



# **Hiospan<sup>®</sup> Composto**

**Solução injetável 4mg/mL + 500mg/mL**

---

**MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS  
SAÚDE**



**PROFISSIONAIS DE**

# **Hiospan<sup>®</sup> Composto**

**butilbrometo de escopolamina  
dipirona**

---

## **APRESENTAÇÃO**

**Solução injetável 4mg/mL + 500mg/mL**

Embalagem contendo 120 ampolas com 5mL.

**USO INTRAMUSCULAR E INTRAVENOSO**

**USO ADULTO**

## **COMPOSIÇÃO**

Cada mL da solução injetável contém:

butilbrometo de escopolamina (equivalente a 2,75mg de escopolamina).....4mg

dipirona monoidratada (equivalente a 443,02mg de dipirona).....500mg

Veículo q.s.p.....1mL

Excipientes: ácido clorídrico, água para injetáveis, bissulfito de sódio e edetato dissódico.

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

Hiospan® Composto é indicado para o tratamento sintomático de estados espástico-dolorosos e cólicas do trato gastrointestinal, das vias biliares, do trato geniturinário e do aparelho genital feminino (dismenorreia).

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A avaliação da eficácia analgésica de vários esquemas terapêuticos com duração de quatro dias, em pacientes com dor causada por espasmos (quadros dolorosos, mais ou menos contínuos, de gravidade intermediária provocada por espasmos da musculatura lisa do trato gastrointestinal, biliar ou renal), incluiu o uso oral de butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada e obteve os seguintes resultados: alívio da dor em 81,5% dos pacientes (total de 76) tratados com butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada, contra 9,3% no grupo placebo (total de 151).

#### **Referências Bibliográficas**

Gregório M, Damiani S, Gatta G Antalgic properties of proxazole. Double blind study in visceral algoplastic conditions Panmin Med 1969; 11: 436-440.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**Farmacodinâmica:** Hiospan® Composto é uma associação medicamentosa para uso injetável, composta de um antiespasmódico butilbrometo de escopolamina e um analgésico, dipirona. O butilbrometo de escopolamina exerce um efeito espasmolítico na musculatura lisa do trato gastrointestinal, das vias biliares e geniturinárias. Como um derivado de amônia quaternária o butilbrometo de escopolamina não atravessa o sistema nervoso central. Portanto não ocorrem efeitos colaterais sobre o sistema nervoso central. A ação anticolinérgica periférica resulta de uma ação bloqueadora ganglionar na parede visceral e de sua atividade antimuscarínica. A dipirona apresenta importantes propriedades analgésicas, antipiréticas, espasmolíticas e antiflogísticas.

#### **Farmacocinética**

**-butilbrometo de escopolamina**

**Absorção:** Após administração oral, o butilbrometo de escopolamina é apenas parcialmente absorvido. Os picos de concentração plasmática são atingidos cerca de 2 horas após administração oral. Devido ao metabolismo de primeira passagem, a biodisponibilidade absoluta após administração oral é de apenas 0,3-0,8%.

**Distribuição:** Após administração intravenosa, a substância é rapidamente depurada do plasma durante os primeiros 10 minutos, com uma meia-vida de 2-3 minutos. O volume de distribuição (Vss) é de 128L. Após administração oral e intravenosa, o butilbrometo de escopolamina se concentra nos tecidos do trato gastrointestinal, fígado e rins.

Apesar de níveis sanguíneos brevemente mensuráveis e extremamente baixos, o butilbrometo de escopolamina permanece disponível no local de ação por causa de sua alta afinidade pelos tecidos. A autorradiografia confirma que o butilbrometo de escopolamina não ultrapassa a barreira hematoencefálica. O butilbrometo de escopolamina tem baixa ligação às proteínas plasmáticas.

**Metabolismo e eliminação:** A depuração total média após administração intravenosa é de cerca de 1,2L/min, cerca de metade dela por via renal. A meia-vida terminal de eliminação é de cerca de 5 horas.

#### **-dipirona**

**Absorção:** Após administração oral a dipirona é rápida e quase completamente absorvida pelo trato gastrointestinal. No suco gástrico ela é hidrolisada em seu principal metabólito, 4-metilaminoantipirina (4-MAA), que é prontamente absorvido. Os níveis plasmáticos máximos de 4-MAA após administração oral são obtidos dentro de 1 a 2 horas. A ingestão concomitante de alimentos não tem efeito relevante na farmacocinética da dipirona.

