Ciloxan®

(cloridrato de ciprofloxacino)

Novartis Biociências SA

Solução Oftálmica

3.5 mg/mL

Bula Profissional

CILOXAN®
cloridrato de ciprofloxacino

APRESENTAÇÃO
CILOXAN® 3,5 mg/mL - embalagem contendo 1 frasco com 5mL de solução oftálmica.

VIA OFTÁLMICA
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada mL (31 gotas) de CILOXAN® contém: 3,5 mg de cloridrato de ciprofloxacino monoidratado (equivalente a 3 mg de ciprofloxacino base), ou seja, 1 gota contém 0,11 mg de cloridrato de ciprofloxacino (equivalente a 0,10 mg de ciprofloxacino base).
Excipientes: acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético, manitol, edetato dissódico di-hidratado, cloreto de benzalcônio, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
CILOXAN® é indicado para infecções oculares causadas por micro-organismos susceptíveis. Úlceras de córnea por *Pseudomonas aeruginosa, Serratia arcescens, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus* (Grupo Viridans). Conjuntivites por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Streptococcus pneumoniae*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Foi realizado um estudo randomizado, de grupos paralelos, duplo-cego e multicêntrico conduzido em 324 pacientes. Os pacientes foram randomizados em 2 grupos de tratamento: 160 para ciprofloxacino e 164 para tobramicina-cefazolina fortificada. A monoterapia com solução oftálmica de ciprofloxacino 0,3% foi clinicamente e estatisticamente equivalente à terapia padrão (tobramicina-cefazolina fortificada) para o tratamento de úlceras bacterianas da córnea e produziu significativamente menos desconforto.[1]
Foram realizados dois estudos multicêntricos, prospectivos, duplo-cegos e randomizados. No primeiro estudo, a eficácia do ciprofloxacino foi comparada com placebo (veículo do ciprofloxacino). No segundo estudo o ciprofloxacino foi comparado com a tobramicina. Os resultados mostraram que no primeiro estudo o ciprofloxacino foi significativamente mais eficaz do que o placebo ($p < 0,001$). No segundo estudo, o ciprofloxacino e a tobramicina foram igualmente eficazes. O ciprofloxacino aplicado topicamente erradicou ou reduziu todas as espécies bacterianas isoladas, confirmando sua utilidade no tratamento das infecções oculares externas.[2] Em um outro estudo aberto, multicêntrico, prospectivo, Leibowitz HM. estudou a eficácia do ciprofloxacino no tratamento das ceratites bacterianas.[3] Os pacientes foram tratados com ciprofloxacino em comparação com outros antibióticos utilizados rotineiramente.
O tratamento com ciprofloxacino atingiu um índice de sucesso de 91,9% entre todos os pacientes tratados apenas com aplicação tópica de ciprofloxacino. Os resultados mostraram que os sintomas e sinais desapareceram ou melhoraram durante o tratamento com o ciprofloxacino, ou seja, o ciprofloxacino se mostrou igualmente eficaz na capacidade de erradicar as infecções bacterianas da córnea. O estudo conclui que o ciprofloxacino, tanto do ponto de vista clínico quanto microbiológico, é seguro e eficaz como monoterapia nas úlceras de córnea bacterianas.

Referências bibliográficas:
1. Hyndiuk RA et al. Comparison of ciprofloxacin ophthalmic solution 0.3% to fortified tobramycin-cefazolin in treating bacterial corneal ulcers. Ciprofloxacin Bacterial Keratitis Study Group. Ophthalmology. 1996 Nov;103(11):1854-62
2. Leibowitz HM. Antibacterial effectiveness of ciprofloxacin 0,3% ophthalmic solution in the treatment of bacterial conjunctivitis. A J Ophthalmol. 1991, 112:29S-33S.
3. Leibowitz HM. Clinical evaluation of ciprofloxacin 0,3% ophthalmic solution for treatment of bacterial keratitis. A J Ophthalmol. 1991, 112:34S-47S.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Grupo farmacoterapêutico: anti-infecciosos; Outros anti-infecciosos.
Código ATC: S01AX13

