

GARDENAL[®]
(fenobarbital)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Comprimido

50mg e 100mg

GARDENAL®
fenobarbital

APRESENTAÇÕES

Comprimidos 50 mg: embalagem com 20.
Comprimidos 100 mg: embalagem com 20.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

GARDENAL 50 mg:

Cada comprimido contém 50 mg de fenobarbital.

Excipientes: amido de milho, lactose monoidratada, povidona K30 e estearato de magnésio.

GARDENAL 100 mg:

Cada comprimido contém 100 mg de fenobarbital.

Excipientes: amido de milho, carbonato de cálcio, estearato de magnésio e dextrina.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

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

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

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

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

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

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

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

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

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

ADVERTÊNCIAS

- Crianças do sexo feminino, mulheres e crianças do sexo feminino com potencial para engravidar e mulheres grávidas: Gardenal é contraindicado em mulheres grávidas e em mulheres e crianças do sexo feminino com potencial para engravidar (vide “Contraindicações” e “Gravidez e Lactação”). Gardenal não deve ser usado em crianças do sexo feminino até a menarca (primeira menstruação), a menos que outros tratamentos sejam ineficazes ou não tolerados. O prescritor deve garantir que os pais/ cuidadores de crianças do sexo feminino recebam informações de que, aos primeiros sinais de puberdade (antes da menarca), nas crianças do sexo feminino o medicamento antiepiléptico deve ser substituído devido aos riscos de malformações congênicas, distúrbios do desenvolvimento neurológico e restrição de crescimento intrauterino do

feto em caso de gravidez. O especialista prescritor deve reavaliar a necessidade da terapia com Gardenal anualmente e deve alterar para um tratamento alternativo nas crianças do sexo feminino antes da menarca.

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

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

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

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

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

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

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

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

- Os sintomas de AGEP podem incluir uma erupção cutânea vermelha, escamosa generalizada com colisões a pele, [incluindo dobras cutâneas, tórax, abdome, (incluindo estômago), costas e braços] e bolhas acompanhadas de febre. Se você tiver reações cutâneas graves ou qualquer das reações listadas acima, interrompa o tratamento imediatamente e contate o seu médico ou profissional de saúde.

PRECAUÇÕES

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

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

- O consumo de bebidas alcoólicas é fortemente desaconselhado durante o tratamento com fenobarbital (devido à

potencialização recíproca dos efeitos de ambos sobre o SNC). Deve-se evitar a ingestão de qualquer quantidade de álcool. Consulte o seu médico quanto à utilização de medicamentos que contenham álcool como excipiente.

Gravidez e amamentação

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

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

Conselho importante para mulheres e crianças:

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

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

Fale com o seu médico imediatamente se estiver grávida. O fenobarbital apresenta riscos se for tomado durante a gravidez.

Os riscos do fenobarbital quando tomado durante a gravidez:

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

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

Risco associado com convulsões:

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

Riscos associados ao fenobarbital:

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

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

Malformação congênitas:

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

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

Distúrbios do Neurodesenvolvimento:

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

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

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

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

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

Considerando os dados acima:

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

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

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

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

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

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

Recém-Nascidos

Os fármacos antiepiléticos, principalmente o fenobarbital, podem causar:

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

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

Amamentação

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

Populações especiais

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

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

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

Alterações na capacidade de dirigir e operar máquinas

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

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

Atenção diabéticos: GARDENAL 100 mg contém açúcar (6,7 mg de dextrina).

GARDENAL 50mg: este medicamento contém LACTOSE.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacodinâmicas:

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

Efeito de GARDENAL sobre outros medicamentos:

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

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

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

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

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

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

Associações que devem ser levadas em consideração:

- estrógenos e progestágenos (utilizados como contraceptivos hormonais) (vide “Gravidez e amamentação”);
- ritonavir, simeprevir, dolutegravir
- medicamentos anticancerígenos
- anti-epiléticos (lomotrigina)
- alprenolol, metoprolol e propranolol (betabloqueadores)
- carbamazepina
- procarbazina
- amitriptilina/amitriptilinoxido
- antitrombóticos, como apixabana, ticagrelor

Efeito de outros medicamentos sobre GARDENAL:

- folatos

Outras interações com GARDENAL:

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

- ácido valpróico
- felbamato
- progabida
- fenitoína
- cenobamato

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

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

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

GARDENAL deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz e umidade.