**Distribuição:** Nenhum dos metabólitos é extensivamente ligado a proteínas plasmáticas. A ligação às proteínas plasmáticas de 4-MAA é de 58%. A dipirona pode cruzar a barreira placentária. Os metabólitos são excretados no leite materno de lactantes.

**Metabolismo:** O principal metabólito da dipirona, 4-MAA, é ainda metabolizado no fígado por oxidação e demetilação que são seguidas por acetilação para 4-formilaminoantipirina (4-FAA), 4-aminoantipirina (4-AA) e 4-acetilaminoantipirina (4-AcAA). O efeito clínico da dipirona pode ser atribuído principalmente ao principal metabólito 4-MAA e, em alguma extensão, a 4-AA. Os metabólitos 4-FAA e 4-AcAA parecem ser farmacologicamente inativos.

**Eliminação:** No homem sadio, após administração oral e intravenosa, mais de 90% da dose é excretada na urina dentro de 7 dias. A meia-vida de eliminação de dipirona radiomarcada é de cerca de 10 horas. Para 4-MAA, a meia-vida de eliminação após dose oral única é de 2,7 horas, e para os demais metabólitos a meia-vida de eliminação é de 3,7 a 11,2 horas. As crianças eliminam os metabólitos mais rapidamente que adultos. Em voluntários idosos saudáveis, a meia-vida de eliminação de 4-MAA foi significativamente mais longa e a depuração total de 4-MAA foi significativamente mais baixa que em indivíduos jovens. Em pacientes com insuficiência hepática, a meia-vida de eliminação de 4-MAA e 4-FAA aumenta cerca de 3 vezes. Em pacientes com insuficiência renal, a eliminação de certos metabólitos (4-AcAA, 4-FAA) está reduzida. Assim, a administração de altas doses deve ser evitada em pacientes com comprometimento hepático e renal.

**Geral:** Todos os metabólitos da dipirona mostram farmacocinética não linear. A relevância clínica deste fenômeno não é conhecida. Durante o tratamento em curto prazo, o acúmulo de metabólitos é de menor importância.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hiospan® Composto é contraindicado nos casos de:

- Pacientes que demonstraram hipersensibilidade prévia a pirazonas ou pirazolidinas (como dipirona, isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona, fenilbutazona) ou ao butilbrometo de escopolamina, ou a qualquer outro componente do produto. Isto inclui pacientes que desenvolveram agranulocitose, por exemplo, após o uso destas substâncias.
- Pacientes com conhecida síndrome de asma induzida por analgésico, ou conhecida intolerância analgésica do tipo urticária-angioedema, isto é, pacientes que desenvolveram broncoespasmo ou outras reações anafilactoides em resposta a salicilatos, paracetamol ou outros analgésicos não narcóticos como diclofenaco, ibuprofeno, indometacina ou naproxeno.
- Comprometimento da função da medula óssea (por exemplo, após tratamento com agentes citostáticos) ou doenças do sistema hematopoiético.
- Deficiência genética de glicose-6-fosfato-desidrogenase (risco de hemólise).
- Porfiria hepática aguda intermitente (risco de desencadear ataque de porfiria).
- Glaucoma.
- Hipertrofia da próstata com retenção urinária.
- Estenose mecânica do trato gastrointestinal.
- Íleo paralítico ou obstrutivo.
- Megacólon.
- Taquicardia.
- Miastenia gravis.
- No terceiro trimestre de gravidez.
- Amamentação.

No caso de condições hereditárias raras que possam levar a incompatibilidade com algum componente do produto (conforme item “Advertências e precauções”), o seu uso é contraindicado.

**Hiospan® Composto é contraindicado no terceiro trimestre de gravidez.**

**Hiospan® Composto está classificado na categoria D de risco na gravidez.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

Além disto, Hiospan® Composto solução injetável é contraindicado em:

- Pacientes com hipotensão arterial ou condição circulatória instável.
  - Pacientes em tratamento com injeção intramuscular de medicamentos anticoagulantes, pois pode ocorrer hematoma intramuscular.
- Nestes pacientes, pode ser utilizada a via intravenosa.