Mecanismo de ação

CILOXAN® contém a fluoroquinolona ciprofloxacino. A atividade bactericida e inibitória do ciprofloxacino envolve a inibição da sub-unidade α da enzima bacteriana, DNA girase (topoisomerase II) envolvida no super-enrolamento de DNA mediado por girase e na síntese de DNA. Esse processo acaba resultando na morte celular. Ao atingir a DNA girase, o ciprofloxacino interrompe o crescimento e a divisão das células bacterianas, estabilizando o complexo DNA-enzima, o que resulta temporariamente em bacteriostase. Subsequentemente, as bactérias tentam, mas são incapazes de reparar a lesão do DNA. As extremidades do DNA do complexo ciprofloxacino-girase-DNA são eventualmente liberadas criando quebras letais de DNA de fita dupla. Portanto, o ciprofloxacino é bactericida e bacteriostático. A atividade bactericida do ciprofloxacino e de outras fluoroquinolonas é dependente da concentração. Maiores "taxas de morte" são alcançadas em picos de concentração. O ciprofloxacino é ativo contra uma variedade de bactérias aeróbicas Gram-positivas e Gram-negativas, enquanto as bactérias anaeróbicas são menos suscetíveis.

Mecanismo de resistência
A resistência *in vitro* ao agente antibacteriano ciprofloxacino pode ser adquirida através de um processo gradual por mutação no local alvo tanto na DNA girase quanto na topoisomerase IV. O grau de resistência cruzada entre ciprofloxacino e outras fluoroquinolonas resultante é variável. Mutações únicas podem não resultar em resistência clínica, mas mutações múltiplas geralmente resultam em resistência clínica a muitas ou todas as substâncias ativas dentro da classe.
A impermeabilidade e/ou a substância ativa dos mecanismos de resistência da bomba de efluxo podem ter um efeito variável na suscetibilidade às fluoroquinolonas, que depende das propriedades físico-químicas das várias substâncias ativas dentro da classe e da afinidade dos sistemas de transporte para cada substância ativa. Todos os mecanismos de resistência *in vitro* são comumente observados em isolados clínicos. Mecanismos de resistência que inativam outros antibióticos, como barreiras de permeação (comuns em *Pseudomonas aeruginosa*) e mecanismos de efluxo, podem afetar a suscetibilidade ao ciprofloxacino. Foi relatada resistência mediada por plasmídeos codificada por genes qnr.
Fluoroquinolonas, incluindo ciprofloxacino, diferem na estrutura química e modo de ação dos aminoglicosídeos, antibióticos β-lactâmicos, macrolídeos, tetraciclinas, sulfonamidas, trimetoprima e cloranfenicol. Portanto, organismos resistentes a esses medicamentos podem ser suscetíveis ao ciprofloxacino.

Pontos de interrupção
Atualmente, os pontos de interrupção da concentração inibitória mínima (CIM), conforme estabelecido pelo Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST), levam em consideração as concentrações de medicamentos alcançáveis sistemicamente após a administração oral ou intravenosa do antibiótico. Esses pontos de interrupção Suscetível/Resistente (S/R em mg/L) são usados na prática laboratorial clínica diária para prever a eficácia clínica. No entanto, quando o ciprofloxacino é utilizado por administração tópica como na administração ótica ou oftálmica, concentrações mais elevadas podem ser alcançadas, e a atividade do fármaco influenciada pelas características físico-químicas neste local de administração. Não existem dados farmacológicos correlacionados com o resultado clínico para ciprofloxacino administrado como agente tópico. Como resultado, o EUCAST sugere os seguintes valores de corte epidemiológicos (ECOFF mg/L) derivados das curvas de distribuição de CIM para indicar suscetibilidade ao ciprofloxacino tópico.

Valores ECOFF recomendados pela EUCAST para ciprofloxacino

Micro-organismos	**ECOFF (mg/L)**
Staphylococcus species	1 mg/L
Streptococcus pneumoniae	2 mg/L
Haemophilus influenzae	0,06 mg/L
Moraxella catarrhalis	0,12 mg/L
Pseudomonas aeruginosa	0,5 mg/L

Embora os pontos de interrupção de antibióticos do EUCAST não sejam considerados aplicáveis para correlação com antibióticos aplicados topicamente, os seguintes pontos de interrupção do EUCAST para ciprofloxacino são consistentes para uso geral.

