

Nepresol®

Cloridrato de hidralazina

Solução Injetável – 20 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NEPRESOL[®]

cloridrato de hidralazina

APRESENTAÇÃO

Solução injetável 20 mg/mL

Embalagem com 25 e 50 ampolas de 1 mL.

USO IM / IV / INFUSÃO IV

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Nepresol[®] 20 mg/mL

Cada mL contém:

cloridrato de hidralazina 20 mg

Veículo estéril q.s.p..... 1 ml

(Veículo: propilenoglicol, água para injetáveis).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento de hipertensão essencial, isolada ou acompanhada.

É utilizado concomitante, com outros anti-hipertensivos, como betabloqueadores e diuréticos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O cloridrato de hidralazina é o fármaco de primeira escolha para o tratamento agudo da hipertensão arterial grave na gestação.

Bourjeily G, Miller M. Obstetric disorders in the ICU. *ClinChest Med.* 2009;30(1):89–102

Cloridrato de hidralazina mostrou-se eficaz nos casos de pré-eclampsia.

Hebert CJ, Vidt DG. Hypertensive Crises. *Prim Care.* 2008;35(3):475-87.

Roeder EC. Efeito sobre o traçado cardiocográfico da hidralazina venosa utilizada como droga de escolha em gestante internadas com emergência hipertensiva [dissertação]. Belo Horizonte (MG): Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; 2006. 55 p. Pós-Graduação.

Secretaria de Políticas de Saúde, Área Técnica da Saúde da Mulher. *Urgências e Emergências Maternas: guia para diagnóstico e conduta em situações de risco de morte materna.* 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2000. p.36.

Doze portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS), idade média 45,3315,82 (21 a 66) anos com sintomas vários e PA sistólica (PAS) ≥ 180 e diastólica ≥ 126 mmHg, em ausência de emergência hipertensiva e de encefalopatia hipertensiva, receberam HHC1-5 mg. No tempo médio de $24,5 \pm 19,2$ min, houve redução significativa ($p < 0,001$) da PAS ($208 \pm 19,4$ para $176 \pm 17,2$) e da PAD ($133 \pm 11,3$ para $112 \pm 11,5$) com aumento não significativo da FC ($72 \pm 12,9$ para $80 \pm 15,5$). Três (50%) pacientes apresentaram efeitos colaterais hipotensão postural após 15 mg de HHC1, dor precordial com modificações do segmento ST-T ao ECG, e eritema cutâneo.

Cesar LAM, Amato R, Pfeferman E, Serrano CV, Ramires JAF, Bellotti G, Pileggi F. Uso da hidralazina intravenosa para o tratamento da crise hipertensiva. *ArqBrasCardiol.* 1991;56(5):381-3.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A hidralazina exerce seu efeito vasodilatador periférico através de uma ação relaxante direta sobre a musculatura lisa vascular, predominantemente nas arteríolas. Os mecanismos moleculares que medeiam essa ação ainda não estão completamente elucidados. Na hipertensão, este efeito resulta numa redução da pressão arterial (mais a diastólica do que a sistólica) e num aumento da frequência cardíaca, do volume de ejeção e do débito cardíaco.

A dilatação das arteríolas atenua a hipotensão postural e promove um aumento do débito cardíaco.

A vasodilatação periférica é difusa, mas não uniforme. O fluxo sanguíneo renal, cerebral, coronariano e esplâncnico aumentam, a não ser que a queda da pressão arterial seja muito acentuada. A resistência vascular nos leitos cutâneos e muscular não é afetada de maneira considerável. Uma vez que a hidralazina não apresenta propriedades cardiodepressoras ou simpátolíticas, os mecanismos regulatórios reflexos produzem um aumento no volume de ejeção e da frequência cardíaca. A taquicardia reflexa induzida, que pode ocorrer como um efeito paralelo pode ser controlado pelo tratamento concomitante com betabloqueador ou qualquer substância que iniba a função simpática. O uso da hidralazina pode ocasionar retenção de líquidos e sódio, produzindo edema e reduzindo o volume urinário. Estes efeitos indesejáveis podem ser prevenidos com a administração concomitante de um diurético.