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

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

Características físicas e organolépticas:

Comprimido 100mg: comprimido redondo, biconvexo, monossectado, de coloração branca.

Comprimido 50 mg: comprimido redondo, biconvexo, liso de coloração branca.

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

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

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

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

Populações especiais

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

Pacientes idosos

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

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

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático

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

Distúrbios Psiquiátricos

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

Distúrbios no Sistema Nervoso

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

Distúrbios Gastrointestinais

- Comum: náusea, vômito.

Distúrbios Hepatobiliares

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

Distúrbios na Pele e Tecido Subcutâneo

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

Distúrbios do Sistema Musculoesquelético e Conjuntivo

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

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

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

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

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

Manutenção

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

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

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

MS 1.8326.0323
Farm. Resp.: Ricardo Jonsson
CRF-SP nº 40.796

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ 10.588.595/0010-92
Indústria Brasileira
® Marca Registrada

IB170222



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 31/03/2022.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|----------------|---|--|----------------|---|-------------------|--|------------------|---|
| Data do expediente | No. expediente | Assunto | Data do expediente | No. expediente | Assunto | Data da aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 17/10/2013 | 0877224/13-0 | Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 17/10/2013 | 0877224/13-0 | inclusão inicial de texto de bula – rdc 60/12 | 17/10/2013 | 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?/ 5. Advertências e Precauções 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?/ 9. Reações adversas | VP/VPS | 50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 |
| 17/03/2014 | 0192006/14-5 | Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 17/03/2014 | 0192006/14-5 | Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 17/03/2014 | Composição Dizeres Legais | VP/VPS | 50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 |
| 30/01/2015 | 0087563/15-5 | Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 30/01/2015 | 0087563/15-5 | Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 30/01/2015 | 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ADVERTÊNCIAS / 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE | VP/VPS | 50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|--|------------|--------------|---|------------|---|--------|---|
| | | | | | | | MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? / 9. REAÇÕES ADVERSAS | | |
| 03/07/2015 | 0590532/15-0 | Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 03/07/2015 | 0590532/15-0 | Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 03/07/2015 | 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ADVERTÊNCIAS / 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? / 9. REAÇÕES ADVERSAS | VP/VPS | 50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 |
| 07/08/2017 | 1650885/17-8 | 10451 - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 07/08/2017 | 1650885/17-8 | 10451 - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 07/08/2017 | VP 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE | VP/VPS | 50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|---|------------|--------------|---|------------|---|--------|---|
| | | | | | | | MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? VPS 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE | | |
| 29/01/2018 | 0071051/18-2 | 10451 - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 29/01/2018 | 0071051/18-2 | 10451 - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 29/01/2018 | VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS | VP/VPS | 50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 |
| 19/08/2019 | 2009656/19-9 | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - | 19/08/2019 | 2009656/19-9 | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - | 19/08/2019 | VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE | VP/VPS | 50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|--|------------|--------------|--|------------|---|--------|-----------------------------------|
| | | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | | | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | | USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS | | 100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 |
| 20/09/2019 | 2218682/19-4 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 29/03/2019 | 0291720/19-3 | 1440 – MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de transferência de titularidade de registro (incorporação de empresa) | 03/06/2019 | DIZERES LEGAIS | VP/VPS | 50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 |
| | | | 09/09/2019 | 2132882/19-0 | 11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento | 09/09/2019 | | | 100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|--|------------|--------------|--|------------|--|--------|---|
| 10/10/2019 | 2425187/19-9 | 10451 – MEDICAME NTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS | VP/VPS | 50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 |
| 04/12/2020 | 4291628/20-3 | 10451 – MEDICAME NTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 04/12/2020 | 4291628/20-3 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 04/12/2020 | VP/VPS DIZERES LEGAIS VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS | VP/VPS | 50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|--|------------|--------------|--|------------|---|--------|--|
| 09/08/2021 | 3110467/21-6 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 09/08/2021 | 3110467/21-6 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 09/08/2021 | <p>VP</p> <p>3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>VPS</p> <p>3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</p> <p>4. CONTRAINDICAÇÕES</p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</p> | VP/VPS | <p>50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20</p> <p>100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20</p> |
| 04/11/2021 | 4359718/21-7 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 04/11/2021 | 4359718/21-7 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 04/11/2021 | <p>VP</p> <p>3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>4. O QUE DEVO FAZER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>6. COMO DEVO</p> | VP/VPS | <p>50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20</p> <p>100 MG COM CT BL AL PLAS INC X</p> |