Pontos de interrupção do EUCAST S/R para ciprofloxacino

Micro-organismos	**Suscetível (S)**	**Resistente (R)**
Staphylococcus species	S ≤ 1 mg/L	R >1 mg/L
Streptococcus pneumoniae	S ≤ 0.12 mg/L	R > 2 mg/L
Haemophilus influenzae	S ≤ 0.5 mg/L	R > 0.5 mg/L
Moraxella catarrhalis	S ≤ 0.5 mg/L	R > 0.5 mg/L

Pseudomonas aeruginosa	S ≤ 0.5 mg/L	R > 1 mg/L
Não relacionado à espécie	S ≤ 0.5 mg/L	R > 1 mg/L

Eficácia clínica contra patógenos específicos
A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para espécies selecionadas e informações locais sobre resistência são desejáveis, particularmente no tratamento de infecções graves. Conforme necessário, deve-se procurar aconselhamento especializado quando a prevalência local de resistência for tal que a utilidade do agente em pelo menos alguns tipos de infecções seja questionável. Segue abaixo lista de espécies bacterianas recuperadas de infecções oculares externas.

Espécies normalmente suscetíveis
Micro-organismos Aeróbicos Gram-positivo:
• *Corynebacterium accolens*
• *Corynebacterium auris*
• *Corynebacterium propinquum*
• *Corynebacterium psudodiphtheriticum*
• *Corynebacterium striatum*
• *Staphylococcus aureus* (suscetível à meticilina - MSSA)
• *Staphylococcus capitis*
• *Staphylococcus epidermidis* (suscetível à meticilina - MSSE)
• *Staphylococcus hominis*
• *Staphylococcus saprophyticus*
• *Staphylococcus warneri*
• *Streptococcus pneumoniae*
• *Streptococcus viridans Group*
Micro-organismos Aeróbicos Gram-negativo:
• *Acinetobacter species*
• *Haemophilus influenzae*
• *Moraxella catarrhalis*
• *Pseudomonas aeruginosa*
• *Serratia marcescens*

Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema
Micro-organismos Aeróbicos Gram-positivo:
• *Staphylococcus aureus* (resistente à meticilina - MRSA)
• *Staphylococcus epidermidis* (resistente à meticilina - MRSE)
• *Staphylococcus lugdunensis*

Organismos inerentemente resistantes
Micro-organismos Aeróbicos Gram-positivo:
• *Corynebacterium jeikium*
Micro-organismos Aeróbicos Gram-negativo:
• *Pseudomonas cepacia*
• *Stenotrophomonas maltophilia*

Outros micro-organismos:
• *Anaerobes*

Farmacocinética (PK)
Absorção
CILOXAN® é rapidamente absorvido no olho após administração oftálmica. Os níveis sistêmicos em humanos foram baixos após administração oftálmica. Os níveis plasmáticos de ciprofloxacino em indivíduos humanos após 2 gotas de solução de ciprofloxacino a 0,3% a cada 2 horas por dois dias e depois a cada quatro horas por 5 dias variaram de não quantificáveis (<1 ng/mL) a 4,7 ng/mL. O pico médio do nível plasmático de ciprofloxacino obtido neste estudo é aproximadamente 450 vezes menor do que o observado após uma dose oral única de 250 mg de ciprofloxacino.

Distribuição

As propriedades farmacocinéticas sistêmicas do ciprofloxacino foram bem estudadas. O ciprofloxacino distribui-se amplamente pelos tecidos do corpo. O volume aparente de distribuição no estado de equilíbrio é 1,7 a 5,0 L/kg. A ligação às proteínas séricas é 20-40%.

Biotransformação/Metabolismo
A biotransformação do ciprofloxacino leva a quatro metabólitos: desetileno ciprofloxacino, sulfonil ciprofloxacino, oxociprofloxacino e N-acetilciprofloxacino, porém as concentrações séricas desses metabólitos são inferiores a 10% do ciprofloxacino inalterado. Tanto o ciprofloxacino quanto seus quatro metabólitos primários são excretados na urina e nas fezes. A depuração renal é responsável por aproximadamente dois terços da depuração sérica total, com as vias biliares e fecais representando as porcentagens restantes.