**Hiospan® Composto solução injetável é contraindicado para uso por via subcutânea ou intra-arterial.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Hiospan® Composto solução injetável somente deverá ser utilizado por via parenteral nos casos de espasmos dolorosos muito intensos como, por exemplo, cólicas biliares ou renais, enquanto as apresentações para uso oral podem ser utilizadas para dores moderadas a intensas.

**Dores abdominais de causa desconhecida:** Caso a dor abdominal severa e de causa desconhecida persista ou piore, ou esteja associada a sintomas como febre, náusea, vômito, alteração da motilidade intestinal, aumento da sensibilidade abdominal, queda da pressão arterial, desmaio, ou presença de sangue nas fezes, é necessário realizar o diagnóstico apropriado para investigar a etiologia dos sintomas.

**Reações hematológicas (tais como agranulocitose e pancitopenia):** Hiospan® Composto contém o derivado pirazolônico dipirona que pode provocar riscos raros de agranulocitose com risco à vida.

Em caso de sinais clínicos de reações hematológicas (tais como agranulocitose, anemia aplástica, trombocitopenia ou pancitopenia) o tratamento com Hiospan® Composto deve ser descontinuado imediatamente e o hemograma (inclusive contagens sanguíneas diferenciais) deve ser monitorado até que os valores retornem para os níveis normais. A descontinuação do tratamento não deve ser adiada até que os dados laboratoriais estejam disponíveis. Todos os pacientes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediatamente caso desenvolvam sinais e sintomas sugestivos de discrasias do sangue (como mal-estar geral, infecção, febre persistente, hematomas, sangramento e palidez) durante o tratamento com Hiospan® Composto. Pacientes que demonstram reações imunológicas a Hiospan® Composto, como agranulocitose, também estão sob alto risco de responder de forma similar a outras pirazolonas e pirazolidinas.

**Reações anafiláticas/anafilactoides:** Ao escolher a via de administração, deve-se levar em consideração que a administração parenteral de Hiospan® Composto apresenta o maior risco de reações anafiláticas ou anafilactoides.

O risco de reações anafilactoides potencialmente graves a Hiospan® Composto é acentuadamente maior em pacientes com:

-Síndrome asmática induzida por analgésicos ou intolerância analgésica do tipo urticária-angioedema - Asma brônquica, especialmente na presença de rinossinusite e pólipos nasais.

-Urticária crônica.

-Intolerância a corantes (como tartrazina) e/ou conservantes (p.ex. benzoatos).

-Intolerância ao álcool.

Estes pacientes reagem mesmo a mínimas quantidades de bebidas alcoólicas com sintomas como espirros, lacrimejamento, e grave rubor facial. A intolerância ao álcool deste tipo pode ser uma indicação de uma síndrome de asma induzida por analgésico ainda não diagnosticada.

Em casos raros a dipirona pode causar choque anafilático com risco de vida.

A probabilidade de ocorrer choque anafilático é maior em pacientes suscetíveis. É necessária cautela quando Hiospan® Composto for utilizado por pacientes com asma ou alergia atópica.

Antes da administração de Hiospan® Composto, o paciente deve ser adequadamente interrogado quanto a conhecidos efeitos com o uso prévio desta associação. Em pacientes com alto risco de reações anafilactoides, Hiospan® Composto só deve ser utilizado após consideração dos potenciais riscos em relação aos benefícios previstos. Se Hiospan® Composto for administrado nestes casos, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado e ter recursos disponíveis em caso de emergência.

Pacientes que demonstram reação anafilática ou outras reações imunológicas a Hiospan® Composto estão também sob alto risco de resposta similar com outras pirazolonas, pirazolidinas e outros analgésicos não narcóticos.

**Reações hipotensivas isoladas:** Hiospan® Composto pode provocar reações de hipotensão. Estas reações podem ser dose-dependentes, e são mais prováveis com a administração parenteral do que enteral. O risco destas reações também aumenta no caso de:

- Injeção intravenosa excessivamente rápida.

- Pacientes com hipotensão arterial prévia, depleção de volume ou desidratação, circulação instável ou insuficiência circulatória incipiente (como em pacientes com ataque cardíaco ou politraumatismo).

