

Maxitrol®
**(dexametasona, sulfato de neomicina,
sulfato de polimixina B)**

Novartis Biociências S.A.

Pomada Oftálmica

1,0 mg/g + 5,0 mg/g + 6.000 UI/g

Bula Profissional

MAXITROL®

dexametasona, sulfato de neomicina, sulfato de polimixina B

APRESENTAÇÃO

MAXITROL® 1 mg/g + 5 mg/g + 6000 UI/g - embalagem contendo 1 bisnaga com 3,5 g de pomada oftálmica.

VIA OFTÁLMICA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada g de MAXITROL® contém: 1,0 mg de dexametasona, 5,0 mg de sulfato de neomicina (equivalente a 3,5 mg de base) e 6000 UI de sulfato de polimixina B.

Excipientes: lanolina anidra, metilparabeno, propilparabeno e petrolato branco.

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

MAXITROL® é indicado nas condições inflamatórias oculares que respondam aos esteroides e onde exista infecção bacteriana ocular ou risco de infecção. Os esteroides oculares são indicados nas condições inflamatórias das pálpebras e conjuntiva bulbar, córnea e segmento anterior do globo, onde se aceita o risco inerente ao uso de esteroides em certas conjuntivites infectadas para se obter diminuição do edema e inflamação. Também são indicados na uveíte anterior crônica e traumas corneanos causados por queimaduras químicas, por radiação ou térmicas, e também em casos de penetração de corpo estranho. O uso da combinação com anti-infeccioso é indicado onde o risco de infecção é grande ou quando se suspeita que um número de bactérias potencialmente perigoso esteja presente no olho. MAXITROL® é ativo contra *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella/Enterobacter sp*, *Neisseria sp* e *Pseudomonas aeruginosa*. Este produto não dá cobertura adequada contra *Serratia marcescens* e *Streptococci*, inclusive *Streptococcus pneumoniae*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo duplo cego, randomizado e comparativo realizado por Novitol e Bertin foram avaliados 271 pacientes submetidos à cirurgia de catarata. Estes pacientes foram divididos em 3 grupos que receberam de forma aleatória colírio de tobramicina/dexametasona ou neomicina-polimixina B e dexametasona ou sulfato de neomicina. O principal critério de eficácia foi a ocorrência de inflamação intraocular através da contagem de células no humor aquoso e *flare*. Todos os pacientes foram examinados nos dias 3, 8, 14 e 21 do pós-operatório. Os autores concluíram que não houve diferença significativa na eficácia e tolerabilidade das formulações avaliadas.¹

Referências bibliográficas

1. Novitol R et al. Comparison of topical tobramycin-dexamethasone with dexamethasone-neomycin-polymyxin and neomycin-polymyxin-gramicidin for control of inflammation after cataract surgery: results of a multicenter, prospective, three-arm, randomized, double-masked, controlled, parallel-group study. *Clinical Therapeutics*. 2004 Aug;26(8):1274-85.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Dexametasona e anti-infecciosos. Código ATC: S01CA01.

Mecanismo de ação

dexametasona - O mecanismo exato de ação anti-inflamatória da dexametasona é desconhecido. A dexametasona inibe múltiplas citocinas inflamatórias e produz múltiplos efeitos glicocorticoides e mineralocorticoides. A dexametasona é um dos corticosteroides mais potentes com um poder anti-inflamatório relativo maior do que a prednisolona ou hidrocortisona.

neomicina - Antibiótico aminoglicosídeo que exerce principalmente seu efeito nas células bacterianas ao inibir a montagem e a síntese de polipeptídeos no ribossomo.

polimixina B - É um lipopeptídeo cíclico que penetra na parede celular de bacilos Gram-negativos para desestabilizar a membrana citoplasmática. Geralmente é menos ativo contra bactérias Gram-positivas.

Mecanismo de resistência

A resistência das bactérias à polimixina B é de origem cromossômica e incomum. Uma modificação dos fosfolípidios da membrana citoplasmática parece desempenhar o papel.

A resistência à neomicina ocorre por vários mecanismos diferentes, incluindo (1) alterações da subunidade ribossômica dentro da célula bacteriana; (2) interferência com o transporte de neomicina para dentro da célula e (3) inativação por uma série de enzimas adenilantes, fosforilantes e acetilantes. A informação genética para a produção de enzimas inativadoras pode ser transportada no cromossomo bacteriano ou em plasmídeos.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

dexametasona - Após a instilação tópica no saco conjuntival, os corticosteroides tais como a dexametasona são absorvidos no humor aquoso e pode ocorrer absorção sistêmica. No entanto, como a dosagem de corticosteroide oftálmico tópico é menor do que quando os medicamentos são administrados sistemicamente, geralmente não há evidência clínica de absorção sistêmica. A biodisponibilidade oral da dexametasona variou de 70-80% em indivíduos e pacientes normais.

neomicina - Estudos em coelhos sugerem que a neomicina é absorvida lentamente no humor aquoso após a administração tópica. A absorção aumenta se ocorrer abrasão corneana. A absorção oral de neomicina foi baixa, com média de 2,5%.

polimixina B - Sugere-se que a polimixina B não seja absorvida pelo saco conjuntival. A polimixina B administrada sistemicamente não se distribui no humor aquoso do olho, mesmo na presença de inflamação. A absorção sistêmica foi indetectável após a administração ocular. A polimixina B não é absorvida por via oral e normalmente é administrada por via tópica ou intravenosa.