Eliminação
O ciprofloxacino é eliminado pelos rins por secreção tubular ativa (60% após administração intravenosa), por metabolismo e por via trans-intestinal. Após uma dose de 100 mg de ciprofloxacino administrado em bolus intravenoso, os níveis de ciprofloxacino foram medidos no soro, no líquido da vesícula e na urina. A meia-vida sérica terminal média foi 4 horas. A recuperação urinária de 48 horas do ciprofloxacino foi de cerca de 80%.

Linearidade/não linearidade
O aumento das concentrações séricas de pico e os valores da área total sob a curva de concentração sérica foram proporcionais ao aumento das doses orais de 100 mg a 1000 mg.

Insuficiência renal
Em pacientes com insuficiência da função renal, a meia-vida de eliminação do ciprofloxacino é apenas moderadamente aumentada devido às vias de eliminação extrarrenais.

Insuficiência hepática
Em pacientes com função hepática gravemente reduzida, a meia-vida de eliminação é apenas ligeiramente mais longa.

Dados de segurança não clínicos
Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogênico. A toxicidade de desenvolvimento não clínica foi observada apenas em exposições consideradas suficientemente superiores à exposição humana máxima, indicando pouca relevância para o uso clínico.

4. CONTRAINDICAÇÕES
CILOXAN® está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo, a outras quinolonas ou a qualquer um dos excipientes da fórmula.

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 micro-organismos sensíveis a este medicamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
• Em pacientes recebendo terapia sistêmica com quinolonas, foram relatadas reações de hipersensibilidade (anafiláticas) sérias e ocasionalmente fatais, algumas após a primeira dose. Algumas reações foram acompanhadas de colapso cardiovascular, perda de consciência, formigamento, edema faríngeo ou facial, dispneia, urticária e prurido. CILOXAN® deve ser descontinuado ao primeiro sinal de rash cutâneo ou qualquer outra reação de hipersensibilidade.
• As reações de hipersensibilidade graves agudas ao CILOXAN® podem necessitar de tratamento de emergência imediato. Deve-se administrar oxigênio e ventilação das vias aéreas quando indicado clinicamente.
• Como acontece com outras preparações antibacterianas, o uso prolongado pode resultar no crescimento excessivo de bactérias e fungos não sensíveis. Se ocorrer uma superinfecção, uma terapêutica apropriada deverá ser iniciada.
• Pode ocorrer inflamação e ruptura de tendão com a terapia sistêmica de fluoroquinolona incluindo ciprofloxacino, particularmente em pacientes idosos e naqueles tratados concomitantemente com corticosteroides. Portanto, o tratamento com CILOXAN® deve ser descontinuado ao primeiro sinal de inflamação do tendão.
• Em pacientes com úlcera de córnea e administração frequente de CILOXAN®, foram observados precipitados tópicos brancos nos olhos (resíduo de medicamentos) que se resolveu após a aplicação continuada de CILOXAN®. O precipitado não impede a continuação da aplicação de CILOXAN®, nem interfere com a resposta terapêutica antibacteriana.
• O uso de lentes de contato não é recomendado durante o tratamento de uma infecção ocular. .

Populações especiais
Insuficiência renal e hepática
Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)
CILOXAN® pode ser usado em pacientes pediátricos na mesma dose que em adultos.
A experiência clínica em crianças menores de um ano de idade, particularmente em recém-nascidos, é muito limitada.

Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)
Não é necessário ajuste do regime posológico em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos.

Excipiente especial
CILOXAN® contém cloreto de benzalcônio que pode causar irritação nos olhos e pode possivelmente descolorir lentes de contato gelatinosas. As lentes de contato devem ser removidas antes da administração das gotas oftálmicas e reinseridas pelo menos 15 minutos depois.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas
Turvação transitória da visão ou outros distúrbios visuais podem afetar a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Se a visão turvar após a administração, o paciente deve esperar até que a visão normalize antes de dirigir ou operar máquinas.