- Pacientes com febre elevada

Consequentemente, diagnóstico cuidadoso e estrito monitoramento são essenciais para estes pacientes. Medidas preventivas (p.ex. estabilização circulatória) podem ser necessárias para reduzir o risco de reações de hipotensão. Hiospan® Composto demanda estrito monitoramento dos parâmetros hemodinâmicos quando usado para pacientes nos quais uma queda da pressão arterial deve ser evitada a qualquer custo, como casos com coronariopatia grave ou estenose importante de vasos que suprem o cérebro.

**Reações cutâneas graves:** Foram relatadas reações cutâneas graves, tais como síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica, em pacientes que fizeram uso de dipirona. Se os sinais ou sintomas dessas condições se desenvolverem (tais como rash cutâneo frequentemente progressivo com bolhas e danos das mucosas), o tratamento com Hiospan® Composto deve ser descontinuado imediatamente e nunca mais ser reintroduzido.

Os pacientes devem ser alertados sobre os sinais e sintomas relacionados às reações cutâneas e monitorados de perto, principalmente nas primeiras semanas de tratamento.

**Sangramento gastrointestinal:** Foram relatados sangramentos gastrointestinais em pacientes tratados com dipirona. Muitos pacientes tinham recebido concomitantemente outros tratamentos (como AINEs – anti-inflamatórios não esteroides) associados ao sangramento gastrointestinal, ou usaram uma dose excessiva de dipirona.

**Pressão intraocular:** Pode ocorrer aumento da pressão intraocular com a administração de agentes anticolinérgicos como o butilbrometo de escopolamina em pacientes com glaucoma de ângulo fechado não diagnosticado e, portanto, não tratado. Portanto, os pacientes devem recorrer imediatamente a um oftalmologista caso desenvolvam quadro de dor e hiperemia ocular com perda de visão após injeção de Hiospan® Composto.

**Riscos associados com via de administração incorreta:** Na administração parenteral, deve haver atenção com a técnica de injeção apropriada. O uso intra-arterial inadvertido pode causar necrose que potencialmente pode levar a amputação na área vascular distal.

**Riscos em populações especiais:** Em pacientes idosos ou com comprometimento da função renal ou hepática, Hiospan® Composto só deve ser utilizado após consideração dos riscos/benefícios e precauções adequadas devem ser tomadas.

A administração parenteral de Hiospan® Composto pode causar taquicardia, hipotensão e anafilaxia, portanto, use com precaução em pacientes com doenças cardíacas como insuficiência cardíaca, doença cardíaca coronária, arritmia cardíaca ou hipertensão arterial e cirurgia cardíaca. Recomenda-se o monitoramento destes pacientes.

#### **Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas**

Não foram realizados estudos sobre efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas. Os pacientes devem ser instruídos que poderão ter efeitos indesejáveis como distúrbios da acomodação visual ou tontura durante tratamento parenteral com butilbrometo de escopolamina. Não é previsto que a dipirona, utilizada na dose recomendada, afete a concentração ou reações. Como precaução, pelo menos nos casos de doses mais elevadas, deve-se levar em conta a possibilidade de comprometimento das reações, e o paciente deve ser orientado a não dirigir, operar máquinas ou desempenhar atividades perigosas. Isto se aplica de forma particular à associação com uso de álcool.

#### **Fertilidade, Gravidez e Lactação**

##### **Gravidez**

Não há dados adequados sobre o uso de butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada na gravidez.

Estudos pré-clínicos com o uso de butilbrometo de escopolamina em ratos e coelhos não demonstraram efeitos embriotóxicos ou teratogênicos.

A dipirona atravessa a barreira placentária. Estudos em animais não apresentaram sinais que pudessem sugerir que a dipirona tem efeitos teratogênicos.

Como não existe experiência suficiente em seres humanos, este medicamento não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre de gravidez; durante o segundo trimestre só deve ser utilizado se os benefícios previstos claramente compensarem os riscos.

Embora a dipirona seja apenas um leve inibidor da síntese de prostaglandinas, as possibilidades de fechamento prematuro do canal arterial (ductus arteriosus) e complicações perinatais como resultado de diminuição da agregação plaquetária na criança e na mãe não podem ser afastadas. Portanto, Hiospan® Composto é contraindicado durante o terceiro trimestre de gravidez.

**Hiospan® Composto está classificado na categoria D de risco na gravidez.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

##### **Lactação**

A segurança de butilbrometo de escopolamina durante a lactação não foi estabelecida. Entretanto, não foram relatados efeitos adversos para o neonato.