Farmacocinética

Absorção e concentrações plasmáticas

A hidralazina é rápida e completamente absorvida após sua administração por via oral. No plasma, apenas pequenas quantidades do fármaco livre podem ser encontradas. A maior parte do fármaco circulante está sob a forma conjugada, principalmente como hidrazona do ácido pirúvico. Apenas a chamada hidralazina "aparente", isto é, a soma da hidralazina livre e da hidralazina conjugada, pode ser determinada adequadamente. O pico das concentrações plasmáticas é alcançado dentro de uma hora, na maioria dos casos. A hidralazina administrada por via oral sofre um efeito de "primeira passagem" dose-dependente (biodisponibilidade sistêmica de 26 a 55%), que depende da capacidade acetiladora do organismo de cada indivíduo. Em resposta à mesma dose, uma capacidade acetiladora lenta apresenta níveis plasmáticos mais elevados de hidralazina "aparente" do que uma capacidade acetiladora rápida.

Após administração de hidralazina por via intravenosa, não ocorre efeito de primeira passagem, portanto a acetilação não tem influência sobre os níveis plasmáticos.

Distribuição

A capacidade da hidralazina em ligar-se às proteínas plasmáticas situa-se entre 88 e 90%. A hidralazina é rapidamente distribuída no organismo e apresenta uma afinidade específica pelo tecido muscular das paredes arteriais. A hidralazina atravessa a barreira placentária e também é excretada através do leite materno.

Biotransformação

A metabolização sistêmica no fígado se dá por hidroxilação do anel e conjugação com o ácido glicurônico e a capacidade acetiladora não afeta a eliminação.

Eliminação

A meia-vida plasmática geralmente varia de 2 a 4 horas, porém em acetiladores rápidos é mais curta, sendo em média de 45 minutos. Em pacientes com a função renal diminuída, a meia-vida plasmática é prolongada até 16 horas com um *clearance* (depuração) de creatinina <20 mL/min.

A idade avançada não afeta nem a concentração sanguínea e nem o *clearance* (depuração) sistêmico do fármaco. Contudo, a eliminação renal do fármaco pode ser afetada, em grande parte, pela função renal diminuída pela idade. A hidralazina e seus metabólitos são rapidamente excretados pelos rins. Cerca de 24 horas após a dose oral, aproximadamente 80% da mesma pode ser recuperada na urina. A maioria da hidralazina excretada está sob forma de metabólitos acetilados e hidroxilados, alguns dos quais conjugados com o ácido glicurônico. Cerca de 2 a 14% da dose é excretada como hidralazina "aparente". Na administração intravenosa é parcialmente excretada através das fezes (aproximadamente 6%).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Nepresol® é contraindicado em casos de hipersensibilidade ao cloridrato e derivados de hidralazina, dihidralazina ou aos componentes da fórmula, doença cardíaca reumática da válvula mitral, taquicardia severa ou com caso recente de infarto do miocárdio, aneurisma dissecante da aorta e lúpus eritematoso

sistêmico idiopático e doenças correlatas. Seu uso deve ser cauteloso em pacientes com histórico de distúrbios coronarianos ou sob tratamento com medicamentos antidepressivos.

Categoria de Risco na Gravidez: C - não há estudos controlados em mulheres grávidas.

“Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.”

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os pacientes medicados com hidralazina devem usar com cuidado os inibidores da monoaminoxidase (IMAO), bem como deve ser feita uma observação cuidadosa quando se usam conjuntamente outros anti-hipertensivos como o diazóxido, pois podem ocorrer episódios de hipotensão severa.

A administração deve ser feita com cautela em pacientes com distúrbios coronarianos e em presença de terapia simultânea com antidepressivos tricíclicos e inibidores da MAO.