GRAVIDEZ, LACTAÇÃO E FERTILIDADE

Gravidez
Não existem estudos adequados e bem controlados com CILOXAN® em mulheres grávidas para informar um risco associado ao produto.
Estudos em animais com CILOXAN® não indicam efeitos nocivos diretos em relação à toxicidade reprodutiva. O ciprofloxacino não foi teratogênico em camundongos e ratos.
CILOXAN® deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial superar o risco potencial para o feto.
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
Não se sabe se o ciprofloxacino é excretado no leite humano após administração oftálmica. O ciprofloxacino administrado sistemicamente foi encontrado no leite humano. Não é provável que após o uso oftálmico do produto, quantidade de ciprofloxacino seja detectável no leite humano ou seja capaz de produzir efeitos clínicos no lactente. Contudo, o risco para crianças amamentadas não pode ser excluído. Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapia, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia 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.

Fertilidade
Não existem dados sobre os efeitos da administração oftálmica de CILOXAN® na fertilidade humana. A administração oral em animais não indicou efeito prejudicial direto na fertilidade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Dada a baixa concentração sistêmica de ciprofloxacino após administração oftálmica do produto, as interações medicamentosas são improváveis de ocorrer.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
CILOXAN® deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC) e ao abrigo da luz. 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 o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Após aberto válido por 28 dias.
CILOXAN® é uma solução oftálmica estéril clara, incolor a amarelo pálido.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Dose usual para tratamento de **úlcera de córnea:**
Ao iniciar o tratamento: 2 gotas no olho(s) afetado(s) a cada 15 minutos durante as primeiras 6 horas. No restante do dia, instilar 2 gotas no olho(s) afetado(s) a cada 30 minutos.
No segundo dia: 2 gotas no olho(s) afetado(s) a cada 1 hora.
Do terceiro ao décimo quarto dia: 2 gotas no olho(s) afetado(s) a cada 4 horas.
Se o paciente precisar ser tratado por mais de 14 dias, o regime de dosagem fica a critério do médico. Recomenda-se duração máxima de 21 dias de tratamento.

Dose usual para tratamento de **conjuntivite bacteriana:**
A dose usual é de uma ou duas gotas no(s) olho(s) afetado(s) quatro vezes ao dia. Em infecções severas, a dosagem para os dois primeiros dias deve ser de 1 ou 2 gotas a cada 2 horas durante o dia. Recomenda-se duração máxima de 21 dias de tratamento.

Modo de usar

• Apenas para uso ocular.
• Para evitar contaminação, a ponta do conta-gotas não deve tocar em nenhuma superfície e também não deve entrar em contato com os olhos, pois isso pode causar lesões nos olhos.
• Recomenda-se a oclusão nasolacrimal ou o fechamento suave da(s) pálpebra(s) após a administração. Isto pode reduzir a absorção sistêmica de medicamentos administrados por via ocular e resultar em diminuição das reações adversas sistêmicas.
• Os pacientes devem remover as lentes de contato antes da aplicação e esperar pelo menos 15 minutos antes da reinserção.
• Se estiver sendo usado mais de um medicamento oftálmico tópico, os medicamentos devem ser administrados com pelo menos 5 minutos de intervalo. Pomadas oftálmicas devem ser administradas por último.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas em ensaios clínicos são listadas por classe de sistemas de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes em primeiro lugar. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas ao medicamento são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum (≥1/10); comum (≥1/100 a <1/10); incomum (≥1/1.000 a <1/100); rara (≥ 1/10.000 a <1/1.000); muito rara (<1/10.000).

Frequência de reações adversas em ensaios clínicos

Classe de sistema de órgão	**Categoria de frequência - Reações adversas**
Distúrbios do sistema imunológico	Raro: hipersensibilidade
Distúrbios do sistema nervoso	Incomum: dor de cabeça Raro: tontura
Distúrbios nos olhos	Comum: depósitos na córnea, hiperemia, desconforto ocular Incomum: ceratopatia, ceratite puntata, infiltrados corneanos, fotofobia, diminuição da acuidade visual, edema da pálpebra, visão turva, dor ocular, inchaço ocular, prurido ocular, esfoliação palpebral, edema conjuntival, eritema das pálpebras, olho seco, lacrimejamento aumentado, secreção ocular, crostas na margem da pálpebra Raro: toxicidade ocular, ceratite, defeito do epitélio da córnea, hipoestesia ocular, diplopia, conjuntivite, hordéolo, astenopia, irritação ocular, inflamação ocular
Distúrbios do ouvido e labirinto	Raro: dor de ouvido
Distúrbios respiratório, torácico e mediastinal	Raro: hipersecreção sinusal paranasal, rinite
Distúrbios gastrintestinais	Comum: disgeusia Incomum: náusea Raro: diarreia, dor abdominal
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Raro: dermatite