Os metabólitos da dipirona são excretados no leite materno. Nenhum metabólito do fármaco foi encontrado após 48 horas da administração. A amamentação deve ser evitada durante o uso de dipirona, e por pelo menos 48 horas após a última dose.

### **Fertilidade**

Nenhum estudo sobre efeito na fertilidade humana foi conduzido até o momento.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

**-metotrexato:** Administração concomitante com metotrexato pode aumentar a toxicidade sanguínea do metotrexato particularmente em pacientes idosos. Portanto, esta combinação deve ser evitada.

**-clorpromazina:** O uso concomitante de dipirona e clorpromazina pode causar hipotermia grave.

**-ácido acetilsalicílico:** dipirona pode reduzir o efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico se administrado concomitantemente. Portanto, Hiospan® Composto deve ser utilizado com cautela em pacientes que recebem baixas doses de ácido acetilsalicílico para cardioproteção.

**-Efeitos nos substratos do CYP2B6:** A dipirona é um fraco indutor do CYP2B6. Administração conjunta de dipirona com substratos do CYP2B6, como bupropiona e efavirenz, pode reduzir a concentração desses medicamentos no sangue. Portanto, é necessária cautela se dipirona e substratos do CYP2B6 forem utilizadas concomitantemente.

**-ciclosporina:** No caso de tratamento concomitante com ciclosporina, pode ocorrer diminuição nos níveis desta substância, e, por esta razão, devem ser monitorados.

**Substâncias com efeitos anticolinérgicos:** Hiospan® Composto pode intensificar a ação anticolinérgica de medicamentos tais como antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos, anti-histamínicos, antipsicóticos, quinidina, amantadina, disopiramida e outros anticolinérgicos (por ex. tiotrópio, ipratrópio, compostos similares à atropina).

**Antagonistas da dopamina:** O uso concomitante de antagonistas da dopamina, como, por exemplo, metoclopramida, pode resultar numa diminuição da atividade de ambos os fármacos no trato gastrointestinal.

**Substâncias beta-adrenérgicas:** Hiospan® Composto pode aumentar a ação taquicárdica dos agentes beta-adrenérgicos.

**Álcool:** Os efeitos do álcool e Hiospan® Composto podem ser potencializados quando usados concomitantemente.

**Interações adicionais com as pirazolonas:** As pirazolonas também podem causar interações com anticoagulantes orais, captopril, lítio e triantereno. A eficácia de anti-hipertensivos e diuréticos pode ser afetada pelas pirazolonas. Não se sabe em que extensão a dipirona provoca estas interações.

**Interferências com testes laboratoriais:** Em pacientes diabéticos, os derivados pirazolônicos podem interferir nos ensaios enzimáticos de açúcar no sangue, quando realizados pelo método da glicose-oxidase.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de sua 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.**

**Características físicas e organolépticas:** solução límpida, incolor a levemente amarelada.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Modo de usar

#### Passo 1: Posicionamento do ponto OPC e da ampola

1. Localizar e posicionar o ponto colorido para o lado oposto ao seu polegar.
2. Segurar no corpo da ampola, deixando-a na posição de aproximadamente 45 graus, observando a localização do ponto colorido.



#### Passo 2: Posição adequada dos dedos

1. Posição dos dedos indicador e polegar da outra mão.
  - Dedo indicador: envolve a haste da ampola logo acima do balão.
  - Ponta do dedo polegar: apoia no estrangulamento (lado oposto ao ponto de tinta e a incisão).
2. Puxe a haste para trás (para si mesmo) com o apoio dos dedos indicador e polegar.



Hiospan<sup>®</sup> Composto só deve ser administrado por via parenteral por injeção intravenosa lenta, cujo tempo da aplicação deve ser de, no mínimo, 5 minutos. O paciente deve permanecer em posição supina. Hiospan<sup>®</sup> Composto pode ser injetado por via intramuscular

profunda, mas nunca por via subcutânea. O uso intra-arterial inadvertido pode provocar necrose da área vascular distal. A solução deve ser aquecida à temperatura do corpo antes da injeção.

**Precaução:** Hiospan® Composto só deve ser injetado por via intravenosa ou intramuscular. O uso intra-arterial inadvertido pode provocar necrose da área vascular distal.

