofol (dose inicial de 50 µg/kg/min)	0,5 a 1	1	0,01 a 4,3
Continuação da analgesia pós-operatória antes da extubação	Não recomendável	1	0 a 1

Indução da anestesia
Após a administração do hipnótico até o começo da perda da consciência, deve-se administrar cloridrato de remifentanila em velocidade inicial de infusão de 1 µg/kg/min. Não se recomenda a administração em bolus de cloridrato de remifentanila, durante a indução, em cirurgia cardíaca. A intubação endotraqueal só deve ser feita 5 minutos após o início da infusão.

Manutenção da anestesia
Após a intubação endotraqueal, deve-se ajustar a velocidade de infusão de cloridrato de remifentanila de acordo com a condição do paciente. Doses suplementares em bolus também podem ser administradas conforme a necessidade. Para pacientes cardíacos de alto risco, como os que apresentam função ventricular deficiente, a dose máxima em bolus deve ser de 0,5 µg/kg. Essas recomendações de dosagens também se aplicam durante o bypass cardiopulmonar hipotérmico (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas).

Medicação concomitante
Nas doses recomendadas acima, a remifentanila reduz significativamente a quantidade de hipnótico necessária para manter a anestesia. Portanto, o isoflurano e o propofol devem ser administrados conforme a tabela acima para evitar a profundidade excessiva da anestesia. Não há dados disponíveis sobre dosagens recomendadas para uso simultâneo de outros hipnóticos com remifentanila (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, nesta seção).

Manutenção da analgesia pós-operatória antes da extubação
Recomenda-se a manutenção da infusão de cloridrato de remifentanila no nível final intraoperatório durante a transferência do paciente para a área de recuperação pós-anestésica. Ao chegar nesta área, o nível de analgesia e sedação do paciente deve ser cuidadosamente monitorado, ajustando-se a velocidade de infusão para entender as necessidades particulares do paciente.

Descontinuação
Antes da descontinuação de cloridrato de remifentanila, recomenda-se a administração de agentes sedativos e analgésicos alternativos com antecedência suficiente. A escolha e a dose do analgésico devem adequar-se ao nível de cuidados pósoperatórios necessários ao paciente (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, nesta seção).
Recomenda-se a descontinuação da infusão de cloridrato de remifentanila reduzindo-se sua velocidade em 25%, em intervalos de pelo menos 10 minutos, até a interrupção da infusão.
Durante o desmame do ventilador mecânico, não se deve aumentar a infusão de cloridrato de remifentanila fazendo-se somente ajustes de diminuição, suplementados com analgésicos alternativos, conforme a necessidade. Recomenda-se que alterações hemodinâmicas, tais como hipertensão e taquicardia, sejam tratadas com agentes alternativos apropriados.

Crianças
Não existem dados suficientes para recomendar o uso de cloridrato de remifentanila durante cirurgias cardíacas pediátricas.

USO EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA
Adultos
Este medicamento pode ser usado inicialmente como monoterapia, para promover analgesia e sedação em pacientes mecanicamente ventilados em unidade de terapia intensiva (UTI).
Recomenda-se que a administração de cloridrato de remifentanila seja iniciada na velocidade de infusão de 0,1 a 0,15 µg/kg/min. Essa velocidade deve ser ajustada em incrementos de 0,025 µg/kg/min até que se atinja o nível ideal de analgesia e sedação. Deve-se manter um intervalo mínimo de 5 minutos entre os ajustes de dose. O nível de analgesia e sedação deve ser cuidadosamente monitorado e reavaliado com regularidade, ajustando-se adequadamente a velocidade de infusão de cloridrato de remifentanila. Se o nível de sedação desejável não for alcançado com a velocidade de infusão de 0,2 µg/kg/min, recomendase a administração de um agente sedativo apropriado. Deve-se ajustar a dose do agente sedativo até obter o nível ideal de sedação. Pode-se efetuar aumentos posteriores da velocidade de infusão de cloridrato de remifentanila em incrementos de 0,025 µg/kg/min caso seja necessária a analgesia adicional.
O cloridrato de remifentanila tem sido estudado em pacientes de UTI em estudos clínicos bem controlados de até três dias. Os dados adicionais de estudos clínicos levados a efeito por períodos mais longos são limitados.
A tabela abaixo resume a velocidade de infusão inicial e a faixa típica de dosagens de analgesia e sedação para cada paciente.