Distribuição

dexametasona - O volume de distribuição no estado de equilíbrio após a administração intravenosa de dexametasona foi de 0,58 L/kg. *In vitro*, nenhuma alteração na ligação às proteínas plasmáticas humanas foi observada com concentrações de dexametasona de 0,04 a 4 µg/mL, com uma ligação média às proteínas plasmáticas de 77,4%.

neomicina - O volume de distribuição da neomicina é de 0,25 L/kg com baixa ligação às proteínas plasmáticas de 20%.

polimixina B - A polimixina B tem um pequeno volume de distribuição (0,07 - 0,2 L/kg) em pacientes gravemente enfermos. A polimixina B liga-se moderadamente às proteínas plasmáticas em indivíduos normais (56%); no entanto, esse percentual aumenta em até 90% em pacientes gravemente doentes; onde a proteína plasmática à qual a polimixina B se liga, a α 1-glicoproteína, pode aumentar até 5 vezes no soro sanguíneo devido ao estresse.

Biotransformação

dexametasona - Após dose oral, 60% da dose é recuperada como 6 β -hidroxidexametasona e 5-10% recuperada como um metabólito adicional, 6 β -hidroxi-20-diidro-dexametasona.

neomicina - Ocorre metabolismo insignificante com a neomicina.

polimixina B - Desconhecido.

Eliminação

dexametasona - Após administração intravenosa, a depuração sistêmica foi de 0,125 L/h/kg. A meia-vida foi relatada como de 3-4 horas, mas descobriu-se que era um pouco mais longa nos homens. Esta diferença observada não foi atribuída a alterações na depuração sistêmica, mas a diferenças no volume de distribuição e peso corporal. Após administração IV em bolus, 2,6% do fármaco original foi recuperado inalterado na urina.

neomicina - A neomicina absorvida sistemicamente é excretada principalmente na forma inalterada nas fezes (97%) e na urina (1%).

polimixina B - A depuração total da polimixina B é 0,27-0,81 mL/min/kg em pacientes gravemente enfermos (por exemplo, sepsis), com < 1% de uma dose intravenosa recuperada na urina como fármaco inalterado, sugerindo via de eliminação não renal, e produz uma longa meia-vida no plasma. A polimixina B não parece ser substrato ou inibidor dos principais citocromos P450s.

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados pré-clínicos não revelaram nenhum perigo especial para os humanos, na exposição ocular tópica para dexametasona, neomicina ou polimixina B com base em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, estudos de genotoxicidade ou carcinogenicidade. Os efeitos em estudos não clínicos de reprodução e desenvolvimento com dexametasona foram observados apenas em exposições consideradas suficientemente superiores à dosagem ocular humana máxima, indicando pouca relevância para o uso clínico em ciclos de terapia de curta duração com baixas doses.

Existem poucos dados disponíveis sobre a segurança da neomicina e da polimixina B em estudos pré-clínicos de reprodução e desenvolvimento.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pessoas que tenham hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer excipiente. MAXITROL® é contraindicado na ceratite por herpes simples, varíola, varicela e outras infecções virais da córnea ou conjuntiva. Também é contraindicado em doenças micóticas nas estruturas oculares ou infecções oculares parasitárias não tratadas e em infecções oculares por micobactérias.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Pode ocorrer, em alguns pacientes, sensibilidade para administração tópica de aminoglicosídeos, tais como a neomicina. A gravidade das reações de hipersensibilidade pode variar de efeitos locais para reações generalizadas, tais como eritema, prurido, urticária, erupções cutâneas, anafilaxia, reações anafiláticas ou reações bolhosas. Se for desenvolvida hipersensibilidade durante o uso deste medicamento, o tratamento deve ser descontinuado.
- Adicionalmente, o uso tópico de neomicina pode levar a uma sensibilização da pele.
- Pode ocorrer hipersensibilidade cruzada com outros aminoglicosídeos, e deve-se considerar a possibilidade de que os pacientes que se tornam sensibilizados à neomicina tópica podem também ficar sensível a outros aminoglicosídeos tópicos e/ou sistêmicos.
- Reações adversas graves, incluindo neurotoxicidade, ototoxicidade e nefrotoxicidade ocorreram em pacientes que receberam neomicina sistêmica ou quando aplicada topicamente em feridas abertas ou na pele danificada. Reações nefrotóxicas e neurotóxicas também ocorreram com polimixina B sistêmica. Embora estes efeitos não foram relatados após o uso ocular tópico deste produto, recomenda-se cautela quando usado concomitantemente com aminoglicosídeo sistêmico ou terapia com polimixina B.
- O uso prolongado de corticosteroides oftálmicos pode resultar em hipertensão ocular e/ou glaucoma, com dano no nervo óptico, diminuição da acuidade visual, alterações no campo visual e formação de catarata subcapsular posterior. Em pacientes sob tratamento com corticosteroide oftálmico prolongado, a pressão intraocular deve ser verificada periodicamente e com frequência. Isso é especialmente importante em pacientes pediátricos, uma vez que o risco de hipertensão ocular induzida por corticosteroide pode ser maior em crianças e pode ocorrer mais cedo do que em adultos. MAXITROL® não está aprovado para uso em pacientes pediátricos.
- O risco de pressão intraocular aumentada induzida por corticosteroide e/ou formação de cataratas é aumentada em pacientes predispostos (por exemplo, diabetes).
- Síndrome de Cushing e/ou supressão adrenal associada a absorção sistêmica de dexametasona oftálmica pode ocorrer após a terapia intensiva contínua ou a longo prazo em pacientes predispostos, incluindo crianças e pacientes tratados com inibidores de CYP3A4 (incluindo ritonavir e cobicistate) (vide “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”). Nestes casos, o tratamento não deve ser interrompido abruptamente, e sim progressivamente.
- Os corticosteroides podem reduzir a resistência e ajudar na estabilização de bactérias não suscetíveis, fungos ou infecções virais ou parasitárias e mascarar os sinais clínicos da infecção.
- Deve-se suspeitar de infecção fúngica em pacientes com úlcera de córnea persistente. Se ocorrer infecção fúngica, a terapia com corticosteroides deve ser descontinuada.
- Assim como ocorre com outros anti-infecciosos, o uso prolongado de antibióticos, como a neomicina e a polimixina, pode resultar na proliferação de organismos não susceptíveis, incluindo fungos. Se ocorrer uma superinfecção, suspenda o uso e inicie uma terapêutica alternativa.
- Os corticosteroides oftálmicos tópicos podem retardar a cicatrização de feridas da córnea. Os AINEs tópicos também são conhecidos por retardar ou atrasar a cicatrização. O uso concomitante de AINEs tópicos e esteroides tópicos pode aumentar o potencial de problemas de cicatrização (vide “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).
- Nas doenças que causam afinamento da córnea ou da esclera, são conhecidos casos de perfuração com o uso de corticosteroides tópicos.
- Desaconselha-se o uso de lentes de contato durante o tratamento de uma inflamação ou infecção ocular.
- Este produto contém metilparabeno e propilparabeno que pode causar reações alérgicas (possivelmente não imediata).
- Este produto contém lanolina que pode causar reações cutâneas locais (por exemplo, dermatite de contato).

Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas

Visão turva temporária ou outros distúrbios visuais podem afetar a habilidade de dirigir ou operar máquinas. Se ocorrer visão turva após a instilação, o paciente deve esperar até que a visão volte ao normal antes de dirigir ou operar máquinas.

FERTILIDADE, GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Fertilidade

Não há dados disponíveis sobre o uso de neomicina ou polimixina B afetar a fertilidade masculina ou feminina. Existem dados clínicos limitados para avaliar o efeito da dexametasona sobre a fertilidade masculina ou feminina. A dexametasona se mostrou livre de efeitos adversos sobre a fertilidade em uma espécie de rato com gonadotrofina coriônica primária.

Gravidez

Não há, ou há em quantidade limitada dados sobre o uso de dexametasona, neomicina ou polimixina B em mulheres grávidas. Os antibióticos aminoglicosídeos, como a neomicina, atravessam a placenta após a administração intravenosa em mulheres grávidas. Exposição sistêmica não-clínica e clínica para aminoglicosídeos tem sido demonstrada, induzindo a ototoxicidade e a nefrotoxicidade. Em dose baixa administrada através do uso tópico, a neomicina não deverá causar ototoxicidade ou nefrotoxicidade de exposição no útero. Em um estudo com ratos, onde foram administrados por via oral a neomicina em até 25 mg/kg de peso corporal/dia, não foi observada nenhuma evidência de toxicidade materna, toxicidade fetal ou teratogenicidade.

O uso prolongado ou repetido de corticoide durante a gravidez tem sido associado a um risco aumentado de retardamento do crescimento intrauterino. Os recém-nascidos de mães que receberam doses substanciais de corticosteroides durante a gravidez devem ser cuidadosamente observados para sinais de hipoadrenalismo (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva após a administração sistêmica e ocular de dexametasona (vide “DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICOS”). Não há dados disponíveis sobre a segurança de polimixina B em fêmeas gestantes.

MAXITROL[®] não é recomendado durante a gravidez.

Este medicamento pertence à categoria C de risco de gravidez.

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

Lactação

É desconhecido se a dexametasona, neomicina ou polimixina B administradas pela via tópica oftálmica são excretadas no leite humano. Os aminoglicosídeos são excretados no leite humano após administração sistêmica. Não existem dados disponíveis sobre a passagem de dexametasona e polimixina B no leite materno humano. No entanto, é provável que a quantidade de dexametasona, neomicina e polimixina B não seja detectável no leite humano e não seja capaz de produzir efeitos clínicos na criança após o uso materno adequado deste produto tópico.

Um risco para a criança amamentada não pode ser excluído. Deve ser tomada a decisão se seria mais adequado suspender o aleitamento ou suspender/abster-se do tratamento com o medicamento, levando em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

Populações Especiais

População pediátrica: A segurança e eficácia de MAXITROL[®] pomada oftálmica em pacientes pediátricos não foi estabelecida.

População geriátrica: A posologia é igual à dos adultos.

Insuficiência hepática e renal: O medicamento não foi estudado nestas populações. No entanto, devido à baixa absorção sistêmica das substâncias ativas após a administração tópica deste produto, não é necessário ajuste da dose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de esteroides tópicos e AINEs tópicos pode aumentar o potencial de problemas de cicatrização da córnea. Os inibidores de CYP3A4, incluindo ritonavir e cobicistate, podem aumentar a exposição sistêmica, resultando em maior risco de supressão adrenal/síndrome de Cushing (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). A combinação deve ser evitada a menos que o benefício supere o risco aumentado de efeitos colaterais sistêmicos de corticosteroides, caso em que os pacientes devem ser monitorados quanto aos efeitos sistêmicos de corticosteroides.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (2 a 8°C). O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Após aberto ou se permanecer em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), válido por 30 dias.

MAXITROL[®] é uma pomada de coloração branca a amarelo clara.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

VPS11 = Maxitrol_Pomada_Bula_Profissional

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

EXCLUSIVAMENTE PARA USO OFTÁLMICO.

No caso de terapia concomitante com outros medicamentos oftálmicos tópicos, deve ser concedido um intervalo de 5 minutos entre aplicações sucessivas. As pomadas para os olhos devem ser administradas por último.