Alguns casos isolados de neurite periférica foram relatados. As referências publicadas sugerem um efeito antipiridoxina, que pode responder à administração de piridoxina ou à retirada do fármaco.

Recomenda-se a realização de uma contagem sanguínea total e uma titulação dos fatores antinucleares (FAN) antes e periodicamente durante a terapia prolongada com hidralazina, mesmo se o paciente for assintomático. Esses exames são também indicados se os pacientes desenvolverem artralgia, febre, dor no peito, mal-estar persistente ou outros sinais e sintomas inexplicados. Um título positivo dos fatores antinucleares exigirá que o médico faça uma avaliação cuidadosa das implicações dos resultados em relação aos benefícios da terapia prolongada com hidralazina.

Efeitos hematológicos adversos, como por exemplo, redução nos níveis de hemoglobina e na contagem de células vermelhas, leucopenia, agranulocitose e púrpura, foram relatadas em alguns poucos casos. Se ocorrer desenvolvimento dessas anormalidades, o tratamento deve ser descontinuado.

A hidralazina pode provocar ataques anginosos e alterações no ECG indicativos de isquemia do miocárdio. Portanto, deve-se ter cautela em pacientes com suspeita de doença arterial coronariana ou doenças cerebrovasculares agudas, uma vez que pode ocorrer aumento da isquemia.

Em pacientes com disfunção renal moderada a grave (clearance (depuração) de creatinina < 30mL/min ou concentração sérica de creatinina >2,5mg/100mL ou 221mcmol/L) ou disfunção hepática, a dose ou o intervalo de dose devem ser adaptados de acordo com a resposta clínica para evitar acúmulo da substância ativa "aparente".

Quando submetidos a cirurgias, os pacientes tratados com hidralazina poderão apresentar uma queda na pressão arterial. Nestes casos, não se deve empregar adrenalina para corrigir a hipotensão, uma vez que ela aumenta os efeitos de aceleração cardíaca da hidralazina. Deve-se dar atenção especial ao paciente quando se tratar de terapia inicial para a insuficiência cardíaca.

O paciente deve ser mantido sob cuidadosa vigilância e/ou monitorização hemodinâmica para adeteção precoce de uma hipotensão postural ou taquicardia. Quando for indicada a interrupçãoda terapia na insuficiência cardíaca, a hidralazina deve ser retirada gradualmente (exceto em situações graves, tais como, na síndrome similar ao lúpus eritematoso sistêmicoou discrasiasanguínea) a fim de evitar aprecipitação e/ou exacerbação da insuficiência cardíaca.

O estado geral da circulação induzido pela hidralazina pode acentuar certas condições clínicas. A estimulação do miocárdio pode provocar ou agravar a angina pectoris não controlada ou sem tratamento. Portanto, a hidralazina somente deve ser administrada a pacientes portadores de doença arterial coronariana suspeita ou conhecida, que estejam sob tratamento com betabloqueadores ou em combinação com agentes simpatolíticos adequados. É importante que a administração do agente betabloqueador seja iniciada alguns dias antes do início do tratamento com a hidralazina.

Os pacientes que sofreram infarto do miocárdio não deverão receber a hidralazina até que atinjam a fase de estabilização pós-infarto.

O tratamento prolongado com a hidralazina (usualmente tratamentos com mais de 6 meses de duração) pode provocar o aparecimento de uma síndrome similar ao lúpus eritematoso sistêmico, especialmente quando a posologia prescrita exceder os 100mg diários. Em sua forma moderada, esta síndrome lembra a artrite reumatoide (artralgia, algumas vezes associada à febre, anemia, leucopenia, trombocitopenia e *rash*cutâneo), sendo comprovadamente reversível após a descontinuação do tratamento. Em sua forma mais grave, esta síndrome assemelha-se ao lúpus eritematoso sistêmico agudo (manifestações similares à forma mais leve, pleurite, derrames pleurais e pericardite, sendo que o sistema nervoso e o comprometimento renal são mais raros no lúpus idiopático), podendo-se utilizar tratamento prolongado com corticosteroides para reverter completamente esta síndrome. Em particular, os sintomas renais são menos freqüentes que a síndrome do lúpus eritematoso idiopático sendo os sintomas pleuro-pulmonares e a pericardite mais frequentes.

