

Endofolin[®]

MARJAN INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA.

Comprimidos revestidos
5 mg

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Endofolin[®]

ácido fólico



APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos de 5 mg em embalagens com 30 e 90 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 14 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

ácido fólico 5 mg

Excipientes: lactose monohidratada, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio e corante verde appeal VL 133 (azul de indigotina 132 laca de alumínio e amarelo de quinolina laca de alumínio).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Endofolin[®] é destinado para as seguintes situações clínicas:

Ginecologia e Obstetrícia

A suplementação com ácido fólico diminui a ocorrência e recorrência de malformações fetais como Defeitos do Fechamento do Tubo Neural.

Nefrologia

Pacientes submetidos à diálise podem necessitar de complementação de ácido fólico, para redução dos níveis de homocisteína.

Reumatologia

A suplementação com ácido fólico auxilia na redução da incidência de danos tóxicos hepáticos e gastrointestinais em pacientes em tratamento com o metotrexato.

Clínica médica

Suplemento para quadros de deficiência de folato, utilizado para redução dos níveis de homocisteína.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Ginecologia e Obstetrícia

Os Defeitos do Fechamento do Tubo Neural são anomalias congênitas que surgem durante o desenvolvimento cerebral e da coluna vertebral fetal, como a anencefalia, espinha bífida aberta (mielomeningocele) e a encefalocele, e estão associados com uma significativa morbidade e mortalidade infantil. A incidência dos defeitos do fechamento do tubo neural está em torno de 1:1000 nascimentos, sendo a deficiência nutricional do ácido fólico no período periconcepcional bem estabelecida na literatura como agente etiológico dos Defeitos do Fechamento do Tubo Neural¹.

O grupo MRC VITAMIN STUDY RESEARCH GROUP, em 1991, conduziu um estudo clínico multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado com 1817 gestantes com antecedentes de risco para a ocorrência de defeitos do fechamento do tubo neural. As gestantes foram randomizadas em quatro grupos para receber suplementação com ácido fólico na dose de 4 mg/dia, com adição de outras vitaminas, somente suplemento vitamínico sem adição de ácido fólico ou placebo até a 12ª semana de gestação. Os resultados do estudo demonstraram que a incidência de malformação do tubo neural entre as gestantes suplementadas com ácido fólico foi 72% menor quando comparada com as gestantes que não utilizaram o ácido fólico. Os resultados demonstraram ainda que a adição de outras vitaminas não teve nenhum efeito protetor significativo na ocorrência de Defeitos do Fechamento do Tubo Neural².

Laurence e colaboradores (1981) realizaram um estudo randomizado, duplo-cego e placebo controlado com 111 gestantes com risco elevado para ocorrência de Defeitos do Fechamento do Tubo Neural. As pacientes foram alocadas para receber tratamento com 4 mg/dia de ácido fólico ou placebo durante o período periconcepcional. Os resultados do estudo demonstraram que nenhuma gravidez no grupo suplementado com ácido fólico resultou no nascimento de bebês com malformação do tubo neural, enquanto que 4 crianças de mães tratadas com placebo apresentaram essa anomalia congênita, indicando que o ácido fólico é um tratamento seguro e eficaz para prevenção de Defeitos de Fechamento do Tubo Neural³.

Estudo prospectivo conduzido por Vergel e colaboradores (1990), o qual recomendou a suplementação com 5 mg/dia de ácido fólico durante o período periconcepcional, demonstrou que as gestantes suplementadas não apresentaram ocorrência/recorrência de malformações do tubo neural, quando comparadas com o grupo de gestantes não suplementadas, onde foi constatado a ocorrência de quatro nascimentos com malformação do tubo neural⁴.

Em uma meta-análise realizada por Wald e colaboradores (2001), concluiu-se que um aumento na ingestão de ácido fólico de 2, 4 e 5 mg/dia pode reduzir o risco de Defeitos do Fechamento do Tubo Neural em até 82, 89 e 91%, respectivamente⁵.

Nefrologia

Em pacientes com doença renal em estágio avançado, a hiperhomocisteinemia é extremamente comum e favorece a formação de aterosclerose e trombose⁶, correspondendo a cerca de 50% da taxa mortalidade neste grupo de pacientes⁷.