Reações adversas a medicamentos de relatos espontâneos e casos da literatura (frequência desconhecida)
As seguintes reações adversas ao medicamento foram derivadas da experiência pós-comercialização com CILOXAN® através de relatos de casos espontâneos e casos da literatura. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança sua frequência, que é, portanto, categorizada como desconhecida. As reações adversas estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos no MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as RAMs são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Reações adversas a medicamentos de relatos espontâneos e literatura (frequência desconhecida)

Classe de sistema de órgão	Reação adversa
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Distúrbios no tendão

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

10. SUPERDOSE
Devido às características desta preparação, nenhum efeito tóxico é esperado com uma superdose oftálmica 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: 1.0068.1093

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

Registrado por:
Novartis Biociências S.A.
Av. das Nações Unidas, 14261- 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.

SIC
SERVIÇO DE INFORMAÇÕES AO CLIENTE
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com

VPS9CDS v2.0 03.03.22

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 04/11/2026.

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° do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
29/08/2014	0721282/14-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	29/08/2014	0721282/14-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	29/08/2014	- Dizeres Legais	VP	3 MG/G POM OFT CT BG AL X 3,5 G
							- Dizeres Legais	VPS	
29/08/2014	0721240/14-2	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	29/08/2014	0721240/14-2	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	29/08/2014	- Dizeres Legais	VP	3 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML 3 MG/G POM OFT CT BG AL X 3,5 G
							- Dizeres Legais	VPS	
10/06/2015	0511281/15-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	10/06/2015	0511281/15-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	10/06/2015	- Todos	VP2	3 MG/G POM OFT CT BG AL X 3,5 G 3 MG/G POM OFT CT BG AL X 3,5 G
							- Todos	VPS	
28/07/2015	0667065/15-2	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	28/07/2015	0667065/15-2	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	28/07/2015	- Apresentação	VP	3 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML 3 MG/G POM OFT CT BG AL X 3,5 G
							- Apresentação	VPS	
21/08/2015	0746507/15-6	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	21/08/2015	0746507/15-6	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	21/08/2015	-Todos	VP	3 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML 3 MG/G POM OFT CT BG AL X 3,5 G
							-Todos	VPS	
23/10/17	2135506/17-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	23/10/17	2135506/17-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	23/10/17	-Dizeres Legais	VP2	3 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
							-Dizeres Legais	VPS2	

28/05/18	0427844/18-5	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	28/05/18	0427844/18-5	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	28/05/18	- Apresentação - Composição -Dizeres Legais	VP3	3 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
							- Apresentação - Composição -Dizeres Legais	VPS3	
11/06/18	0463216/18-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	11/06/18	0463216/18-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	11/06/18	- Quais os males que este Medicamento pode me causar?	VP4	3 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
							NA	VPS3	
18/11/19	3173453/19-7	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	18/11/19	3173453/19-7	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	18/11/19	-Logomarca -Dizeres Legais	VP5	3 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
							-Logomarca - Site VigiMed -Dizeres Legais	VPS4	
23/11/20	4126162/20-3	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/11/20	4126162/20-3	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/11/20	- Dizeres Legais	VP6	3 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
							- Reações adversas - Dizeres Legais	VPS5	
16/12/22	5065062/22-6	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/11/22	4945898/22-1	MEDICAMENTO NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	17/11/22	- Dizeres Legais	VP7 VPS6	3 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML

05/05/25	0602439/25-6	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/05/25	0602439/25-6	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/05/25	- Todos	VP8 VPS7	3,5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
15/09/25	1218656/25-5	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/09/25	1218656/25-5	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/09/25	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Advertências e precauções	VP9 VPS8	3,5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
13/11/2026	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/09/2026	1005639/26-4	70798 - AFE – Alteração – Medicamentos e/ou Insumos Farmacêuticos – Endereço Matriz	04/11/2026	-Dizeres legais -Dizeres legais	VP10 VPS9	3,5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML