CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

# Fenocris®

# fenobarbital sódico

## Solução injetável 100 mg/mL

## Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

## BULA PARA O PACIENTE

**I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Fenocris®**
**fenobarbital sódico**

**APRESENTAÇÕES:**

Embalagens contendo 25 e 50 ampolas de 2 mL de solução de 100 mg/mL

**USO INJETÁVEL – VIA INTRAMUSCULAR E INTRAVENOSA**
**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

**COMPOSIÇÃO:**

Cada mL da solução injetável contém:
fenobarbital sódico..... 100 mg
(equivalente a 91,35 mg de fenobarbital)
Excipiente estéril q.s.p. .....1 mL
(Excipiente: edetato dissódico di-hidratado, propilenoglicol, polissorbato 80, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injetáveis).

**INFORMAÇÕES AO PACIENTE:**

**1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?**

**FENOCRIS®** (fenobarbital) é um medicamento que age no sistema nervoso central, utilizado para prevenir o aparecimento de convulsões em indivíduos com epilepsia ou crises convulsivas de outras origens.

**2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

O fenobarbital é um barbitúrico de longa ação, e anticonvulsivante eficaz. Seu efeito principal é na epilepsia tônico-clônica generalizada e nos ataques de lobo temporal e focais, bem como nas convulsões febris em crianças, embora seja mais usado quando a fenitoína não controlou efetivamente os ataques. O fenobarbital é sempre o fármaco de escolha devido ao seu largo espectro de ação e segurança.

**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

O **FENOCRIS®** é contraindicado: Em recém-nascidos e durante a lactação.
Se você tem hipersensibilidade (alergia) aos barbitúricos ou aos componentes da fórmula, em portadores de porfiria, insuficiência hepática, insuficiência renal e insuficiência respiratória grave com dispneia ou obstrução evidentes. Doses altas são contraindicadas em pacientes nefróticos.
Barbitúricos não devem ser administrados a pacientes com vício anterior conhecido ao grupo sedativo-hipnótico, uma vez que as doses comuns podem ser ineficazes e contribuir para vício adicional.

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

Fenocris® também é contraindicado em pacientes que fazem uso de saquinavir, declatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledivaspir e sofobuspir.
Fenocris® é contraindicado também com uso de álcool, estrógenos e progestogênio (hormônios sexuais femininos) utilizados como contraceptivos.

**Se você estiver grávida ou amamentando, não use este medicamento sem conversar com seu médico.**

**Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência respiratória severa,**

**insuficiência hepática ou renal graves, pacientes com porfíria e mulheres grávidas, mulheres em idade fértil, crianças do sexo feminino e durante lactação.**

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

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

Recomenda-se cautela na administração a crianças, idosos e pacientes debilitados.
Podem ocorrer reações indesejáveis na presença de febre, hipertireoidismo, diabetes mellitus e anemia grave.
Em casos de grande debilidade, função hepática gravemente prejudicada, doença pulmonar ou cardíaca, estado asmático, choque ou uremia, o fenobarbital deve ser usado com extrema cautela. A injeção intramuscular deve ser aplicada em local de massa muscular larga com um volume total de 5 mL, a fim de evitar possíveis irritações tissulares.

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

Os barbitúricos devem ser administrados com precaução especialmente para pacientes com depressão mental, tendências suicidas ou história de abuso de drogas.
Há um risco associado de dependência psicológica e/ou física com o uso de barbitúricos. Não aumente a dose do medicamento sem avisar seu médico.
Os barbitúricos podem prejudicar as habilidades mentais e/ou físicas necessárias para o desempenho de tarefas potencialmente perigosas (por exemplo, condução, operação de máquinas, etc.).

O álcool não deve ser consumido ao tomar barbitúricos. O uso concomitante dos barbitúricos com outros depressores do SNC (por exemplo, álcool, narcóticos, tranquilizantes e anti-histamínicos) pode resultar em efeitos adicionais do depressor do SNC.
Se você estiver grávida ou planeja uma gravidez, avise o seu médico. Ele irá informá-la sobre o risco potencial para o feto.