McGregor e colaboradores (2000) conduziram um estudo clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado com 33 pacientes em hemodiálise ou diálise peritoneal, os quais foram randomizados para

receber tratamento com 5 mg/dia de ácido fólico ou placebo por um período de 3 meses. Os dados obtidos no estudo demonstram que o ácido fólico foi eficaz em reduzir a concentração sérica de homocisteína quando comparado com o grupo placebo. Além disso, observou-se que a suplementação com ácido fólico foi bem tolerada e nenhum efeito adverso foi reportado durante o estudo⁶.

Estudo clínico conduzido com 16 pacientes com falência renal crônica e submetidos à hemodiálise foi realizado por Al-Marafi e colaboradores (2006). Os pacientes foram selecionados para receber tratamento com 5 mg/dia de ácido fólico por um período de 6 semanas e um grupo foi mantido como controle. Os resultados demonstraram que a suplementação com ácido fólico reduziu significativamente os níveis de homocisteína, enquanto que nenhuma diferença significativa foi observada nos pacientes do grupo controle⁸.

Righetti e colaboradores (2003) conduziram um estudo prospectivo randomizado com 81 pacientes crônicos em hemodiálise, sendo os mesmos randomizados para receber 5 mg/dia de ácido fólico, 15 mg/dia de ácido fólico ou foram mantidos sem tratamento para compor o grupo controle. Os dados observados no estudo indicam que a suplementação com ácido fólico, em ambas as dosagens empregadas, resultou em uma diminuição significativa dos níveis séricos de homocisteína em pacientes submetidos à hemodiálise quando comparado com o grupo controle. Além disso, os resultados demonstraram que 15 mg/dia de ácido fólico não foi superior a dose de 5 mg/dia de ácido fólico na diminuição da concentração plasmática de homocisteína⁹.

Reumatologia

O metotrexato é a droga antirreumática que modifica o curso da doença (DARMDs) mais utilizada no tratamento da artrite reumatoide. Contudo, aproximadamente 30% dos pacientes acabam descontinuando o tratamento devido a alta taxa de toxicidade do mesmo, principalmente hepática e gastrointestinal¹⁰.

Van Ede e colaboradores (2001) conduziram um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e placebo controlado, com 434 pacientes em tratamento com metotrexato com artrite reumatoide. No estudo, a dose inicial de metotrexato, em ambos os grupos, foi de 7,5 mg/semana, sendo que a mesma poderia ser elevada para até 25 mg/semana. No grupo alocado para receber a suplementação com ácido fólico, a posologia administrada foi de 1 mg/dia de ácido fólico para a dose de 7,5 mg/semana de metotrexato, e de 2 mg/dia de ácido fólico para dose ≥ 15 mg/semana de metotrexato. Os dados do estudo demonstraram que 38% dos pacientes no grupo placebo descontinuaram o tratamento com metotrexato comparado com 17% dos pacientes alocados no grupo suplementado com ácido fólico. Além disso, observou-se uma menor incidência de elevação na concentração da enzima ALT (alanina transaminase) nos pacientes tratados com ácido fólico quando comparado com o grupo controle¹⁰.

Outro estudo conduzido por Suzuki e colaboradores (1999), em 14 pacientes com artrite reumatoide tratados com metotrexato, os quais apresentavam alta concentração da enzima ALT, demonstrou que a suplementação de 5 mg de ácido fólico administrado uma vez por semana, 36 horas após a administração do metotrexato, foi capaz de reduzir os níveis séricos da enzima ALT em todos os pacientes do estudo, indicando um efeito hepatoprotetor do ácido fólico em pacientes tratados com metotrexato¹¹.

Clínica médica

A homocisteína é um aminoácido contendo enxofre formado durante o metabolismo da metionina. Estudos tem relatado que diversos fatores, incluindo idade, gênero, fumo, consumo de álcool, disfunção da tireoide, falência renal, nutrição inadequada (deficiência de folato, vitamina B₆ e vitamina B₁₂), medicamentos e o tipo genético da enzima metilenotetrahidrofolato redutase, podem afetar a concentração sérica de homocisteína¹². Pesquisas recentes sugerem que, quando a homocisteína celular atinge a circulação, mesmo que em quantidades ligeiramente elevadas, o risco para o desenvolvimento de doença cardíaca coronariana, infarto, doença vascular periférica e trombose venoso e embolismo aumentam significativamente¹². O tratamento com ácido fólico, um co-substrato no processo de remetilação da homocisteína, tem demonstrado atuar na redução da concentração plasmática de homocisteína¹³.