Orientação de dosagem para pacientes sob terapia intensiva

Infusão contínua µg/kg/min	
Velocidade inicial 0,1 a 0,15	**Faixa** 0,006 a 0,74

Não se recomenda a administração de dose de cloridrato de remifentanila em bolus nas unidades de terapia intensiva.
O uso de cloridrato de remifentanila irá reduzir a necessidade de administração concomitante de qualquer outro agente sedativo. As dosagens iniciais típicas de agentes sedativos, se necessários, são dadas abaixo.

Dose inicial recomendada de agentes sedativos (se necessários)

Agende sedativo	***Bolus* (mg/kg)**	**Infusão (mg/kg/h)**
Propofol	Até 0,5	0,5
Midazolam	Até 0,03	0,03

Para efetuar o ajuste isolado dos agentes sedativos, não se deve administrá-los como mistura. A fim de permitir o ajuste individual dos respectivos agentes, agentes sedativos não devem ser preparados como uma mistura única na mesma bolsa de infusão.

Analgesia adicional de pacientes ventilados submetidos a procedimentos estimulantes
Pode ser necessário aumentar a velocidade de infusão preestabelecida de cloridrato de remifentanila para fornecer cobertura analgésica adicional a pacientes em ventilação mecânica submetidos a procedimentos estimulantes e/ou dolorosos, tais como sucção endotraqueal, troca de curativo e fisioterapia.
Recomenda-se manter velocidade de infusão de cloridrato de remifentanila de pelo menos 0,1 µg/kg/min, no mínimo por 5 minutos, antes do início do procedimento estimulante. Deve-se fazer ajustes de doses posteriores, a cada 2 a 5 minutos e em incrementos de 25% a 50%, em antecipação ou em resposta à necessidade de analgesia adicional. Para fornecer anestesia adicional durante os procedimentos estimulantes, tem-se usado a velocidade de infusão média de 0,25 µg/kg/min e máxima de 0,75 µg/kg/min.

Descontinuação
Antes da descontinuação de cloridrato de remifentanila, deve-se administrar agentes sedativos e analgésicos alternativos com antecedência suficiente. A escolha do agente apropriado e das doses deve ser efetuada e implementada antecipadamente.
Após a administração deste medicamento, a possibilidade de hiperalgesia e alterações hemodinâmicas associadas deve ser considerada quando utilizado em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).
Para assegurar a superficialização suave do regime à base de cloridrato de remifentanila, recomenda-se o ajuste da velocidade de infusão em estágios de 0,1 µg/kg/min, por até 1 hora, antes da extubação.

Após a extubação, a velocidade de infusão deve ser reduzida em decréscimos de 25%, a intervalos de no mínimo 10 minutos, até a descontinuação completa. Durante o desmame do ventilador mecânico, a infusão de cloridrato de remifentanila não deve aumentar, fazendo-se somente ajustes de diminuição, suplementados com analgésicos alternativos, conforme a necessidade.

Crianças
Não estão disponíveis dados sobre o uso de cloridrato de remifentanila em pacientes pediátricos internados em UTI.

Pacientes com insuficiência renal
Não é necessário ajustes das doses recomendadas acima em pacientes com insuficiência renal, incluindo aqueles em terapia renal substitutiva, internados em UTI.