**Gravidez**

O fenobarbital atravessa a placenta. As concentrações materna e neonatal são semelhantes. Os estudos em animais de uma espécie única (ratos) demonstraram efeito teratogênico (fenda palatina).
Os barbitúricos distribuem-se pelos tecidos fetais, encontrando-se concentrações elevadas no fígado e cérebro. Tem-se observado que os barbitúricos aumentam a incidência de anomalias fetais.

Em humanos: dados disponíveis demonstram que a monoterapia e politerapia com fenobarbital associado a outros antiepilépticos estão associadas a um aumento do risco de malformações congênitas maiores, incluindo fenda labial e palatina e malformações cardiovasculares. Outras malformações envolvendo vários sistemas corporais também foram relatados, incluindo casos de hipospadias, características dismórficas faciais, microcefalia e unhas e dedos hipoplásicos, contudo não foi estabelecīda uma relação causal. Os dados de uma metanálise (incluindo registros e estudos de coorte) e um registro (de mulheres grávidas com epilepsia) mostraram que 7,1% e 6,5%, respesctivamente, de crianças nascidas de mulheres epilépticas expostas a monoterapia com fenobarbital 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.

Bebês nascidos de mães que fazem uso de fenobarbital durante a gravidez também correm maior risco de serem menores do que o esperado.

**Restrição do Crescimento Intrauterino:**
Os dados disponíveis de um estudo realizado com humanos sugerem um aumento no risco de restrição do crescimento intrauterino com fenobarbital.

**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 à monoterapia com fenobarbital 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 em monoterapia e politerapia.
Um estudo conduzido no banco de dados nacional de reclamação de saúde da França sugeriu que crianças expostas à monoterapia com fenobarbital 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*" a fenobarbital em politerapia combinada com carbamazepina e valproato em comparação com controles (mulheres epilépticas 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.
.
Sintomas de abstinência podem ocorrer em bebês nascidos de mães que recebem barbitúricos ao longo do último trimestre da gravidez.

O fenobarbital empregado durante a gravidez também está associado a uma deficiência na coagulação sanguínea do neonato, geralmente podendo ocorrer hemorragias nas primeiras 24 horas após o nascimento.

Caso necessário, o médico irá adotar medidas para prevenção da síndrome hemorrágica com a administração da vitamina K a mãe e/ou feto.

Em recém-nascidos, fármacos antiepilépticos, principalmente fenobarbital, podem causar raramente síndrome de abstinência moderada (movimentos anormais, sucção ineficiente), distúrbios do metabolismo do fósforo e do cálcio e da mineralização óssea.
Recomenda-se, ainda, a 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.

Caso a paciente esteja em tratamento com fenobarbital durante a gestação, o tratamento não deve ser interrompido bruscamente, pois a suspensão abrupta e a própria gestação podem agravar a epilepsia, com repercussões na mãe e no feto. Fenobarbital deve ser usado durante a gravidez apenas se claramente necessário. Deve-se levar em consideração a relação risco benefício ao feto.

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

Crianças do sexo feminino, mulheres com potencial para engravidar e mulheres grávidas: é contraindicado o uso de fenobarbital.
Mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas sobre os riscos e benefícios do uso de fenobarbital durante a gravidez. As mulheres em idade fértil devem utilizar um método de contracepção eficaz e ininterrupto durante todo o tratamento com **Fenocris**® e durante dois meses após a o término do tratamento com **Fenocris**® (vide "Interações Medicamentosas"). **Fenocris**® não deve ser usado em crianças do sexo feminino até a menarca (primeira menstruação), a menos que outros tratamentos sejam ineficazes ou não tolerados.

Se uma mulher planeja uma gravidez, o médico deve levar em consideração mudar para um tratamento alternativo adequado antes da concepção.
Se uma mulher engravidar, o médico deve avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento com **Fenocris**® para a mulher e seu feto e se o tratamento com **Fenocris**® pode ser continuado ou precisa ser trocado para um tratamento alternativo apropriado. Se o tratamento com **Fenocris**® deve ser continuado, usar **Fenocris**® na menor dose eficaz.

**Lactação**

Não recomendada (vide "Contraindicações"). Deve-se ter cautela quando fenobarbital é administrado a lactantes já que pequenas quantidades do fármaco são excretadas no leite. Há relatos de efeitos adversos em lactentes incluindo sedação e metahemoglobinemia. Sedação potencial pode levar à deficiência de sucção que, por sua vez, pode levar a um baixo ganho de peso no período imediatamente após o nascimento.