| | | | | | | | | | |
|---|---|--|---|---|--|---|--|--------|--|
| | | | | | | | USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 4. CONTRAINDICAÇ ÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOS AS | | |
| - | - | 10451 – MEDICAME NTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | - | - | 10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | - | VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOS AS | VP/VPS | 50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 100 MG COM CT BL AL PLAS INC X |

GARDENAL[®]
(fenobarbital)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Solução oral

40mg/mL

GARDENAL® pediátrico
fenobarbital

APRESENTAÇÃO

Solução oral (gotas) 40 mg/mL: frasco com 20 mL.

USO ORAL.

USO PEDIÁTRICO.

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém 40 mg de fenobarbital.

Excipientes: glicerol, álcool etílico 96°GL, corante nova coccina, sacarina sódica di-hidratada, hidróxido de sódio, propilenoglicol, essência de framboesa e água purificada.

Cada 1 mL de GARDENAL pediátrico equivale a 40 gotas e 1 gota equivale a 1 mg.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

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

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

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

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

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

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

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

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

ADVERTÊNCIAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Os sintomas de AGEP podem incluir uma erupção cutânea vermelha, escamosa generalizada com colisões a pele, [incluindo dobras cutâneas, tórax, abdome, (incluindo estômago), costas e braços] e bolhas acompanhadas de febre. Se você tiver reações cutâneas graves ou qualquer das reações listadas acima, interrompa o tratamento imediatamente e contate o seu médico ou profissional de saúde.

PRECAUÇÕES

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

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

- O consumo de bebidas alcoólicas é fortemente desaconselhado durante o tratamento com fenobarbital (devido à potencialização recíproca dos efeitos de ambos sobre o SNC). Deve-se evitar a ingestão de qualquer quantidade de álcool.

Consulte o seu médico quanto à utilização de medicamentos que contenham álcool como excipiente.

- Em crianças recebendo tratamento com fenobarbital a longo prazo, é necessária a associação de tratamento profilático para raquitismo (anormalidade na estrutura do osso): vitamina D₂ (1.200 a 2.000 UI/dia) ou 25 OH-vitamina D₃.

Gravidez e amamentação

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

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

Conselho importante para mulheres e crianças:

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

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

Fale com o seu médico imediatamente se estiver grávida. O fenobarbital apresenta riscos se for tomado durante a gravidez.

Os riscos do fenobarbital quando tomado durante a gravidez:

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

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

Risco associado com convulsões:

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

Riscos associados ao fenobarbital:

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

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

Malformação congênitas:

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

fenobarbital, sem outros anticonvulsivantes associados ao tratamento durante a gravidez tiveram malformações congênitas maiores. Este risco é maior que o de malformações maiores para a população em geral (aproximadamente 3%). O risco é dependente da dose, mas uma dose limite abaixo da qual não existe risco não pode ser estabelecida.

Distúrbios do Neurodesenvolvimento:

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

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

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

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

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

Considerando os dados acima:

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

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

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

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

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

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

Recém-Nascidos

Os fármacos antiepiléticos, principalmente o fenobarbital, podem causar:

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

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

Amamentação

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

Populações especiais

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

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

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

Alterações na capacidade de dirigir e operar máquinas

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacodinâmicas:

- álcool;
- antidepressivo imipramine;
- metadona;
- outros depressores do sistema nervoso central: derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição), benzodiazepínicos, outros ansiolíticos não benzodiazepínicos (carbamatos, captodiam, etifoxina), hipnóticos, antidepressores sedativos, neurolépticos, antagonistas do receptor histamínico H_1 sedativos, anti-hipertensivos centrais, baclofeno, talomida: pode ocorrer exacerbação dos efeitos depressores do SNC, com sérias consequências, especialmente sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas;
- metotrexato;
- derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição), benzodiazepínicos.