Para injeção intramuscular as seguintes técnicas devem ser cuidadosamente observadas:

**Local de injeção:** Apenas no quadrante súpero-lateral (externo) das nádegas.

**Direção:** Direcionada sagitalmente para a crista ilíaca.

**Profundidade:** Uso de agulha suficientemente longa para assegurar que a injeção atinja os músculos. Por causa de possíveis incompatibilidades Hiospan® Composto não deve ser misturado com outras medicações na mesma seringa.

Em adultos aplicar 1 ampola de 5mL, até 2 - 3 vezes ao dia, com intervalo de 6 a 8 horas.

Cada mL da solução injetável contém 4mg de butilbrometo de escopolamina e 500mg de dipirona.

Devem estar presentes para a administração parenteral equipamentos adequados para tratamento em casos raros de choque.

A causa mais comum de queda crítica na pressão arterial e choque é a injeção muito rápida. Portanto a injeção intravenosa deve ser administrada **lentamente** (não mais do que 1mL por minuto) com o paciente em posição supina. A pressão arterial, frequência cardíaca e respiratória devem ser monitoradas. Assumindo que uma queda não alérgica da pressão arterial é dose-dependente, a indicação de doses superiores a 1g de dipirona deve ser considerada de forma particularmente cuidadosa.

Hiospan® Composto solução injetável pode ser misturado ou diluído em solução de glicose a 5%, solução salina a 0,9% ou solução de Ringer lactato. Como este tipo de mistura só permanece estável por um curto período, a solução deve ser administrada imediatamente.

#### **Geral**

Caso a dor persista ou piore, um médico deverá ser consultado para investigar a causa dos sintomas.

Hiospan® Composto não deve ser usado por períodos prolongados ou em altas doses sem prescrição do médico ou do dentista.

Em caso de uso prolongado, o hemograma (incluindo contagem diferencial de leucócitos) deve ser monitorado.

**Pacientes idosos:** A dose deve ser diminuída para pacientes idosos, uma vez que a eliminação dos metabólitos de dipirona pode estar comprometida.

**Comprometimento das condições gerais e do clearance de creatinina:** A dose deve ser reduzida em pacientes com comprometimento da condição geral e do clearance de creatinina, uma vez que a eliminação dos metabólitos de dipirona pode estar comprometida.

**Comprometimento das funções renal e hepática:** Como a taxa de eliminação é diminuída na presença de comprometimento da função renal e hepática, deve ser evitada a administração repetida de doses elevadas. Não há necessidade de diminuir a dose de Hiospan® Composto se a sua utilização for por um curto período. Não há experiência com o uso em longo prazo.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

-Reações comuns ( $>1/100$  e  $< 1/10$ ): hipotensão, tontura, boca seca.

-Reações incomuns ( $> 1/1.000$  e  $< 1/100$ ): agranulocitose (incluindo casos fatais), leucopenia, erupção cutânea medicamentosa, erupção medicamentosa fixa, reações cutâneas, distúrbios da acomodação visual, choque, dor no local de injeção\*, rubor.

-Reações raras ( $>1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ): reação anafilática e reação anafilatoide principalmente após administração parenteral, asma em pacientes com síndrome de asma causada por analgésicos, erupção maculopapular.

-Reações muito raras ( $<1/10.000$ ): trombocitopenia, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, flebite\*, insuficiência renal aguda, anúria, nefrite intersticial, proteinúria, oligúria e insuficiência renal.

-Reações com frequência desconhecida: sepse incluindo casos fatais, choque anafilático incluindo casos fatais principalmente após administração parenteral, dispneia, hipersensibilidade, sudorese anormal, midríase, aumento da pressão intraocular, taquicardia, reações no local da injeção\*, hemorragia gastrointestinal, retenção urinária, cromatúria, anemia aplástica, pancitopenia (incluindo casos fatais) e Síndrome de Kounis.

\*apenas para Hiospan® Composto solução injetável.