**Trabalho de Parto e Parto**
A administração de barbitúricos sedativos-hipnóticos para a mãe durante o parto pode resultar em depressão respiratória no recém-nascido. Os bebês prematuros são particularmente suscetíveis aos efeitos depressivos dos barbitúricos. Se os barbitúricos forem utilizados durante o trabalho de parto e parto, equipamento de ressuscitação deve estar disponível.
Observou-se efeito aditivo quando os barbitúricos são administrados com outros depressores do sistema nervoso central durante o trabalho de parto e parto.

**Formação de Hábito**
Os barbitúricos podem induzir à formação de hábito e, com uso continuado, podem desenvolver tolerância e dependência física e/ou psíquica.
A retirada da medicação não deve ser feita bruscamente. Diminuir as doses até suspensão completa.
Este medicamento só deve ser utilizado por quem recebeu a prescrição. Não compartilhe este medicamento com outras pessoas, especialmente pessoas com histórico de dependência ou abuso de drogas.

**Reações adversas cutâneas severas**
Foram reportadas reações cutâneas severas incluindo dermatite esfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e grandes áreas do corpo) e necrólise epidérmica tóxica (quadro grave, onde uma grande extensão de pele começa a apresentar bolhas e evolui com áreas avermelhadas semelhantes a uma grande queimadura), reação com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP) com o uso de **Fenocris®**. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de manifestações cutâneas sérias e monitorados de perto. O tratamento com **Fenocris®** 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 sistémicos (DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP) foram notificadas com o uso de **Fenocris***:

-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 à 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.

**Cuidados na administração**
Uma administração intravenosa muito rápida pode causar depressão respiratória severa, apneia, laringoespasmo, hipertensão ou vasodilatação com queda na pressão arterial.
As soluções parenterais de barbitúricos são altamente alcalinas. Portanto, deve-se ter extremo cuidado para evitar extravasamento perivascular ou injeção intra-arterial. A injeção extravascular pode causar danos nos tecidos locais com necrose subsequente; as consequências da injeção intra-arterial podem variar de dor transitória para gangrena do membro. É recomendado interromper a injeção em caso de dor local.

**Dor aguda ou crônica**

Deve-se ter cuidado quando os barbitúricos são administrados a pacientes com dor aguda ou crônica, porque a excitação paradoxal pode ser induzida ou sintomas importantes podem ser mascarados.

**Pediatria**
O tratamento por tempo prolongado requer tratamento preventivo do raquitismo (doença que enfraquece e amolece os ossos por falta de minerais).

**Idosos**
Pacientes idosos ou debilitados podem reagir a barbitúricos com sintomas como excitação, depressão e confusão. Em algumas pessoas, os barbitúricos podem produzir repetidamente excitação em vez de depressão.

**Insuficiência hepática**
Em pacientes com dano hepático, os barbitúricos devem ser administrados com precaução e inicialmente em doses reduzidas. Os barbitúricos não devem ser administrados a pacientes que apresentem sinais premonitórios de coma hepático. 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.

**Insuficiência renal**
Deve-se reduzir a dosagem em pacientes com insuficiência renal.

**Carcinogenicidade**
Estudos em animais tem mostrado que o fenobarbital é carcinogênico quando administrado por toda a vida do animal. Nestes animais foram observados tumores benignos e malignos no tecido hepático. Até o momento, os estudos em seres humanos não apresentam dados suficientes em relação à carcinogenicidade do fenobarbital.

**Testes Laboratoriais**
A terapia prolongada com barbitúricos deve ser acompanhada de avaliação laboratorial periódica, incluindo função hematopoiética, renal e hepática.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