Efeito de GARDENAL sobre outros medicamentos:

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

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

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

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

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

- estrógenos e progestágenos (utilizados como contraceptivos hormonais): ocorre redução do efeito contraceptivo esperado. GARDENAL é contraindicado em mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil (vide “Contraindicações”).

Associações que devem ser levadas em consideração:

- estrógenos e progestágenos (utilizados como contraceptivos hormonais);
- ritonavir, simeprevir, dolutegravir;
- medicamentos anticancerígenos;
- anti-epiléticos (lamotrigina);
- alprenolol, metoprolol e propranolol (betabloqueadores);
- carbamazepina;
- procarbazina;
- amitriptilina/amitriptilinoxido;
- antitrombóticos (apixabana, ticagrelor).

Efeito de outros medicamentos sobre GARDENAL:

- folatos.

Outras interações com GARDENAL:

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

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

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

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

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

GARDENAL pediátrico deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

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

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

Características do medicamento: líquido límpido, de coloração rósea e odor de framboesa.

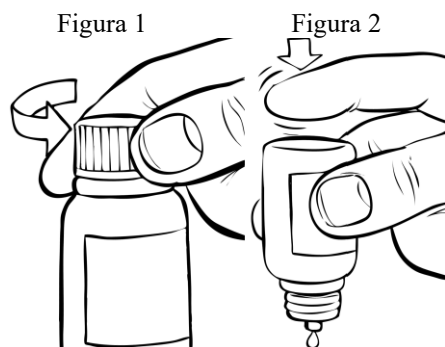
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

- 1- Coloque o produto na posição vertical com a tampa para o lado de cima, gire-a até romper o lacre (Figura 1);
- 2 - Vire o frasco com o conta-gotas para o lado de baixo e bata levemente com o dedo no fundo do frasco para iniciar o gotejamento (Figura 2).



Diluir as gotas em água.

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

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

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

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

Populações especiais

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

Pacientes idosos

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

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

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático

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

Distúrbios Psiquiátricos

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

Distúrbios no Sistema Nervoso

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

Distúrbios Gastrointestinais

- Comum: náusea, vômito.

Distúrbios Hepatobiliares

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

Distúrbios na Pele e Tecido Subcutâneo

- Comum: dermatite alérgica [particularmente “rash” máculo-papulares escarlatiniformes ou morbiliformes (áreas avermelhadas, puntiformes)];
- Desconhecida: erupção fixa. possíveis reações cutâneas graves incluindo casos extremamente raros necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson, e dermatite esfoliativa (descamação da pele com vermelhidão), reação alérgica como eosinofilia (aumento do número de um tipo de leucócito do sangue chamado eosinófilo) e sintomas sistêmicos e pustulose exantemática generalizada aguda.