Durante tratamentos prolongados com a hidralazina, é aconselhável a determinação dos fatores antinucleares (FAN) e a realização de exames de urina com intervalos regulares de aproximadamente 6 meses. A ocorrência de microhematúria e/ou proteinúria, em particular associada a títulos positivos dos fatores antinucleares, pode indicar sinais iniciais de uma glomerulonefrite por imunocomplexos associada à síndrome similar ao lúpus eritematoso sistêmico. Na ocorrência de um claro desenvolvimento de sintomas e sinais clínicos, o medicamento deverá ser descontinuado imediatamente.

Idosos: podem ser mais sensíveis aos efeitos hipotensores. Além disso, o risco de hipotermia induzida por hidralazina pode ser aumentado em pacientes idosos.

Crianças: embora haja alguma experiência com o uso de hidralazina em crianças, ensaios clínicos controlados para estabelecer a segurança e a eficácia nessa faixa etária não foram realizados.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

A hidralazina, especialmente no início do tratamento, poderá prejudicar os reflexos do paciente, por exemplo, ao dirigir veículos e/ou operar máquinas.

Gravidez e Lactação

Embora a experiência clínica no terceiro trimestre de gravidez seja extensa, não têm sido observados efeitos adversos graves devido ao uso da hidralazina na gravidez humana. Entretanto, experimentos com animais têm demonstrado um potencial teratogênico em camundongos, mas não em outras espécies animais. A hidralazina atravessa a placenta. O uso de hidralazina na gravidez, antes do terceiro trimestre deve ser evitado, porém o medicamento pode ser empregado no final da gravidez se não existir outra alternativa mais segura, ou quando adoença determinar sérios riscos para a mãe e/ou para o recém nascido, como por exemplo, nos casos de pré-eclampsia e/ou eclampsia. A hidralazina é excretada através do leite materno, porém os dados disponíveis não relatam efeito adverso sobre o recém-nascido. As mães sob tratamento com hidralazina podem amamentar seus filhos, desde que se observe cuidadosamente a possível ocorrência de efeitos adversos inesperados.

Embora a experiência clínica não inclua qualquer evidência positiva de efeitos adversos no feto humano, hidralazina deve ser utilizado durante a gravidez somente se claramente o benefício justificar o risco potencial.

Categoria de Risco na Gravidez: C: não há estudos controlados em mulheres grávidas.

“Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.”

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os anestésicos em geral aumentam o efeito da hidralazina. Outros fármacos hipotensores, tais como o diazóxido, quando utilizados em combinação com a hidralazina podem provocar hipotensão severa. O tratamento com hidralazina contraindica a administração simultânea de barbitúricos, sulfas e isoniazida.

O tratamento concomitante com outros vasodilatadores, antagonistas de cálcio, inibidores da ECA, diuréticos, anti-hipertensivos, antidepressivos tricíclicos e tranquilizantes maiores, assim como o consumo de álcool, podem potencializar o efeito redutor da pressão arterial de hidralazina.

Os anti-inflamatórios não esteroides como: ácido mefenâmico, ácido tiaprofênico, cetoprofeno, cetorolaco, celecoxibe, diclofenaco, fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, meloxicam, piroxicam, naproxeno, oxaprozina, rofecoxibe, valdecoxibepodem diminuir o efeito anti-hipertensivo da hidralazina.

Fitoterápicos com propriedades hipertensivas como alcaçuz, gengibre, ginseng(americano), pimenta de caiena podem diminuir o efeito anti-hipertensivo dos anti-hipertensivos.