Aghamohammadi e colaboradores (2011), conduziram um estudo clínico duplo-cego e placebo controlado com 70 pacientes com quadro clínico de *Diabetes mellitus* tipo 2 os quais apresentam níveis circulantes de homocisteína maiores do que pacientes que não possuem a doença. Os participantes foram randomizados para receber tratamento com 5 mg/dia de ácido fólico ou placebo por um período de 8 semanas. Os dados obtidos no estudo demonstraram que o tratamento com ácido fólico foi capaz de reduzir significativamente os níveis séricos de homocisteína, enquanto que o tratamento com o placebo não produziu nenhuma mudança significativa nos níveis de homocisteína¹².

Thambyrajah e colaboradores (2001), realizaram um estudo clínico duplo-cego e placebo controlado com 90 pacientes com doença arterial coronariana, com níveis séricos elevados de homocisteína. Os pacientes foram randomizados para receber tratamento com 5 mg/dia de ácido fólico ou placebo por um período de 12 semanas. Ao final do estudo a concentração sérica de homocisteína foi mesurada e observou-se que, nos pacientes em tratamento com ácido fólico, houve um aumento significativo de folato sérico e uma redução também significativa na concentração sérica de homocisteína quando comparado com o grupo placebo. Além disso, os dados do estudo demonstraram que o tratamento com ácido fólico foi bem tolerado pelos participantes, e nenhum efeito adverso foi reportado durante o período do estudo¹³.

Em outro estudo clínico realizado por Guo e colaboradores (2009) em 82 pacientes com angina instável, com níveis elevados de homocisteína, foi observado que a administração de 5 mg/dia de ácido fólico por um período de 8 semanas resultou em uma redução significativa da concentração sérica de homocisteína quando comparado com o grupo controle¹⁴.

Referências bibliográficas:

1. Lima M.M.S., Diniz C.P., Souza A.S.R, Melo A.SO., Noronha N.C. Ácido fólico na prevenção de gravidez acometida por morbidade fetal: aspectos atuais. FEMINA, 37(10): 570 – 575, 2009.
2. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. The Lancet, 338: 132-137, 1991.
3. Laurence K.M., James N., Miller M.H., Tennant G.B., CAMPBELL H. Double-blind randomized controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. British Medical Journal 282: 1509-1511, 1981.

4. Vergel R.G., Sanchez L.R., Heredero B.L., Rodriguez P.L., Martinez A.J. Primary prevention of neural tube defects with folic acid supplementation: Cuban experience. *Prenatal Diagnosis*, 10: 149-152, 1990.
5. Wald N.J., Law M.R., Morris J.K., Wald D.S. Quantifying the effect of folic acid. *The Lancet*, 358: 2069-2073, 2001.
6. McGregor D., Shand B., Lynn K. A controlled trial of the effect of folate supplements on homocysteine, lipids and hemorheology in end-stage renal disease. *Nephron*, 85: 215-220.
7. Tamadon M., Jamshidi L., Soliemani A., Ghorbani R., Malek F., Malek M. Effect of different doses of folic acid on serum homocysteine level in patients on hemodialysis. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 5(2): 93-96, 2011.
8. Al-Marafi A., Al-Ghuwari A. Folic acid treatment of hyperhomocysteinemia in dialysis patients. *J. Med. J.*, 40(3): 168-171, 2006.
9. Righetti M., Ferrario G., Milani S., Serbelloni P., Rosa L.L., Uccellini M., Sessa A. Effects of folic acid treatment on homocysteine levels and vascular disease in hemodialysis patients. *Med. Sci. Monit.* 9(4): PI37-42.
10. van Ede A.E., Laan R.F.J.M, Rood M.J., Huizinga T.W.J., van de Laar M.A.F.J., van Denderen C.J., Westgeest T.A.A, Romme T.C., Rooij D-J.R.A.M, Jacobs M.J.M., de Boo T.M., van der Wilt G-J., Severens J.L., Hartman M., Krabbe P.F.M., Dijkmans B.A.C., Breedveld F.C., van de Putte L.B.A. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight-week, multicenter, randomized, Double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatism*, 44(7): 1515-1524, 2001.
11. Suzuki Y., Uehara R., Tajima C., Noguchi A., Ide M., Ichikawa Y., Mizushima Y. Elevation of serum hepatic aminotransferases during treatment of rheumatoid arthritis with low-dose methotrexate. *Scand. J. Rheumatol.* 28: 273-81, 1999.
12. Aghomahammadi V., Gargari B.P., Aliasgharzadeh A. Effect of folic acid supplementation on homocysteine, serum total antioxidant capacity, and malondialdehyde in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of the American College of Nutrition*, 30(3): 210-215, 2011.
13. Thambyrajah J., Landray M.J., Jones H.J., McGlynn F.J., Wheeler D.C., Townend J.N. A randomized double-blind placebo-controlled trial of the effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid on endothelial function in patients with coronary artery disease. *Journal of the American Cardiology*, 37(7):2001.
14. Guo H., Chi J., Xing Y., Wang P. Influence of folic acid on plasma homocysteine levels & arterial endothelial function in patients with unstable angina. *Indian J. Med. Res.* 129: 279-284, 2009.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O ácido fólico é uma vitamina essencial na multiplicação celular de todos os tecidos, já que é indispensável à síntese do DNA e consequentemente à divisão celular. A criança e, em especial o lactente, possui um organismo em constante crescimento sendo, portanto, mais vulnerável a carências do ácido fólico.

A carência de ácido fólico vai afetar diretamente todos os tecidos, mas os efeitos prejudiciais são mais imediatos nos tecidos que se renovam numa velocidade mais rápida. Assim, os elementos figurados do sangue, o epitélio intestinal (especialmente o delgado) e mucosas, em geral, vão se renovar de forma

incompleta na carência de ácido fólico, originando graves distúrbios orgânicos que apresentam sinais clínicos pouco evidentes, havendo dificuldade no diagnóstico de sua carência.

Farmacocinética:

O ácido fólico é absorvido no intestino delgado (primariamente no jejuno). Antes da absorção, o poliglutamato de folato sofre hidrólise sob ação da enzima folato conjugase. Já na forma de monoglutamato de folato é absorvida em condições de pH ótimo (entre 5-6). Alcança o pico de concentração plasmática geralmente dentro de uma hora. É metabolizado no fígado a 5,6,7,8-ácidotetraidrofólico. Os metabólitos são distribuídos por todos os tecidos, mas são estocados principalmente no fígado. Folatos são liberados do fígado para circulação sistêmica e para a bile. Formas intactas geralmente são absorvidas pelo túbulo renal proximal, e os metabólitos são excretados pela urina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Endofolin® é contraindicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade ao ácido fólico ou para pacientes com anemia perniciosa, pois o ácido fólico pode mascarar os sintomas da anemia perniciosa.

O Endofolin® não deve ser utilizado nos casos de doenças hepáticas graves com distúrbio da coagulação ou reconhecida hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da formulação.

Deve ser administrado com cuidado em pacientes com doença pulmonar ou muito idosos.

Este medicamento é contraindicado para menores de 14 anos.

De acordo com categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta a categoria de risco A.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com insuficiência de sacarose-isomaltase.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Ácido fólico não é terapia apropriada para anemia perniciosa causada por deficiência de vitamina B₁₂.

Doses de ácido fólico acima de 100 µg/dia podem mascarar casos de anemia perniciosa (as características hematológicas normalizam, contudo, os danos neurológicos progridem).

O ácido fólico deve ser administrado com cautela em pacientes que possam estar com tumores folato dependentes.

Não há restrições específicas para o uso de Endofolin® em idosos e grupos especiais, desde que observadas às contraindicações e advertências comuns ao medicamento.

Este medicamento é contraindicado para menores de 14 anos.

De acordo com categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta a categoria de risco A.

Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez, desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.

O ácido fólico atravessa a barreira placentária. Quantidades significativas de ácido fólico e de seus produtos de metabolismo passam para o leite materno.

Atenção: Contém os corantes verde appeal vl-133 (azul de indigotina, laca de alumínio + amarelo de quinolina laca de alumínio) e dióxido de titânio.

Atenção: deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.

Atenção: contém 63,00 mg de lactose e 0,295 mg de sacarose (tipo de açúcar), abaixo de 0,25g/comprimido revestido.

Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez, desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação ácido fólico – medicamentos

Fenitoína, fenobarbital, primidona, aspirina, colestipol, cicloserina, metotrexato e enzimas pancreáticas reduzem os níveis de ácido fólico, enquanto que o ácido aminosalicílico, antiácidos, colestiramina, estrogênios, bloqueadores H₂ e a carbamazepina reduzem sua absorção. A excreção do ácido fólico está aumentada quando há administração de diuréticos e sua absorção pode ser diminuída em tratamentos com metformina. A suplementação com ácido fólico pode antagonizar os efeitos do tratamento com pirimetamina.

Interações ácido fólico – doenças

Anemia perniciosa – o ácido fólico não é terapia apropriada para tratar a anemia perniciosa podendo mascarar os seus sintomas.

Convulsões – o ácido fólico pode exacerbar as convulsões em pacientes com patologia reconhecida, particularmente em doses elevadas. Doses menores que 1000 µg raramente foram associadas ao aumento da atividade de convulsões.

Interação ácido fólico – exames laboratoriais

O ácido fólico pode interferir em diversos exames, entre eles: glicemia, glicosúria, transaminases, creatinina, desidrogenases láticas, ácido úrico, bilirrubina, carbamazepina, acetaminofeno e sangue oculto

nas fezes. Deve-se informar ao médico o uso de ácido fólico antes desses exames, e recomenda-se interromper seu uso.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30 °C).

Endofolin® 5 mg tem 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 prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Os comprimidos de Endofolin® 5 mg são revestidos, circulares, de coloração verde e superfície lisa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso oral.

Os comprimidos revestidos devem ser ingeridos inteiros e sem mastigar com quantidade suficiente de água para que sejam deglutidos.

De acordo com a indicação, a dose de ácido fólico pode variar conforme descrito abaixo:

Ginecologia e obstetrícia

Na prevenção de malformação do tubo neural o tratamento deve ser iniciado antes da concepção; deve-se administrar 1 comprimido de Endofolin® 5 mg diariamente em mulheres que planejam engravidar, prolongando o uso da medicação até o período de 12 semanas de gestação. A posologia de ácido fólico pode ser alterada a critério médico, não devendo ultrapassar a dose máxima de 15 mg/dia de ácido fólico.

Nefrologia

Em pacientes com doença renal crônica submetidos à diálise deve-se administrar 1 comprimido de Endofolin® 5 mg ao dia, por 8 a 12 semanas. A posologia de ácido fólico pode ser alterada a critério médico, não devendo ultrapassar a dose máxima de 15 mg/dia de ácido fólico.

Reumatologia

Na prevenção da toxicidade provocada pelo metotrexato deve-se administrar 1 comprimido de Endofolin® 5 mg uma vez por semana durante o tratamento com metotrexato. A posologia de ácido fólico pode ser alterada a critério médico de acordo com a dose de metotrexato administrada, não devendo ultrapassar a dose máxima de 15 mg/dia de ácido fólico.

Clínica médica

Para o tratamento de hiperhomocisteinemia deve-se administrar 1 comprimido Endofolin® 5 mg ao dia, por 8 a 12 semanas. A posologia de ácido fólico pode ser alterada a critério médico, não devendo ultrapassar a dose máxima de 15 mg/dia de ácido fólico.

Utilizar apenas a via oral. O uso deste medicamento por outra via, que não a oral, pode causar perda do efeito esperado ou mesmo promover danos ao seu usuário.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Geralmente o Endofolin® é bem tolerado. Ocasionalmente desencadeiam-se eritema, prurido e/ou urticária, contudo, em poucos dias esses sintomas desaparecem com a suspensão do uso. Efeitos adversos comuns são:

Gastrointestinais: alteração do paladar, perda de apetite, náuseas, distensão abdominal e flatulência;

Neurológicos: confusão mental;

Psiquiátricos: irritabilidade, perturbação no padrão do sono.