**Informe o seu médico sobre os medicamentos que você usa, especialmente:**

- antidepressivo imipramina; amitriptilina/amitriptilinóxido;
- metadona;
- outros depressores do sistema nervoso central;
- metotrexato;
- derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição), benzodiazepínicos;
- antiretrovirais como zidovudina; saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledivaspir, sofosbuvir; ritonavir, simeprevir, dolutegravir;
- inibidores de protease (amprenavir, indinavir, nelfinavir);
- medicamentos anticancerígenos/quimioterápicos como procarbazina, ifosfamida;
- alprenolol, metoprolol e propanolol (betabloqueadores);
- antitrombóticos e anticoagulantes orais, como apixabana, ticagrelor;
- folatos;
- teofilina (base e sais) e aminofilina;
- imunossupressores como tacrolimus, ciclosporina;
- doxiciclina;
- digitoxina, diidropiridina, disopiramida;
- hormônios tireoidianos;
- hidroquinidina, quinidina;
- itraconazol;
- monteluscaste;
- outros medicamentos anticonvulsivantes, como fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, felbamato, progabida ou ácido valpróico;
- um inibidor da MAO, tais como isocarboxazida, fenelzina, rasagilina, a selegilina, ou tranilcipromina;

- griseofulvina;
- pílulas contraceptivas ou reposição hormonal de estrogênio, incluindo estrogênio, estradiol, progesterona, e outros;
- esteróides como a prednisona, prednisolona, entre outros.

Esta não é uma lista completa e pode haver outros medicamentos que podem interagir com o fenobarbital. Informe o seu médico sobre todos os medicamentos de prescrição e de venda-livre que você usa. Isso inclui vitaminas, minerais, produtos herbais e medicamentos prescritos por outros médicos. Não comece a usar uma nova medicação sem avisar o seu médico.
Há interação medicamentosa de fenobarbital com álcool.

**Informe ao seu médico ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**
**Não use medicamentos sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.**

**5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**
Conserve a embalagem fechada, em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegida da luz.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, sendo que após este prazo de validade o produto pode não apresentar mais efeito terapêutico. Não utilize medicamento vencido.

**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, essencialmente livre de partículas visíveis, incolor a levemente amarelada.

**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?**

**VIA PARENTERAL**

Esta via só deve ser utilizada se a administração oral for impossível ou impraticável. Uma vez que as soluções parenterais são extremamente alcalinas, deve-se ter extremo cuidado, de modo a evitar uma injeção extra vascular ou intra-arterial.

**Administração Intramuscular:** A injeção intramuscular deve ser aplicada em local de massa muscular larga, de modo a evitar uma possível irritação tissular, devendo-se injetar menos que 5 mL de cada lado.

**Administração Intravenosa:** Utilizar a via intravenosa apenas em casos essenciais ou quando outras vias não estejam disponíveis em virtude de inconsciência ou resistência por parte do próprio paciente.
A administração deve ser lenta ($\leq$ 60 mg/min), usando doses fracionadas. Entretanto, no tratamento do estado epiléptico, usa-se uma dose plena, inicialmente.
Recomenda-se aguardar após cada dose, para se determinar seu efeito; pode levar 15 minutos ou mais antes de atingir níveis máximos no cérebro.

A administração muito rápida pode causar vasodilatação, queda da pressão arterial, depressão respiratória, apneia e/ou laringoespasmo. Aconselha-se durante a administração intravenosa, monitorar a pressão arterial, a respiração e a função cardíaca, devendo também estar facilmente disponíveis equipamentos para ressuscitação e ventilação artificial.

**Paciente convulsivo submetido a cirurgia**

Após avaliação criteriosa da indicação, considerar:

**Adultos**
Medicação pré-anestésica: 100 - 200 mg, IM 60 - 90 minutos antes da cirurgia.

**Crianças**
Medicação pré-anestésica: 16 - 100 mg, IM 60-90 minutos antes da cirurgia.

**Estados convulsivos Adultos**
Episódios convulsivos agudos: (incluindo aqueles associados com epilepsia, cólera, eclâmpsia, meningite, tétano e reações tóxicas a anestésicos locais) 30 - 120 mg, IM ou IV, repetidas conforme a necessidade, até o máximo de 400 mg/24 h; no estado epiléptico, 200 - 320 mg IV, repetidas a cada 6 horas, se necessário..

**Crianças**
Episódios convulsivos agudos: (incluindo aqueles associados com epilepsia, cólera, eclâmpsia, meningite, tétano e reações tóxicas a anestésicos locais) 3 - 5 mg/kg/dia, IM ou IV para estados epilépticos, 15 - 20 mg/kg IV, administrados em um período de 10 - 15 minutos.
Estas dos são apenas referências, devendo ser ajustadas a cada caso particular, de acordo com as respostas do paciente ao medicamento e a critério médico.
A retirada da medicação não deve ser feita bruscamente; as doses devem ser diminuídas progressivamente até a supressão completa.

**Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**
Tome a dose esquecida o mais breve possível. Se estiver próximo do horário da próxima dose, pule a dose esquecida e tome o medicamento regularmente. Não tome doses extras para mascarar a dose esquecida.

**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).

**Reação comum (>1/100 e <1/10)**: sonolência: náusea, vomito; distúrbios cognitivos, comprometiamento da memória; comportamento anormal, como agitação e agressividade; aumento da gama-glutamiltransferase, aumento das transaminases e aumento da fosfatase alcalina no sangue; dermatite alérgica (particularmente *rash* máculo-papulares escalatiformes ou morbiliformes); contratura de Dupuytren.
**Reação incomum (>1/1.000 e <1/100):** síncope, anemia megalobástica, lesão hepática e reação de hipersensibilidade: distúrbios de humor, distúrbios do sono/insônia; coordenação anormal e distúrbio do equilíbrio; artralgia.

**Reações adversas com frequência desconhecida**: tromboflebite, angioedema, erupção fixa, possíveis reações cutâneas graves incluindo casos extremamente raros de necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson: dermative esfoliativa, reação alérgica com eosinofilia e sintomas sistêmicos e pustulose exantêmica generalizada aguda; vertigem, súbitas mudanças de humor e prejuízo da cognição e memória, depressão, nistagmo, ataxia, excitação paradoxal em crianças, confusão mental em idosos, depressão respiratória, apneia, bradicardia, hipotensão, alterações gastrointestinais cefaleia, dores articulares, osteomalácia, raquitismo, síncope, discrasias sanguíneas (pancitopenia, anemia aplástica, agranulocitose, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia), deficiência de ácido fólico, dependência, amnésia, discinesia,dano hepático , densidade mineral óssea reduzida, osteopenia, osteoporose e fraturas em pacientes em tratamento a longo prazo com fenobarbital.

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

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

**9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?**
**Sinais e Sintomas:**

Depressão do SNC e respiratória, respiração de Cheyne-Stokes, arreflexia, constrição da pupila, oligúria, taquicardia, hipotensão, diminuição da temperatura corporal, coma, síndrome do choque, pneumonia, edema pulmonar, arritmias cardíacas e insuficiência renal.
**Orientações:**
Deve-se manter pressão arterial, temperatura corporal, função renal, balanço eletrolítico e respiração assistida.

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

**III - DIZERES LEGAIS**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

MS nº 1.0298.0016
Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide rótulo
Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo CRF-SP N.º 10.446

**Registrado por:**
CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira - SP
CNPJ nº 44.734.671/0001-51 – Indústria Brasileira

**Fabricado por:**
CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Avenida Nossa Senhora da Assunção, 574 – Butantã – São Paulo - SP
CNPJ nº 44.734.671/0008-28
Indústria Brasileira
**S**AC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 19 18