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

Distúrbios do Sistema Musculoesquelético e Conjuntivo

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

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

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

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

Sinais e Sintomas

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

Manutenção

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

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

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

MS 1.8326.0323

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson

CRF-SP nº 40.796

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

IB170222



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 31/03/2022.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|----------------|---|--|----------------|---|-------------------|---|------------------|---|
| Data do expediente | No. expediente | Assunto | Data do expediente | No. expediente | Assunto | Data da aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 17/10/2013 | 0877224/13-0 | Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 17/10/2013 | 0877224/13-0 | Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 17/10/2013 | 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?/ 5. Advertências e Precauções 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?/ 9. Reações adversas | VP/VPS | 40 MG/ML SOL OR PED CT FR VD AMB GOT X 20 ML |
| 17/03/2014 | 0192006/14-5 | Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 17/03/2014 | 0192006/14-5 | Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 17/03/2014 | Dizeres Legais | VP/VPS | 40 MG/ML SOL OR PED CT FR VD AMB GOT X 20 ML |
| 30/01/2015 | 0087563/15-5 | Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 30/01/2015 | 0087563/15-5 | Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 30/01/2015 | 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ADVERTÊNCIAS / 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE | VP/VPS | 40 MG/ML SOL OR PED CT FR VD AMB GOT X 20 ML |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|---|------------|--------------|---|------------|---|--------|---|
| | | | | | | | MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? / 9. REAÇÕES ADVERSAS | | |
| 03/07/2015 | 0590532/15-0 | Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 03/07/2015 | 0590532/15-0 | Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 03/07/2015 | 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ADVERTÊNCIAS / 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? / 9. REAÇÕES ADVERSAS | VP/VPS | 40 MG/ML SOL OR PED CT FR VD AMB GOT X 20 ML |
| 07/08/2017 | 1650885/17-8 | 10451 - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 07/08/2017 | 1650885/17-8 | 10451 - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 07/08/2017 | VP 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA | VP/VPS | 40 MG/ML SOL OR PED CT FR VD AMB GOT X 20 ML |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|---|------------|--------------|---|------------|--|--------|---|
| | | | | | | | QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? VPS 3. CARACTERÍSTICA S FARMACOLÓGIC AS 4. CONTRAINDICAÇ ÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOS AS 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE | | |
| 29/01/2018 | 0071051/18-2 | 10451 - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 29/01/2018 | 0071051/18-2 | 10451 - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 29/01/2018 | VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E | VP/VPS | 40 MG/ML SOL OR PED CT FR VD AMB GOT X 20 ML |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|---|------------|--------------|--|------------|---|--------|---|
| | | | | | | | PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS | | |
| 19/08/2019 | 2009656/19-9 | 10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 19/08/2019 | 2009656/19-9 | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 19/08/2019 | VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS | VP/VPS | 40 MG/ML SOL OR PED CT FR VD AMB GOT X 20 ML |
| 20/09/2019 | 2218682/19-4 | 10451 – MEDICAMENT O NOVO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 29/03/2019 | 0291720/19-3 | 1440 – MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de transferência de titularidade de registro (incorporação de empresa) | 03/06/2019 | DIZERES LEGAIS | VP/VPS | 40 MG/ML SOL OR PED CT FR VD AMB GOT X 20 ML |
| | | | 09/09/2019 | 2132882/19-0 | 11005 - RDC 73/2016 - | 09/09/2019 | | | |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|---|------------|--------------|---|------------|---|--------|---|
| | | | | | NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento | | | | |
| 10/10/2019 | 2425187/19-9 | 10451 – MEDICAMENT O NOVO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS | VP/VPS | 40 MG/ML SOL OR PED CT FR VD AMB GOT X 20 ML |
| 04/12/2020 | 4291628/20-3 | 10451 – MEDICAMENT O NOVO - Notificação de alteração de texto de bula | 04/12/2020 | 4291628/20-3 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula – | 04/12/2020 | VP/VPS DIZERES LEGAIS VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS | VP/VPS | 40 MG/ML SOL OR PED CT FR VD AMB GOT X 20 ML |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|---|------------|--------------|--|------------|---|--------|---|
| | | – RDC 60/12 | | | RDC 60/12 | | | | |
| 09/08/2021 | 3110467/21-6 | 10451 – MEDICAMENT O NOVO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 09/08/2021 | 3110467/21-6 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 09/08/2021 | VP 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 3. CARACTERÍSTICA S FARMACOLÓGIC AS 4. CONTRAINDICAÇ ÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOS AS | VP/VPS | 40 MG/ML SOL OR PED CT FR VD AMB GOT X 20 ML |
| 04/11/2021 | 4359718/21-7 | 10451 – MEDICAMENT O NOVO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 04/11/2021 | 4359718/21-7 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 04/11/2021 | VP 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE | VP/VPS | 40 MG/ML SOL OR PED CT FR VD AMB GOT X 20 ML |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|--|--------|---|
| | | | | | | | MEDICAMENTO? VPS 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOS AS | | |
| - | - | 10451 – MEDICAMENT O NOVO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOS AS | VP/VPS | 40 MG/ML SOL OR PED CT FR VD AMB GOT X 20 ML |