HYPOCINA® COMPOSTA

butilbrometo de escopolamina + dipirona

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

Solução Injetável
4mg/mL +500mg/mL

Hypocina® Composta

butilbrometo de escopolamina + dipirona

HYPOFARMA

APRESENTAÇÃO
Solução injetável de 4mg/mL + 500mg/mL: embalagem com 50 ou 100 ampolas de 5mL.

USO INTRAMUSCULAR E INTRAVENOSO
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução injetável contém 4 mg de butilbrometo de escopolamina, correspondentes a 2,75 mg de escopolamina e 500 mg de dipirona monoidratada, correspondentes a 443,02 mg de dipirona.
Excipientes: bissulfito de sódio, edetato dissódico di-hidratado, ácido láctico e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Hypocina® Composta é indicada para o tratamento sintomático de estados espástico-dolorosos e cólicas do trato gastrintestinal, das vias biliares, do trato geniturinário e do aparelho genital feminino (dismenorreia).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A avaliação de 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 gastrintestinal, biliar ou renal), incluiu o uso oral de butilbrometo de escopolamina + dipirona e obteve os seguintes resultados: alívio da dor em 81,5% dos pacientes (total de 76) tratados com butilbrometo de escopolamina + dipirona contra 9,3% no grupo placebo (total de 151).
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
Hypocina® Composta 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 gastrintestinal, 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

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 128 L. Após administração oral e intravenosa, o butilbrometo de escopolamina se concentra nos tecidos do trato gastrintestinal, 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 1,2 L/min, cerca de metade dela por via renal. A meia-vida terminal de eliminação é de cercade 5 horas.

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 11,2 horas.
As crianças eliminam os metabólitos mais rapidamente que adultos.

Em voluntários idosos sadios, 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

Hypocina® Composta é contraindicada nos casos de:

- Pacientes que demonstraram hipersensibilidade prévia a pirazolonas 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 gastrintestinal.
- 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.

Hypocina® Composta é contraindicada no terceiro trimestre de gravidez.
Hypocina® Composta está classificada 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, Hypocina® Composta solução injetável é contraindicada 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 via intravenosa.

Hypocina® Composta injetável é contraindicada para uso por via subcutânea ou intra-arterial.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hypocina® Composta 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)

Hypocina® Composta 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 Hypocina® Composta 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 Hypocina® Composta.

Pacientes que demonstram reações imunológicas a Hypocina® Composta, 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 Hypocina® Composta apresenta o maior risco de reações anafiláticas ou anafilactoides.

O risco de reações anafilactoides potencialmente graves a Hypocina® Composta 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 necessário cautela quando Hypocina® Composta for utilizada por pacientes com asma ou alergia atópica.

Antes da administração de Hypocina® Composta, o paciente deve ser adequadamente interrogado quanto a conhecidos efeitos com o uso prévio desta associação. Em pacientes com alto risco de reações anafilactoides, Hypocina® Composta só deve ser utilizada após consideração dos potenciais riscos em relação aos benefícios previstos. Se Hypocina® Composta 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 Hypocina® Composta estão também sob alto risco de resposta similar com outras pirazolonas, pirazolidinas e outros analgésicos não-narcóticos.

Reações hipotensivas isoladas

Hypocina® Composta 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. Hypocina® Composta 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 Hypocina® Composta 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 gastrintestinal
Foram relatados sangramentos gastrintestinais em pacientes tratados com dipirona. Muitos pacientes tinham recebido concomitantemente outros tratamentos (como AINEs – anti-inflamatóriosnão-esteroides) associados ao sangramento gastrintestinal, 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 Hypocina® Composta.

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, Hypocina® Composta só deve ser utilizada após consideração dos riscos/benefícios e precauções adequadas devem ser tomadas.
A administração parenteral de Hypocina® Composta 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.

Advertências relacionadas a excipientes
Hypocina® Composta injetável contém 163,75 mg de sódio em cada ampola de 5 ml (32,75 mg/ml), equivalentes a 8,19% da ingestão diária máxima recomentada pela OMS (Organização Mundial de Saúde) que é de 2 g de sódio para adultos. Contém 491,25 mg de sódio na dose diária máxima recomendada. Você deve considerar essa quantidade se está sob dieta com restrição de sódio.

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 Hypocina® Composta 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, Hypocina® Composta não deve ser utilizada 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, Hypocina® Composta é contraindicada durante o terceiro trimestre de gravidez.

Hypocina® Composta está classificada 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.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano - Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê.

- 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, Hypocina® Composta deve ser utilizada 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 necessário 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: Hypocina® Composta 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 gastrintestinal.
Substâncias beta-adrenérgicos: Hypocina® Composta pode aumentar a ação taquicárdica dos agentes beta- adrenérgicos.
Álcool: Os efeitos do álcool e Hypocina® Composta podem ser potencializados quanto 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

Mantenha em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C) e proteja da luz.