Posologia

Aplicar aproximadamente de 1 a 1,5 cm da pomada no saco conjuntival 3 a 4 vezes por dia, ou a critério médico. Não deixe que a ponta da bisnaga toque os olhos ou área ao redor dos olhos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram relatadas durante estudos clínicos com MAXITROL® e são classificadas de acordo com a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito rara ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Classificação por sistema de órgão	Reação adversa
Distúrbios oculares	Incomum: ceratite, aumento da pressão intraocular, prurido ocular, desconforto ocular e olhos irritados

Reações adversas adicionais identificadas a partir da vigilância pós-comercialização. Como essas reações são reportadas de modo voluntário em uma população de tamanho desconhecido, as frequências não puderam ser estimadas a partir dos dados disponíveis. Incluem o seguinte:

Classificação por sistema de órgão	Reação adversa
Distúrbios do sistema imunológico	Hipersensibilidade
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça
Distúrbios oculares	Ceratite ulcerativa, visão borrada, fotofobia, midríase, ptose palpebral, dor nos olhos, inchaço do olho, sensação de corpo estranho nos olhos, hiperemia ocular, aumento do lacrimejamento
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	Síndrome de Stevens-Johnson

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

10. SUPERDOSE

Devido às características desta preparação, não são esperados efeitos tóxicos adicionais com uma superdose oftálmica aguda deste produto, nem em caso de ingestão acidental do conteúdo de uma bisnaga.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0068.1106

Produzido por:

Siegfried El Masnou S.A., El Masnou (Barcelona), Espanha

Importado e Registrado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO – COM RENTECÃO DA RECEITA.



VPS11 TDOC-0051679_v2.0, 21-Jan-18

Maxitrol®
**(dexametasona, sulfato de neomicina,
sulfato de polimixina B)**

Novartis Biociências S.A.

Suspensão Oftálmica

1,0 mg/mL + 5,0 mg/mL + 6.000 UI/mL

Bula Profissional

MAXITROL®

dexametasona, sulfato de neomicina, sulfato de polimixina B

APRESENTAÇÃO

MAXITROL® 1 mg/mL + 5 mg/mL + 6000 UI/mL - embalagem contendo 1 frasco com 5 mL de suspensão oftálmica.

VIA OFTÁLMICA**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS DE IDADE****COMPOSIÇÃO**

Cada mL (30 gotas) contém 1 mg de dexametasona, 5 mg sulfato de neomicina (equivalente a 3,5 mg de base) e 6000 UI de sulfato de polimixina B, ou seja, 0,05 mg dexametasona, 0,23 mg de sulfato de neomicina (equivalente a 0,16 mg de neomicina base) e 273 UI de sulfato de polimixina B por gota.

Excipientes: cloreto de sódio, polissorbato 20, hipromelose, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, cloreto de benzalcônio e água purificada.

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

MAXITROL® é indicado nas condições inflamatórias oculares que respondam aos esteroides e onde exista infecção bacteriana ocular ou risco de infecção. Os esteroides oculares são indicados nas condições inflamatórias das pálpebras e conjuntiva bulbar, córnea e segmento anterior do globo, onde se aceita o risco inerente ao uso de esteroides em certas conjuntivites infectadas para se obter diminuição do edema e inflamação. Também são indicados na uveíte anterior crônica e traumas corneanos causados por queimaduras químicas, por radiação ou térmicas, e também em casos de penetração de corpo estranho. O uso da combinação com anti-infeccioso é indicado onde o risco de infecção é grande ou quando se suspeita que um número de bactérias potencialmente perigoso esteja presente no olho. MAXITROL® é ativo contra *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella/Enterobacter sp*, *Neisseria sp* e *Pseudomonas aeruginosa*. Este produto não dá cobertura adequada contra *Serratia marcescens* e *Streptococci*, inclusive *Streptococcus pneumoniae*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo duplo cego, randomizado e comparativo realizado por Notivol e Bertin foram avaliados 271 pacientes submetidos à cirurgia de catarata. Estes pacientes foram divididos em 3 grupos que receberam de forma aleatória colírio de tobramicina/dexametasona ou neomicina-polimixina B e dexametasona ou sulfato de neomicina. O principal critério de eficácia foi a ocorrência de inflamação intraocular através da contagem de células no humor aquoso e *flare*. Todos os pacientes foram examinados nos dias 3, 8, 14 e 21 do pós-operatório. Os autores concluíram que não houve diferença significativa na eficácia e tolerabilidade das formulações avaliadas.¹

Referências bibliográficas

1. Novitol R et al. Comparison of topical tobramycin-dexamethasone with dexamethasone-neomycin-polymyxin and neomycin-polymyxin-gramicidin for control of inflammation after cataract surgery: results of a multicenter, prospective, three-arm, randomized, double-masked, controlled, parallel-group study. Clinical Therapeutics. 2004 Aug;26(8):1274-85.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Dexametasona e anti-infecciosos. Código ATC: S01CA01.

Mecanismo de ação

dexametasona - O mecanismo exato de ação anti-inflamatória da dexametasona é desconhecido. A dexametasona inibe múltiplas citocinas inflamatórias e produz múltiplos efeitos glicocorticoides e mineralocorticoides. A dexametasona é um dos corticosteroides mais potentes com um poder anti-inflamatório relativo maior do que a prednisolona ou hidrocortisona.

neomicina - Antibiótico aminoglicosídeo que exerce principalmente seu efeito nas células bacterianas ao inibir a montagem e a síntese de polipeptídeos no ribossomo.

polimixina B - É um lipopeptídeo cíclico que penetra na parede celular de bacilos Gram-negativos para desestabilizar a membrana citoplasmática. Geralmente é menos ativo contra bactérias Gram-positivas.

Mecanismo de resistência

A resistência das bactérias à polimixina B é de origem cromossômica e incomum. Uma modificação dos fosfolípidios da membrana citoplasmática parece desempenhar o papel.