POPULAÇÕES ESPECIAIS
•Pacientes idosos (maiores de 65 anos)

Anestesia geral
A dose inicial de cloridrato de remifentanila administrada a pacientes com mais de 65 anos de idade deve ser metade da recomendada a adultos. Como entre idosos é maior a sensibilidade aos efeitos farmacológicos deste medicamento, deve-se ajustar as doses de acordo com a necessidade individual de cada paciente. Esse ajuste de dose se aplica a todas as fases da anestesia, inclusive indução, manutenção e analgesia pós-operatória.

Anestesia cardíaca
Não é necessária a redução da dose inicial.

Unidade de terapia intensiva
Não é necessária a redução da dose inicial (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, nesta seção).

Pacientes obesos
Recomenda-se a redução da dose de cloridrato de remifentanila para pacientes obesos com base no peso corporal, pois o clearance e o volume de distribuição da remifentanila estão mais bem correlacionados com o peso corporal do que com o peso corporal real nessa população.

Pacientes com insuficiência renal
Não é necessário, para os pacientes com insuficiência renal, ajuste das doses usadas em comparação à indivíduos adultos sadios, uma vez que o perfil farmacocinético da remifentanila permanece inalterado nessa população.

Pacientes com insuficiência hepática
Não é necessário, para os pacientes com insuficiência hepática, ajuste das doses usadas em comparação à adultos sadios, uma vez que o perfil farmacocinético de cloridrato de remifentanila permanece inalterado nessa população. Entretanto, os pacientes com comprometimento hepático severo podem ser levemente mais sensíveis ao efeito depressor do sistema respiratório provocado pela remifentanila. Estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados, ajustando-se as doses do medicamento às necessidades de cada indivíduo.

Pacientes submetidos a neurocirurgia
As experiências clínicas com pacientes submetidos a neurocirurgia, embora limitadas, mostraram que não são necessárias dosagens especiais.

Pacientes Grau ASA III/IV
Anestesia geral
Uma vez que os efeitos hemodinâmicos dos opioides potentes podem ser mais pronunciados em pacientes grau ASA III/IV, deve-se ter cautela na administração de cloridrato de remifentanila a essa população. Recomenda-se redução da dose inicial e subsequente ajuste conforme o efeito.

Anestesia cardíaca
Não é necessária a redução da dose inicial (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, nesta seção).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos abaixo são listados de acordo com a frequência e a classe do sistema órgão (SOC). As frequências são definidas como:

Muito comum (> 1/10), Comum > 1/100 e < 1/10), Incomum > 1/1.000 e < 1/100), Rara (> 1/10.000 e < 1.000), Muito rara (<1/10.000) e Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistema de Órgão (SOC)	Reação Adversa	Frequência
Distúrbios do sistema nervoso	Enrijecimento muscular	Muito comum
	Sedação (durante período de recuperação pós-anestesia geral).	Rara
Distúrbios cardíacos	Bradicardia	Comum
Distúrbios vasculares	Hipotensão	Muito comum
	Hipertensão pós-operatória	Comum
Distúrbios respiratórios torácicos e do mediastino	Depressão respiratória aguda e apneia	Comum
	Hipóxia	Incomum
Distúrbios gastrointestinais	Náusea e vômito;	Muito comum
	Constipação	Incomum
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido	Comum
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Tremores no período pós-operatório	
	Dores no período pós-operatório	Incomum

Dados de estudos clínicos

Os eventos adversos mais frequentemente observados com o uso de cloridrato de remifentanila são uma extensão direta dos efeitos farmacológicos característicos dos agonistas μ-opioides. A incidência global de notificação, determinada a partir de todas as fases dos estudos controlados em anestesia nas doses recomendadas, é apresentada abaixo.
Essas reações adversas são revertidas minutos após a descontinuação ou a diminuição da velocidade de administração da remifentanila.