**R_0016_05**

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

**Anexo B**
**Histórico de alteração da bula**

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera a bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ***Data do expediente*** | ***Número do Expediente*** | ***Assunto*** | ***Data do expediente*** | ***Número do Expediente*** | ***Assunto*** | ***Data de aprovação*** | ***Itens de bula*** | ***Versões (VP / VPS)*** | ***Apresentações relacionadas*** |
| 25/03/2014 | 0221544/14-6 | Inclusão Inicial de Texto de Bula | *** | *** | *** | *** | Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão | VP / VPS | 4 % SOL OR<br>100 MG COM |
| 27/06/2014 | 0507046/14-5 | Inclusão Inicial de Texto de Bula | *** | *** | *** | *** | Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão | VP / VPS | 100 MG/ML SOL INJ |
| 28/07/2014 | 0608449/14-4 | Notificação de Alteração de Texto de Bula | *** | *** | *** | *** | Submissão de todas as formas farmacêuticas em um único arquivo | VP / VPS | 4 % SOL OR<br>100 MG COM<br>100 MG/ML SOL INJ |
| 25/08/2014 | 0701884/14-3 | Notificação de Alteração de Texto de Bula | *** | *** | *** | *** | Submissão de todas as formas farmacêuticas em um único arquivo, porém em 2 versões – VP e VPS | VP / VPS | 4 % SOL OR<br>100 MG COM<br>100 MG/ML SOL INJ |
| 19/03/2015 | 0244616/15-2 | Notificação de Alteração de Texto de Bula | *** | *** | *** | *** | Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão | VP / VPS | 4 % SOL OR<br>100 MG COM |
| 21/12/2015 | 1107712/15-3 | Notificação de Alteração de Texto de Bula | *** | *** | *** | *** | Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão | VP / VPS | 4 % SOL OR<br>100 MG COM<br>100 MG/ML SOL INJ |
| 21/07/2016 | 2103364/16-1 | Notificação de Alteração de Texto de Bula | 23/07/2014 | 0595173/14-9 | Inclusão de Nova Apresentação | 15/09/2014 | I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO | VP / VPS | 100 MG/ML SOL INJ |
| 16/03/2017 | 427042/17-8 | Notificação de Alteração de Texto de Bula | 06/10/2016 | 2366346/16-1 | Inclusão de Nova Apresentação | 02/01/2017 | I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO | VP / VPS | 100 MG/ML SOL INJ |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 27/10/2017 | 2154413/17-1 | Notificação de Alteração de Texto de Bula | *** | *** | *** | *** | Adequação a bula padrão | VP / VPS | 4 % SOL OR<br>100 MG COM<br>100 MG/ML SOL INJ |
| 19/12/2017 | 2303024/17-1 | Notificação de Alteração de Texto de Bula | *** | *** | *** | *** | Correção dos cuidados de conservação | VP / VPS | 4 % SOL OR |
| 22/03/2019 | 0261841/19-9 | Notificação de Alteração de Texto de Bula | 30/06/2016<br>01/07/2016 | 2007983/16-4<br>2014518/16-7 | Alteração moderada de excipiente | 24/12/2018 | Adequação conforme deferimento | VP / VPS | 4 % SOL OR |
| 12/07/2019 | 0609269/19-1 | Notificação da Alteração de Texto de Bula para adequação à intercambialidade | *** | *** | *** | *** | Inclusão da frase: frase: MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA. | VP / VPS | 4 % SOL OR<br>100 MG COM |
| 30/09/2019 | 2293077/19-9 | Notificação de Alteração de Texto de Bula | *** | *** | *** | *** | Adequação a bula padrãoA forma farmacêutica SOL IN foi harmonizada | VP / VPS | 4 % SOL OR<br>100 MG COM<br>100 MG/MLSOL INJ |
| 11/12/2019 | 3419182/19-8 | Notificação de Alteração de Texto de Bula | *** | *** | *** | *** | Adequação a bula padrão<br>A forma farmacêutica SOL IN não sofreu alteração | VP / VPS | 4 % SOL OR<br>100 MG COM |
| 23/04/2021 | 1560236/21-2 | Notificação de Alteração de Texto de Bula | *** | *** | *** | *** | I. Identificação do medicamento<br>3. Quando não devo usar este medicamento?<br>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?<br>6. Como devo usar este medicamento?<br><br>3. Características farmacológicas<br>4. Contraindicações<br>5. Advertências e precauções<br>6. Interações medicamentosas<br>9. Reações adversas | VP / VPS | 4 % SOL OR<br>100 MG COM<br>100 MG/ML SOL INJ |
| 23/02/2022 | 0679058222 | Notificação de Alteração de Texto de Bula | *** | *** | *** | *** | VP:<br>3. Quando não devo usar este medicamento?<br>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?<br>6. Como devo usar este medicamento?<br>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?<br>VPS: | VP / VPS | 4 % SOL OR<br>100 MG COM<br>100 MG/ML SOL INJ |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | 4. Contraindicações<br>5. Advertências e precauções<br>6. Interações medicamentosas<br>9. Reações adversas | | |
| 30/06/2022 | ——— | Notificação de Alteração de Texto de Bula | *** | *** | *** | *** | VP<br>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?<br><br>VPS<br>6. Interações medicamentosas | VP / VPS | 4 % SOL OR<br>100 MG COM |