A resistência à neomicina ocorre por vários mecanismos diferentes, incluindo (1) alterações da subunidade ribossômica dentro da célula bacteriana; (2) interferência com o transporte de neomicina para dentro da célula e (3) inativação por uma série de enzimas adenilantes, fosforilantes e acetilantes. A informação genética para a produção de enzimas inativadoras pode ser transportada no cromossomo bacteriano ou em plasmídeos.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

dexametasona - Após a instilação tópica no saco conjuntival, os corticosteroides, tais como a dexametasona, são absorvidos no humor aquoso e pode ocorrer absorção sistêmica. No entanto, como a dosagem de corticosteroide oftálmico tópico é menor do que quando os medicamentos são administrados sistemicamente, geralmente não há evidência clínica de absorção sistêmica. A biodisponibilidade oral da dexametasona variou de 70-80% em indivíduos e pacientes normais.

neomicina - Estudos em coelhos sugerem que a neomicina é absorvida lentamente no humor aquoso após a administração tópica. A absorção aumenta se a córnea estiver desgastada. A absorção oral de neomicina foi baixa, com média de 2,5%.

polimixina B - Sugere-se que a polimixina B não seja absorvida pelo saco conjuntival. A polimixina B administrada sistemicamente não se distribui no humor aquoso do olho, mesmo na presença de inflamação. A absorção sistêmica foi indetectável após a administração ocular. A polimixina B não é absorvida por via oral e normalmente é administrada por via tópica ou intravenosa.

Distribuição

dexametasona - O volume de distribuição no estado de equilíbrio após a administração intravenosa de dexametasona foi de 0,58 L/kg. *In vitro*, nenhuma alteração na ligação às proteínas plasmáticas humanas foi observada com concentrações de dexametasona de 0,04 a 4 µg/mL, com uma ligação média às proteínas plasmáticas de 77,4%.

neomicina - O volume de distribuição da neomicina é de 0,25 L/kg com baixa ligação às proteínas plasmáticas de 20%.

polimixina B - A polimixina B tem um pequeno volume de distribuição (0,07 - 0,2 L/kg) em pacientes gravemente enfermos. A polimixina B liga-se moderadamente às proteínas plasmáticas em indivíduos normais (56%); no entanto, esse percentual aumenta em até 90% em pacientes gravemente doentes; onde a proteína plasmática à qual a polimixina B se liga, a α 1-glicoproteína, pode aumentar até 5 vezes no soro sanguíneo devido ao estresse.

Biotransformação

dexametasona - Após dose oral, 60% da dose é recuperada como 6 β -hidroxidexametasona e 5-10% recuperada como um metabólito adicional, 6 β -hidroxi-20-diiodexametasona.

neomicina - Ocorre metabolismo insignificante com a neomicina.

polimixina B - Desconhecido.

Eliminação

dexametasona - Após administração intravenosa, a depuração sistêmica foi de 0,125 L/h/kg. A meia-vida foi relatada como de 3-4 horas, mas descobriu-se que era um pouco mais longa nos homens. Esta diferença observada não foi atribuída a alterações na depuração sistêmica, mas a diferenças no volume de distribuição e peso corporal. Após administração IV em bolus, 2,6% do fármaco original foi recuperado inalterado na urina.

neomicina - A neomicina absorvida sistemicamente é excretada principalmente na forma inalterada nas fezes (97%) e na urina (1%).

polimixina B - A depuração total da polimixina B é 0,27-0,81 mL/min/kg em pacientes gravemente enfermos (por exemplo, sepse), com < 1% de uma dose intravenosa recuperada na urina como fármaco inalterado, sugerindo via de eliminação não renal, e produz uma longa meia-vida no plasma. A polimixina B não parece ser substrato ou inibidor dos principais citocromos P450.

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados pré-clínicos não revelaram nenhum perigo especial para os humanos, na exposição oftálmica tópica para dexametasona, neomicina ou polimixina B, com base em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, estudos de genotoxicidade ou carcinogenicidade. Os efeitos em estudos não clínicos de reprodução e desenvolvimento com