Dados do período pós-comercialização
Os eventos adversos e frequências listadas abaixo foram determinados a partir de notificações recebidas durante a póscomercialização:

Classe de sistema de Órgão (SOC)	**Reação Adversa**	**Frequência**
Distúrbios do sistema imunitário	Reações alérgicas, incluindo anafilaxia, foram relatadas em pacientes recebendo remifentanila em associação a um ou mais agentes anestésicos	Rara
	Choque anafilático	Desconhecida
Distúrbios cardíacos	Parada cardíaca/assistolia geralmente precedida de bradicardia foi relatada em pacientes recebendo remifentanila em associação a um ou mais agentes anestésicos	Rara

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

10. SUPERDOSE
Sinais e sintomas
Como ocorre com todos os analgésicos opioides potentes, as manifestações de superdosagem da remifentanila são uma extensão de seus efeitos farmacológicos previsíveis.
Devido à ação muito curta de cloridrato de remifentanila, o potencial de efeitos nocivos causados pela superdosagem limita-se ao período imediatamente posterior à administração da droga.
A resposta à descontinuação do medicamento é rápida, com retorno à condição basal em 10 minutos.

Tratamento
No caso de superdosagem ou suspeita de superdosagem, deve-se tomar as seguintes medidas: Interromper a administração de cloridrato de remifentanila, manter as vias respiratórias desobstruídas, iniciar ventilação assistida ou controlada com oxigênio e manter a função cardiovascular em níveis adequados. Se houver depressão respiratória associada com enrijecimento muscular, pode-se aplicar um bloqueador neuromuscular para facilitar a respiração assistida ou controlada. É possível também utilizar fluidos intravenosos ou agentes vasopressores além de outras medidas apropriadas de suporte.
Um antagonista opioide, como a naloxona, pode ser administrado por via IV como antídoto específico no controle da depressão respiratória severa e do enrijecimento muscular.
É pouco provável que a depressão respiratória subsequente à superdosagem tenha duração mais prolongada que a da ação do antagonista opioide.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0043.1327

Produzido por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Rod. Pres. Castello Branco, 3565 Itapevi – SP

Registrado por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Av. Vereador José Diniz, 3.465 – São Paulo – SP
CNPJ: 61.190.096/0001-92
Indústria Brasileira

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTO DE SAÚDE.
VENDA SOB PRESCRIÇÃO.
Atenção: pode causar dependência física ou psíquica.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 23/12/2025.

eurofarma

CENTRAL DE ATENDIMENTO
www.eurofarma.com
euroatende@eurofarma.com
0800-704-3876

PAPEL
RECICLÁVEL

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
1347339/21-5	08/04/2021	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	-	VP/VPS	Pó Liofilizado para Solução Injetável 2 mg
24/01/2022	0306772/22-1	10452 GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	Apresentações 7.Cuidado de conservação do medicamento	VPS	Pó Liofilizado para Solução Injetável 2 mg
08/04/2022	16712112/2-7	10452 GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	3. Características Farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências E Precauções 7. Cuidados De Armazenamento Do Medicamento 8. Posologia E Modo De Usar 9. Reações Adversas Dizeres Legais	VPS	Pó Liofilizado para Solução Injetável 2 mg
12/12/2022	5040838/22-1	10452 GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 10. Superdose Dizeres Legais	VPS	Pó Liofilizado para Solução Injetável 2 mg

20/10/2023	1133063/23-3	10452 GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções Posologia e modo de usar Reações adversas Dizeres Legais	VPS	Pó Liofilizado para Solução Injetável 2 mg
05/11/2024	1523345/24-1	10452 GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	11108 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Ampliação do prazo de validade do medicamento		7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	Pó Liofilizado para Solução Injetável 2 mg
03/10/2025	1321977/25-5	10452 GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	4.Contraindicações 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações adversas Dizeres legais	VPS	Pó Liofilizado para Solução Injetável 2 mg
13/03/2026	0248302/26-4	10452 GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	Apresentações 3. Características farmacológicas 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e modo de usar 9.Reações adversas 10.Superdose Dizeres legais	VPS	Pó Liofilizado para Solução Injetável 2 mg
-	-	10452 GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	5. Advertências e Precauções 8. Posologia e modo de usar	VPS	Pó Liofilizado para Solução Injetável 2 mg