Fitoterápicos com propriedades hipotensivas como quinina, vinca, visco podem aumentar o efeito hipotensivo dos anti-hipertensivos.

Simpaticomiméticos, tais como a cocaína, dobutamina, dopamina, noradrenalina, adrenalina, metaraminol, metoxamina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina e efedrina, podem antagonizar os efeitos anti-hipertensivos de hidralazina, quando administrado concomitantemente.

Ao contrário, hidralazina pode antagonizar a resposta pressora à adrenalina.

A administração de estrógenos pode aumentar a retenção de líquidos, o que aumenta a pressão arterial antagonizando assim o efeito anti-hipertensivos da hidralazina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente controlada, entre 15° e 25°C, protegido da luz.

O prazo de validade é de 18 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem. Não deve ser utilizado fora deste prazo sob risco de ineficiência terapêutica.

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

“Não use medicamento com o prazo de validade vencido.”

“Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.”

ONepresol® solução injetável apresenta-se como uma solução límpida, incolor a amarelada, essencialmente livre de partículas visíveis.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Nepresol® destina-se ao uso intramuscular, intravenoso lento e infusão intravenosa.

A dose deve ser sempre individualizada e ajustada de acordo com a pressão arterial do paciente. A administração parenteral de hidralazina deve ser sempre realizada com cautela e sob rigorosa supervisão médica.

A pressão arterial e a frequência cardíaca devem ser verificadas frequentemente (a cada 5 minutos). Os níveis de pressão arterial podem começar a cair em poucos minutos após a injeção, com uma diminuição média máxima ocorrendo em 10 a 80 minutos. A resposta satisfatória pode ser definida como uma diminuição na pressão arterial diastólica para 90–100mmHg.

Doses:

Doses iniciais de 1 a 10mg, por injeção intravenosa lenta, que pode ser repetida, se necessário, após um intervalo de 20 a 30 minutos (para evitar diminuição brusca na pressão arterial, com redução crítica da perfusão cerebral ou útero-placentária).

Em crises hipertensivas, exceto pré-eclampsia/eclampsia, doses de até 40mg têm sido utilizadas.

A hidralazina pode ser administrada por infusão intravenosa contínua, iniciando com uma velocidade de fluxo de 200 a 300mcg/min. A velocidade de manutenção do fluxo deve ser determinada individualmente e, em geral, situa-sedentro da faixa de 50 a 150mcg/min.

Pacientes com insuficiência renal pode exigir uma dose inferior. Em casos em que há um aumento previamente existente na pressão intra-craniana, diminuição da pressão arterial pode aumentar a isquemia cerebral.

Pacientes idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos das doses usuais para adultos.

Crianças:

Emergência hipertensiva: dose usual entre 0,1 a 0,5mg/kg, a cada quatro ou seis horas, IM/IV. Não exceder uma dose inicial de 20mg.

Injeção intravenosa lenta: 0,1 a 0,5mg/kg, a cada quatro ou seis horas, se necessário (não exceder 3mg/kg/dia ou 60mg/dia). Pacientes pediátricos com 12 anos ou mais, doses de 1 a 10mg, repetidas a cada quatro ou seis horas, se necessário.

Infusão intravenosa contínua: 0,0125 a 0,05mg/kg/hora (não exceder 3mg/kg/dia). Pacientes pediátricos com 12 anos ou mais, doses de 3 a 9mg/hora (não exceder 3mg/kg/dia).

Diluição e Administração:

Cada ampola apresenta 20mg. Dilui-se o conteúdo de uma ampola em 9mL de solução de cloreto de sódio 0,9% injetável para concentração de 2mg/mL.

Para adultos, adose inicial recomendada é de 1 a 5mg por via intravenosa, seguida por um período de 20 minutos de observação. Se não for obtido controle da pressão arterial (queda de 20% dos níveis iniciais ou PAD entre 90 e 100 mmHg) pode-se administrar de 5mg a 10mg em intervalos de 20 minutos até uma dose cumulativa máxima de 40 mg. A ausência de resposta deve ser considerada como hipertensão refratária. O efeito hipotensor dura entre duas a seis horas.