O prazo de validade da solução injetável é de 24 meses a partir da data de fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
A solução injetável é límpida e 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

NECESSÁRIO ADQUIR AGULHAS
Para aspirar o medicamento da ampola: 1 agulha hipodérmica 18G, tamanho 40 x 1,20mm.
Para aplicação via intravenoso: 1 agulha hipodérmica 25 x 0,8mm ou 1 scalp calibre 21G ou 23G.
Para aplicação via intramuscular: 1 agulha hipodérmica 30 x 0,70mm.

A princípio deve ser utilizada a menor dose eficaz para controle da dor.

Hypocina® Composta só deve ser administrada 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. Hypocina® Composta pode ser injetada 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
Hypocina® Composta 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 Hypocina® Composta não deve ser misturada com outras medicações na mesma seringa.
Em adultos aplicar 1 ampola de 5 mL, até 2 - 3 vezes ao dia, com intervalo de 6 a 8 horas.

Cada mL da solução injetável contém 4 mg de butilbrometo de escopolamina e 500 mg 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 1 mL 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 1 g de dipirona deve ser considerada de forma particularmente cuidadosa.
Hypocina® Composta solução injetável pode ser misturada 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 medico deverá ser consultado para investigar a causa dos sintomas. Hypocina® Composta não deve ser usada 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) devem 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

Hypocina® Composta se a sua utilização for por um curto período. Não há experiência com o uso em longo prazo.

9. REAÇÕES ADVERSAS
a. ações comuns (>1/100 e < 1/10): hipotensão, tontura, boca seca.
b. 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.
c. Reações raras (>1/10.000 e < 1/1.000): reação anafilática e reação anafilactóide principalmente após administração parenteral, asma em pacientes com síndrome de asma causada por analgésicos, erupção maculopapular.
d. 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.
e. 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 gastrintestinal, retenção urinária, cromatúria, anemia aplástica, pancitopenia (incluindo casos fatais) e Síndrome de Kounis.
*Apenas para Hypocina® Composta 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 Hypocina® Composta tenha sido administrado em outras ocasiões sem complicações. Há sinais que sugerem que o risco de agranulocitose pode estar elevado se Hypocina® Composta 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 Hypocina® Composta seja **imediatamente** suspensa e que seja consultado um médico mesmo que os resultados dos exames laboratoriais ainda não estejam disponíveis.
Reações mais leves (por exemplo, reações cutâneas e nas mucosas, como prurido, sensação de queimação, eritema, edema assim como dispneia e distúrbios gastrintestinais) podem levar a reações mais graves (por exemplo, urticária generalizada, angioedema grave com envolvimento da região laríngea, broncoespasmo grave, arritmia, diminuição da pressão arterial com eventual aumento inicial da pressão arterial). Hypocina® Composta deve, portanto, ser **imediatamente** suspensa 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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSES

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
MS 1.0387.0023
Farm. Resp.: Cristal Mel Guerra e Silva
CRF- MG nº 26.287

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.
R. Dr. Irineu Marcellini, 303 – Ribeirão das Neves – MG
C.N.P.J: 17.174.657/0001 – 78

Indústria Brasileira
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR: 08007045144

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Versão: 1.C



Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
14/10/2015	09045551/54	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	VP	4 MG/ML + 500 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 5 ML
29/05/2018	0436494/18-5	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 29/09/2017	VP	4 MG/ML + 500 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 5 ML
24/04/2019	0366906/19-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 19/02/2019	VP	4 MG/ML + 500 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 5 ML
16/12/2020	4552201/20-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/12/2020	4552201/20-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/12/2020	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 26/08/2020	VP/VPS	4 MG/ML + 500 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 5 ML

25/02/2021	0749882/21-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	Alteração dos dizeres legais	VP/VPS	4 MG/ML + 500 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 5 ML
23/12/2022	5090853/22-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/12/2022	5090853/22-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/12/2022	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 09/11/2022	VP/VPS	4 MG/ML + 500 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 5 ML
26/09/2025	1277114/25-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/09/2025	1277114/25-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/09/2025	Inclusão de nova apresentação: Caixa com 100 ampolas - Conforme Resolução-RE nº 3.353, de 29 de agosto de 2025 – DOU nº 165 de 01 de setembro de 2025.	VP/VPS	4 MG/ML + 500 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 5 ML
12/03/2026	*Será gerado após peticionamento	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/03/2026	*Será gerado após peticionamento	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/03/2026	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VPS	4 MG/ML + 500 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 5 ML 4 MG/ML + 500 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 5 ML