Agranulocitose e sepse subsequente, incluindo casos fatais; leucopenia, trombocitopenia, anemia aplástica e pancitopenia (incluindo casos fatais) são, presumivelmente reações imunológicas. Elas podem ocorrer mesmo que o butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada tenha sido administrado em outras ocasiões sem complicações. Há sinais que sugerem que o risco de agranulocitose pode estar elevado se este medicamento for utilizado por mais de uma semana. A agranulocitose se manifesta na forma de febre, calafrios, dor orofaríngea, disfagia, estomatite, rinite, faringite, inflamação do trato genital e inflamação anal. Estes sinais podem ser mínimos em pacientes em uso de antibióticos. A linfadenopatia ou esplenomegalia pode ser leve ou ausente. A taxa de hemossedimentação pode estar acentuadamente aumentada; os granulócitos se encontram consideravelmente reduzidos ou totalmente ausentes. As contagens de hemoglobina, eritrócitos e plaquetas podem estar alteradas.

Em caso de deterioração imprevista do estado geral do paciente, se a febre não ceder ou reaparecer, ou se houver alterações dolorosas da mucosa oral, nasal e da garganta, recomenda-se enfaticamente que Hiospan® Composto seja **imediatamente** suspenso e que seja consultado um médico mesmo que os resultados dos exames laboratoriais ainda não estejam disponíveis.

Reações mais leves (ex.: reações cutâneas e nas mucosas, como prurido, sensação de queimação, eritema, edema assim como dispneia e distúrbios gastrointestinais) podem levar a reações mais graves (ex.: urticária generalizada, angioedema grave com envolvimento da região laríngea, broncoespasmo grave, arritmia, diminuição da pressão arterial com eventual aumento inicial da pressão arterial). Hiospan® Composto deve, portanto, ser **imediatamente** suspenso se ocorrerem reações cutâneas. Em caso de reações cutâneas graves, consultar imediatamente um médico.

Podem ocorrer reações anafiláticas durante ou imediatamente após a injeção, porém estas também podem aparecer algumas horas após a injeção. Entretanto em geral as reações ocorrem na primeira hora após a administração. O tratamento apropriado deve ser iniciado logo que surgirem sinais/sintomas de anafilaxia.

Reações de hipotensão que ocorrem durante ou após o uso podem ser induzidas pela medicação, e não se comportam de forma relacionada com sinais de reações anafilactoides e/ou anafiláticas. Estas reações podem levar a grave queda da pressão arterial. A injeção intravenosa rápida aumenta o risco de reações de hipotensão.

Em caso de aumento da temperatura após injeção muito rápida, pode haver uma queda crítica e dose-dependente na pressão arterial sem qualquer outro sinal de intolerância à medicação.

A excreção de ácido rubazônico, um metabólito inativo da dipirona, pode produzir uma coloração avermelhada na urina, que desaparece com a descontinuação do tratamento.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa.**

## **10. SUPERDOSE**

### **Sintomas**

**-butilbrometo de escopolamina:** Em casos de superdose podem ser observados efeitos anticolinérgicos.

**-dipirona:** Após superdose aguda foi observado, náusea, vômitos, dor abdominal, comprometimento da função renal/insuficiência renal aguda (como nefrite intersticial), retenção urinária, parada respiratória, lesão hepática e, em casos raros, sintomas do sistema nervoso central (tonturas, sonolência, coma, estado de agitação, convulsões, espasmos clônicos), queda da pressão arterial ou mesmo choque, taquicardia, retenção de sódio e água com edema pulmonar em cardiopatas. Após doses muito altas, a eliminação de ácido rubazônico pode provocar alteração avermelhada na cor da urina.

### **Tratamento**

**-butilbrometo de escopolamina:** Se necessário, administrar medicamentos parassimpaticomiméticos. Deve-se procurar com urgência orientação de um oftalmologista no caso de glaucoma.

As complicações cardiovasculares devem ser tratadas segundo os princípios terapêuticos usuais. Em caso de paralisia respiratória, deve ser considerada intubação ou respiração artificial. Pode ser necessário cateterização vesical em caso de retenção urinária. Além disto, devem ser usadas, conforme necessárias, medidas adequadas de suporte.

**-dipirona:** Não se conhece qualquer antídoto específico para dipirona. Se a administração de dipirona foi recente, podem ser administradas medidas que reduzem a absorção (como carvão ativado) com intuito de limitar a absorção pelo organismo. O principal metabólito (4-MAA) pode ser eliminado por hemodiálise, hemofiltração, hemoperfusão ou filtração plasmática. O tratamento da intoxicação e prevenção de complicações graves pode necessitar de monitoramento e tratamento intensivo generalizado e específico.