dexametasona foram observados apenas em exposições consideradas suficientemente superiores à dosagem oftálmica humana máxima, indicando pouca relevância para o uso clínico em ciclos de terapia de curta duração com baixas doses. Existem poucos dados disponíveis sobre a segurança da neomicina e da polimixina B em estudos pré-clínicos de reprodução e desenvolvimento.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pessoas que tenham hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer excipiente. MAXITROL® é contraindicado na ceratite por herpes simples, varíola, varicela, e outras infecções virais da córnea ou conjuntiva. Também é contraindicado em doenças micóticas nas estruturas oculares ou infecções oculares parasitárias não tratadas e em infecções oculares por micobactérias.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Pode ocorrer, em alguns pacientes, sensibilidade para administração tópica de aminoglicosídeos, tais como a neomicina. A gravidade das reações de hipersensibilidade pode variar de efeitos locais para reações generalizadas, tais como eritema, prurido, urticária, erupções cutâneas, anafilaxia, reações anafiláticas ou reações bolhosas. Se for desenvolvida hipersensibilidade durante o uso deste medicamento, o tratamento deve ser descontinuado.
- Adicionalmente, o uso tópico de neomicina pode levar a uma sensibilização da pele.
- Pode ocorrer hipersensibilidade cruzada com outros aminoglicosídeos, e deve-se considerar a possibilidade de que os pacientes que se tornam sensibilizados à neomicina tópica podem também ficar sensíveis a outros aminoglicosídeos tópicos e/ou sistêmicos.
- Reações adversas graves, incluindo neurotoxicidade, ototoxicidade e nefrotoxicidade ocorreram em pacientes que receberam neomicina sistêmica ou quando aplicada topicamente em feridas abertas ou na pele danificada. Reações nefrotóxicas e neurotóxicas também ocorreram com polimixina B sistêmica. Embora estes efeitos não foram relatados após o uso ocular tópico deste produto, recomenda-se cautela quando usado concomitantemente com aminoglicosídeo sistêmico ou terapia com polimixina B.
- O uso prolongado de corticosteroides oftálmicos pode resultar em hipertensão ocular e/ou glaucoma, com dano no nervo óptico, diminuição da acuidade visual, alterações no campo visual e formação de catarata subcapsular posterior. Em pacientes sob tratamento prolongado com corticosteroide oftálmico, a pressão intraocular deve ser verificada periodicamente e com frequência. Isso é especialmente importante em pacientes pediátricos, uma vez que o risco de hipertensão ocular induzida por corticosteroide pode ser maior em crianças e pode ocorrer mais cedo do que em adultos.
- O risco de pressão intraocular aumentada induzida por corticosteroide e/ou formação de cataratas é aumentada em pacientes predispostos (por exemplo, diabetes).
- Síndrome de Cushing e/ou supressão adrenal associada a absorção sistêmica de dexametasona oftálmica pode ocorrer após a terapia intensiva contínua ou a longo prazo em pacientes predispostos, incluindo crianças e pacientes tratados com inibidores de CYP3A4 (incluindo ritonavir e cobicistate) (vide “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”). Nestes casos, o tratamento não deve ser interrompido abruptamente, e sim progressivamente.
- Os corticosteroides podem reduzir a resistência e ajudar na estabilização de bactérias não suscetíveis, fungos ou infecções virais ou parasitárias e mascarar os sinais clínicos da infecção.
- Deve-se suspeitar de infecção fúngica em pacientes com úlcera de córnea persistente. Se ocorrer infecção fúngica, a terapia com corticosteroides deve ser descontinuada.
- Assim como ocorre com outros anti-infecciosos, o uso prolongado de antibióticos, como a neomicina e a polimixina, pode resultar na proliferação de organismos não susceptíveis, incluindo fungos. Se ocorrer uma superinfecção, suspenda o uso e inicie uma terapêutica alternativa.
- Os corticosteroides oftálmicos tópicos podem retardar a cicatrização de feridas da córnea. Os AINEs tópicos também são conhecidos por retardar ou atrasar a cicatrização. O uso concomitante de AINEs tópicos e esteroides tópicos pode aumentar o potencial de problemas de cicatrização (vide “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).
- Nas doenças que causam afinamento da córnea ou da esclera, são conhecidos casos de perfuração com o uso de corticosteroides tópicos.
- O uso de lentes de contato não é incentivado durante o tratamento de uma inflamação ou infecção ocular.
- MAXITROL® contém cloreto de benzalcônio que pode causar irritação ocular e é conhecido por alterar a coloração das lentes de contato gelatinosas. Deve-se evitar o contato com lentes de contato gelatinosas. No caso de o paciente estar autorizado a usar lentes de contato, ele deve ser instruído a retirar as lentes de contato antes da aplicação de MAXITROL® e esperar por pelo menos 15 minutos antes da reinserção.

Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas

Visão turva temporária ou outros distúrbios visuais podem afetar a habilidade de dirigir ou operar máquinas. Se ocorrer visão turva após a instilação, o paciente deve esperar até que a visão volte ao normal antes de dirigir ou operar máquinas.

FERTILIDADE, GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Fertilidade

Não há dados disponíveis sobre o uso de neomicina ou polimixina B afetar a fertilidade masculina ou feminina. Existem dados clínicos limitados para avaliar o efeito da dexametasona sobre a fertilidade masculina ou feminina. A dexametasona se mostrou livre de efeitos adversos sobre a fertilidade em uma espécie de rato com gonadotrofina coriônica primária.

Gravidez

Não há, ou há em quantidade limitada dados sobre o uso de dexametasona, neomicina ou polimixina B em mulheres grávidas. Os antibióticos aminoglicosídeos, como a neomicina, atravessam a placenta após a administração intravenosa em mulheres grávidas. Exposição sistêmica não-clínica e clínica para aminoglicosídeos tem sido demonstrada, induzindo a ototoxicidade e a nefrotoxicidade. Em dose baixa administrada através do uso tópico, a neomicina não deverá causar ototoxicidade ou nefrotoxicidade de exposição no útero. Em um estudo com ratos, onde foram administradas por via oral a neomicina em até 25 mg/kg de peso corporal/dia, não foi observada nenhuma evidência de toxicidade materna, toxicidade fetal ou teratogenicidade.

O uso prolongado ou repetido de corticoide durante a gravidez tem sido associado a um risco aumentado de retardamento do crescimento intrauterino. Os recém-nascidos de mães que receberam doses substanciais de corticosteroides durante a gravidez devem ser cuidadosamente observados para sinais de hipoadrenalismo (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva após a administração sistêmica e ocular de dexametasona (vide “DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICOS”). Não há dados disponíveis sobre a segurança de polimixina B em fêmeas gestantes.

MAXITROL® não é recomendado durante a gravidez.

Este medicamento pertence à categoria C de risco de gravidez.

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

Lactação

É desconhecido se a dexametasona, neomicina ou polimixina B administradas pela via tópica oftálmica são excretadas no leite humano. Os aminoglicosídeos são excretados no leite humano após administração sistêmica. Não existem dados disponíveis sobre a passagem de dexametasona e polimixina B no leite materno humano. No entanto, é provável que a quantidade de dexametasona, neomicina e polimixina B não seja detectável no leite humano e não seja capaz de produzir efeitos clínicos na criança após o uso materno adequado deste produto tópico.

Um risco para a criança amamentada não pode ser excluído. Deve ser tomada a decisão se seria mais adequado suspender o aleitamento ou suspender/abster-se do tratamento com o medicamento, levando em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

Populações Especiais

População geriátrica: A posologia é igual à dos adultos.

Insuficiência hepática e renal: O medicamento não foi estudado nestas populações. No entanto, devido à baixa absorção sistêmica das substâncias ativas após a administração tópica deste produto, não é necessário ajuste da dose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de esteroides tópicos e AINEs tópicos pode aumentar o potencial de problemas de cicatrização da córnea. Os inibidores de CYP3A4, incluindo ritonavir e cobicistate, podem aumentar a exposição sistêmica, resultando em maior risco de supressão adrenal/síndrome de Cushing (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). A combinação deve ser evitada a menos que o benefício supere o risco aumentado de efeitos colaterais sistêmicos de corticosteroides, caso em que os pacientes devem ser monitorados quanto aos efeitos sistêmicos de corticosteroides.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (15 a 30°C). Manter o frasco na posição vertical durante seu uso e armazenamento. O medicamento deve ser imediatamente devolvido à caixa após a administração. O prazo de validade é de 24 meses após a data de fabricação.