Secretaria de Políticas de Saúde, Área Técnica da Saúde da Mulher. Urgências e Emergências Maternas: guia para diagnóstico e conduta em situações de risco de morte materna. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2000. p.36.

Estudos demonstraram compatibilidade de cloridrato de hidralazina com solução de cloreto de sódio 0,9% na concentração de 200 a 400mg/L.

Trissel LA. Handbook on Injectable Drugs. 16 ed. Bethesda (MD): ASHP; 2011. p.836.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Frequência das Reações Adversas	
> 1/10 (> 10%)	Muito comum
> 1/100 e < 1/10 (> 1% e < 10%)	Comum (frequente)
> 1/1.000 e < 1/100 (> 0,1% e < 1%)	Incomum (Infrequente)
> 1/10.000 e < 1.000 (> 0,01% e < 0,1%)	Rara
< 1/10.000 (< 0,01%)	Muito rara

Sistema cardiovascular

Muito comuns: taquicardia, palpitação.

Comuns: *flushing*(rubor), hipotensão, sintomas de angina.

Incomuns: edema, insuficiência cardíaca congestiva.

Muito raras: respostas pressóricas paradoxais.

Sistema nervoso central e periférico

Muito comum: cefaleia.

Incomum: vertigens.

Muito raras: neurites periféricas, polineurites, parestesia (os mesmos podem ser revertidos pela administração de piridoxina) e tremor.

Sistema músculoesquelético

Comuns: artralgia, mialgia, edema articular, câibras.

Pele e anexos

Incomum: *rash*(erupção cutânea).

Sistema urogenital

Incomuns: proteinúria, creatinina plasmática aumentada, hematúria, algumas vezes associada à glomerulonefrite.

Muito raras: insuficiência renal aguda, retenção urinária.

Trato gastrointestinal

Comuns: distúrbios gastrointestinais, diarreia, náusea, vômitos.

Incomuns: icterícia, hepatomegalia, função hepática anormal, algumas vezes associada à hepatite.

Muito rara: íleo paralítico.

Sangue

Incomuns: anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia com ou sem púrpura.

Muito raras: anemia hemolítica, leucocitose, linfadenopatia, pancitopenia, esplenomegalia, agranulocitose.

Efeitos psicossomáticos

Incomuns: agitação, anorexia, ansiedade.

Muito raras: depressão, alucinações.

Órgãos do sentido

Incomuns: aumento do lacrimejamento, conjuntivite, congestão nasal.

Reações de hipersensibilidade

Incomuns: síndrome similar ao lúpus eritematoso sistêmico, reações de hipersensibilidade tais como prurido, urticária, vasculite, eosinofilia, hepatite.

Trato respiratório

Incomum: dispneia, dor pleural.

Outros

Incomuns: febre, perda de peso, mal-estar, turgência vascular difusa.

Muito rara: exoftalmia.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas frequentes na superdose são a hipotensão, taquicardia e rubor cutâneo generalizado, isquemia miocárdica e arritmia cardíaca também podem ocorrer. Superdose severa pode resultar em choque profundo. Tratamento: a assistência ao sistema cardiovascular é a primeira providência a ser tomada. O choque deve ser tratado com expansores de volume, se possível sem recorrer a vasopressores. Caso um vasopressor seja necessário, deve ser usado aquele com menor possibilidade de produzir ou agravar uma arritmia cardíaca. Digitalização pode ser necessária. A função renal deve ser monitorizada e assistida conforme a exigência do caso.

“Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.”

III – DIZERES LEGAIS

MS n.º 1.0298.0089

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.

Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo - SP

CNPJ nº 44.734.671/0008-28 - Indústria Brasileira

N.º do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho / rótulo

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

R_0089_01