**Medidas agudas em caso de intolerância grave ao medicamento (choque):** Aos primeiros sinais (como reações cutâneas de urticária e rubor, inquietação, cefaleia, sudorese profusa, náusea), cessar imediatamente a administração. Deixar a agulha na veia ou estabelecer um acesso venoso. Além das medidas usuais de emergência como inclinar a cabeça e a parte superior do corpo para trás, mantendo as vias aéreas livres e administrando oxigênio, pode também ser necessário administrar simpaticomiméticos, expansores de volume ou glicocorticoides.

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

**DIZERES LEGAIS**

M.S. nº 1.0370. 0028

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659



**LABORATÓRIO TEUTO**

**BRASILEIRO S/A.**

CNPJ – 17.159.229/0001 -76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA

CEP 75132-140 – Anápolis – GO

Indústria Brasileira



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/01/2014	0032765/14-4	10457 - SIMILAR – Inclusão Inicial de	15/01/2014	0032765/14-4	10457 - SIMILAR – Inclusão Inicial de	15/01/2014	Versão inicial	VPS	-4mg/mL + 500mg/mL sol inj ct 3 amp vd amb x 5mL.

		Texto de Bula - RDC – 60/12			Texto de Bula - RDC – 60/12				-4mg/mL + 500mg/mL sol inj ct 100 amp vd amb x 5mL (emb hosp). -4,0mg/mL + 500mg/mL sol inj ct 120 amp vd amb x 5 mL (emb hosp).
12/08/2014	0657597/14-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/08/2014	0657597/14-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/08/2014	Identificação do Medicamento	VPS	-4mg/mL + 500mg/mL sol inj ct 3 amp vd amb x 5mL. -4mg/mL + 500mg/mL sol inj ct 100 amp vd amb x 5mL (emb hosp). -4,0mg/mL + 500mg/mL sol inj ct 120 amp vd amb x 5 mL (emb hosp).
29/02/2016	1312085/16-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/02/2016	1312085/16-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/02/2016	4. Contraindicações. 5. Advertências e precauções. 6. Interações medicamentosas. 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas.	VPS	-4mg/mL + 500mg/mL sol inj ct 3 amp vd amb x 5mL. -4mg/mL + 500mg/mL sol inj ct 100 amp vd amb x 5mL (emb hosp). -4,0mg/mL + 500mg/mL sol inj ct 120 amp vd amb x 5 mL (emb hosp).
03/10/2017	2084601/17-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/10/2017	2084601/17-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/10/2017	Apresentações	VPS	-4,0mg/mL + 500mg/mL sol inj ct 120 amp vd amb x 5 mL (emb hosp).
21/12/2017	2308180/17-5	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/12/2017	2308180/17-5	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/12/2017	4. Contraindicações 8. Posologia e modo de usar	VPS	-4,0mg/mL + 500mg/mL sol inj ct 120 amp vd amb x 5 mL (emb hosp).

26/11/2018	1113416/18-0	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/11/2018	1113416/18-0	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/11/2018	5. Advertências e precauções.	VPS	-4,0mg/mL + 500mg/mL sol inj ct 120 amp vd amb x 5 mL (emb hosp).
07/05/2019	0404991/19-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/05/2019	0404991/19-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/05/2019	9. Reações adversas.	VPS	-4,0mg/mL + 500mg/mL sol inj ct 120 amp vd amb x 5 mL (emb hosp).
19/11/2020	4082782/20-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2020	4082782/20-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2020	8. Posologia e modo de usar	VPS	-4,0mg/mL + 500mg/mL sol inj ct 120 amp vd amb x 5 mL (emb hosp).
23/11/2020	4131076/20-4	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/11/2020	4131076/20-4	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/11/2020	6. Interações medicamentosas.	VPS	-4,0mg/mL + 500mg/mL sol inj ct 120 amp vd amb x 5 mL (emb hosp).
05/05/2021	1731640/21-5	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/05/2021	1731640/21-5	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/05/2021	9. Reações adversas Dizeres legais (SAC)	VPS	-4,0mg/mL + 500mg/mL sol inj ct 120 amp vd amb x 5 mL (emb hosp).
03/02/2023	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/02/2023	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/02/2023	8. Posologia e modo de usar	VPS	-4,0mg/mL + 500mg/mL sol inj ct 120 amp vd amb x 5 mL (emb hosp).