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

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

Após aberto, válido por 28 dias.

MAXITROL® é uma suspensão de aparência branca a amarelo clara.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

AGITAR BEM ANTES DE USAR. EXCLUSIVAMENTE PARA USO OFTÁLMICO.

No caso de terapia concomitante com outros medicamentos oftálmicos tópicos, deve ser concedido um intervalo de 5 minutos entre aplicações sucessivas. As pomadas para os olhos devem ser administradas por último.

Mantenha o frasco bem fechado após o uso.

A fim de evitar a contaminação da ponta do frasco e da suspensão, deve-se ter cuidado para garantir que a ponta do frasco não toque nas pálpebras, nos arredores do olho ou em qualquer outra superfície.

É recomendada oclusão nasolacrimal ou fechar suavemente a pálpebra após a administração. Isto pode reduzir a absorção sistêmica de medicamentos administrados por via oftálmica e resultar numa diminuição das reações adversas sistêmicas.

O uso do frasco do medicamento por mais de uma pessoa pode espalhar a infecção.

Posologia

Instilar 1 ou 2 gotas topicamente no saco conjuntival. Em casos graves, as gotas podem ser administradas de hora em hora, diminuindo-se gradativamente a dosagem até a interrupção quando se notar melhora da inflamação. Em casos leves, as gotas podem ser utilizadas de 4 a 6 vezes por dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram relatadas durante estudos clínicos com MAXITROL® e são classificadas de acordo com a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito rara ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Classificação por sistema de órgão	Reação Adversa
Distúrbios oculares	Incomum: ceratite, aumento da pressão intraocular, prurido ocular, desconforto ocular e olhos irritados

Reações adversas adicionais identificadas a partir da vigilância pós-comercialização. Como essas reações são reportadas de modo voluntário em uma população de tamanho desconhecido, as frequências não puderam ser estimadas a partir dos dados disponíveis. Incluem o seguinte:

Classificação por sistema de órgão	Reação Adversa
Distúrbios do sistema imunológico	Hipersensibilidade
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça
Distúrbios oculares	Ceratite ulcerativa, visão borrada, fotofobia, midríase, ptose palpebral, dor nos olhos, inchaço do olho, sensação de corpo estranho nos olhos, hiperemia ocular, aumento do lacrimejamento
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	Síndrome de Stevens-Johnson

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

10. SUPERDOSE

Devido às características desta preparação, não são esperados efeitos tóxicos adicionais com uma superdose oftálmica aguda deste produto, nem em caso de ingestão acidental do conteúdo de um frasco.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0068.1106

Produzido por:

Neolab Soluções Farmacêuticas Estéreis do Brasil Ltda., São Paulo – SP

Registrado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça

VENDA SOB PRESCRIÇÃO – COM RETENÇÃO DA RECEITA



VPS10 TDOC-0051679_v2.0, 21-Jan-18

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/04/2015	0375789/15-7	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2015	0375789/15-7	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2018	- Dizeres Legais	VP1	1,0 MG/G + 5,0 MG/G + 6000 UI/G POM OFT CT BG AL X AL X 3,5 G
								VPS1	
30/04/2015	0379364/15-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2015	0379364/15-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2015	- Dizeres Legais	VP1	1,0MG/ML + 5,0MG/ML + 6000 UI/ML SUS OFT FR PLAS TRAN GOT X 5 ML
								VPS1	
17/08/2015	0728559/15-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2015	0728559/15-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2015	- Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode causar? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP2	1,0MG/ML + 5,0MG/ML + 6000 UI/ML SUS OFT FR PLAS TRAN GOT X 5 ML
								VPS2	
17/08/2015	0728579/15-5	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2015	0728579/15-5	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2015	- Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode causar? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP2	1,0 MG/G + 5,0 MG/G + 6000 UI/G POM OFT CT BG AL X AL X 3,5 G
								VPS2	
25/05/2016	1810552/16-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de	25/05/2016	1810552/16-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de	25/05/2016	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode causar?	VP3	

Maxitrol/ Suspensão e Pomada Oftálmica / 1 mg/mL + 1mg/mL + 6000 UI/mL / 1mg/g + 5mg/g + 6000UI/g

		Texto de Bula – RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		- Advertências e Precauções - Interações Medicamentosas - Reações Adversas	VPS3	1,0MG/ML + 5,0MG/ML + 6000 UI/ML SUS OFT FR PLAS TRAN GOT X 5 ML 1,0 MG/G + 5,0 MG/G + 6000 UI/G POM OFT CT BG AL X AL X 3,5 G
08/11/2017	2187054/17-3	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/11/2017	2187054/17-3 2180528/17-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 RDC 73/2016 - NOVO - Mudança de condição de armazenamento adicional do medicamento	08/11/2017	- Dizeres Legais	VP4	1,0 MG/G + 5,0 MG/G + 6.000 UI/G POM OFT CT BG AL X 3,5 G
							- Dizeres Legais	VPS4	
						07/11/2017	- Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Dizeres Legais	VP4	1,0MG/ML + 5,0MG/ML + 6000 UI/ML SUS OFT FR PLAS TRAN GOT X 5 ML
							- Cuidados de armazenamento do medicamento -Dizeres Legais	VPS4	1,0MG/ML + 5,0MG/ML + 6000 UI/ML SUS OFT FR PLAS TRAN GOT X 5 ML
20/02/2018	0128071/18-6	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/02/2018	0128071/18-6	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/02/2018	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Dizeres Legais	VP4	1,0MG/ML + 5,0MG/ML + 6000 UI/ML SUS OFT FR PLAS TRAN GOT X 5 ML 1,0 MG/G + 5,0 MG/G + 6000 UI/G POM OFT CT BG AL X AL X 3,5 G
							- Advertências e Precauções - Interações Medicamentosas - Dizeres Legais	VPS4	
10/12/2018	1160207184	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/01/2017	0164585/17-4	MEDICAMENTO NOVO - Alteração de local de fabricação do medicamento de liberação convencional	19/11/2018	NA	VP4	1,0MG/ML + 5,0MG/ML + 6000 UI/ML SUS OFT FR PLAS TRAN GOT X 5 ML
								VPS4	
						19/11/2018	- Apresentações - Composição - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Dizeres Legais	VP5	1,0 MG/G + 5,0 MG/G + 6000 UI/G POM OFT CT BG AL X AL X 3,5 G
							- Apresentações - Cuidados de Armazenamento do medicamento - Dizeres Legais	VPS5	

26/04/2019	0375637198	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/04/2019	0375637198	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/04/2019	NA	VP4	1,0MG/ML + 5,0MG/ML + 6000 UI/ML SUS OFT FR PLAS TRAN GOT X 5 ML			
							VPS4					
							- Apresentações - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP6	1,0 MG/G + 5,0 MG/G + 6000 UI/G POM OFT CT BG AL X AL X 3,5 G			
							- Reações Adversas	VPS6				
01/07/2019	0573720196	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2019	0573720196	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2019	- Dizeres Legais	VP5	1,0MG/ML + 5,0MG/ML + 6000 UI/ML SUS OFT FR PLAS TRAN GOT X 5 ML			
							- Reações Adversas - Dizeres Legais	VPS5				
							NA	VP6	1,0 MG/G + 5,0 MG/G + 6000 UI/G POM OFT CT BG AL X AL X 3,5 G			
								VPS6				
06/08/2019	1942092/19-7	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/08/2019	1942092/19-7	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/08/2019	NA	VP6	1,0 MG/G + 5,0 MG/G + 6000 UI/G POM OFT CT BG AL X AL X 3,5 G			
							VPS6					
							- Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Onde e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Como devo usar este medicamento - Quais os males que este medicamento pode me causar? - Dizeres legais	VP6	1,0MG/ML + 5,0MG/ML + 6000 UI/ML SUS OFT FR PLAS TRAN GOT X 5 ML			
							NA	VPS5				
20/03/2020	0847826/20-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/03/2020	0804441/20-4	MEDICAMENTO NOVO - Mudança de condição de armazenamento adicional do medicamento	17/03/2020	- Onde e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Dizeres legais	VP7	1,0MG/ML + 5,0MG/ML + 6000 UI/ML SUS OFT FR PLAS TRAN GOT X 5 ML			
						- Cuidados de Armazenamento do medicamento - Dizeres legais	VPS6					
			20/03/2020	0847826/20-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de	20/03/2020	0847826/20-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de	20/03/2020	- Dizeres Legais	VP7	1,0 MG/G + 5,0 MG/G + 6000 UI/G POM OFT CT BG AL X AL X 3,5 G
										- Dizeres Legais	VPS7	

					Texto de Bula – RDC 60/12				
09/11/2020	3924991/20-3	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/11/2020	3924991/20-3	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/11/2020	- Como devo usar este medicamento - Dizeres legais	VP8	1,0 MG/ML + 5,0 MG/ML + 6.000 UI/ML SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
							- Dizeres legais - Reações adversas	VPS7	
							- Sem alterações	VP7	1,0 MG/G + 5,0 MG/G + 6.000 UI/G POM OFT CT BG AL X 3,5 G
							- Reações adversas	VPS8	
13/12/2021	6223295/21-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/11/2021	4550661/21-2	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	17/11/2021	- Dizeres legais	VP8	1,0 MG/G + 5,0 MG/G + 6.000 UI/G POM OFT CT BG AL X 3,5 G
								VPS9	
							- Sem alteração	VP8	1,0 MG/ML + 5,0 MG/ML + 6.000 UI/ML SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
								VPS7	
15/12/2022	5056224/22-7	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/11/2022	4945915/22-5	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	17/11/2022	- Dizeres legais	VP9	1,0 MG/ML + 5,0 MG/ML + 6.000 UI/ML SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
								VPS8	
08/05/2025	0624855/25-2	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/05/2025	0624855/25-2	MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/05/2025	- Apresentação - Composição - Para que este medicamento é indicado? - Como este medicamento funciona? - Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Como devo usar este medicamento?	VP9	1,0 MG/G + 5,0 MG/G + 6.000 UI/G POM OFT CT BG AL X 3,5 G

							- O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? - Dizeres legais		
							- Apresentação - Composição - Indicações - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Contraindicações - Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Cuidados de armazenamento do medicamento - Posologia e modo de usar - Reações adversas - Superdose - Dizeres legais	VPS10	
							- Apresentação - Composição - Para que este medicamento é indicado? - Como este medicamento funciona? - Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP10	1,0 MG/ML + 5,0 MG/ML + 6.000 UI/ML SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML

							- Como devo usar este medicamento? - O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? - Dizeres legais		
							- Apresentação - Composição - Indicações - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Contraindicações - Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Cuidados de armazenamento do medicamento - Posologia e modo de usar - Reações adversas - Superdose - Dizeres legais	VPS9	
24/09/2025	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/09/2025	NA	MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/09/2025	- O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP10	1,0 MG/G + 5,0 MG/G + 6.000 UI/G POM OFT CT BG AL X 3,5 G
							- Advertências e precauções	VPS11	
							- O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP11	1,0 MG/ML + 5,0 MG/ML + 6.000 UI/ML SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
							- Advertências e precauções	VPS10	