A frequência de ocorrência das reações adversas citadas não está disponível, sendo as reações relatadas apenas em casos isolados.

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

10. SUPERDOSE

A ocorrência de superdosagem é muito rara, mas em caso de ingestão, acidental ou proposital, de quantidades excessivas (15 mg), os principais sintomas são alterações no SNC e distúrbios gastrointestinais e cutâneos.

Precipitações de cristais de ácido fólico nos rins tem sido observadas em estudos com animais.

Caso ocorram estas reações e seja caracterizada uma superdose, as seguintes medidas de desintoxicação podem ser consideradas:

- Ingestão de água e/ou soro;
- Lavagem gástrica;
- Uso de carvão ativado;
- Indução ao vômito.

O excesso de ácido fólico pode levar a diminuição da absorção de zinco, acarretando sintomas como perda do apetite, alteração na saúde cutânea, entre outros.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0155.0245

Responsável Técnica: Regina Helena Vieira de Souza Marques

CRF-SP 6.394

Registrado e produzido por:

Marjan Indústria e Comércio Ltda.

Rua Gibraltar, 165 • Santo Amaro – São Paulo/SP

CEP 04755-070

CNPJ 60.726.692/0001-81

Produzido por:

Droxtex Indústria, Comércio e Participações Ltda.

Rua Vigário Taques Bitencourt, 258 • Santo Amaro • São Paulo/SP

CEP 04755-060 • CNPJ 05.090.043/0001-29

Indústria Brasileira

SAC 0800 055 45 45

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 17/12/2025.



Ref. Bula PA 408940

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA DO PROFISSIONAL DA SAÚDE

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
	NA	10454 – ESPECÍFICO - Notificação de alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/06/2024	0808939/24-6 0808828/24-4 0809090/24-4	12268 - Notificação da alteração de rotulagem - Adequação à RDC nº 768/2022 10149 – Específico - inclusão de local de fabricação do medicamento 10203 Específico - alteração maior de excipiente 1657 – Específico - alteração nos cuidados de conservação	08/19/2025	Composição 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento Dizeres legais	VP/VPS	5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 90
30/06/2025	NA	10454 – ESPECÍFICO - Notificação de alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	30/06/2025	0854047/25-1	12268 - Notificação da alteração de rotulagem - Adequação à RDC nº 768/2022	NA	Apresentação, Composição, 4. Contraindicações, 7. Cuidados de armazenamento do medicamento Dizeres Legais	VP/VPS	5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 90

14/07/2023	0726121/23-1	10454 – ESPECÍFICO - Notificação de alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/02/2023	0194988/23-6	10518 - ESPECÍFICO - Notificação de descontinuação definitiva de fabricação ou importação	28/02/2023	Apresentação Composição 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar	VP/VPS	5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 90
04.01.2021	0081152/21-1	10454 – ESPECÍFICO - Notificação de alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização do número telefone SAC Atualização da frase padrão do Sistema VIGIMED	VP/VPS	2 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 / 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 / 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 90
15.06.2020	1898296/20-4	10454 – ESPECÍFICO - Notificação de alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	-Atualização de DCB -Atualização da frase padrão do Sistema VIGIMED	VP/VPS	2 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 / 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 / 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 90
20.10.2017	2133067/17-1	10454 – ESPECÍFICO - Notificação de alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Composição Advertências e precauções	VP/VPS	2 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 / 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 / 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 90
16.02.2017	0262404/17-4	10454 – ESPECÍFICO - Notificação de alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Apresentação Composição Posologia e modo de usar	VP/VPS	2 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 / 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 / 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 90

29.08.2016	2230981/16-1	10454 – ESPECÍFICO - Notificação de alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Apresentação Composição Cuidados de armazenamento do medicamento Posologia e modo de usar	VP/VPS	2 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 / 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
01.06.2015	0482542/15-0	10454 – ESPECÍFICO - Notificação de alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Apresentação Composição Advertências e precauções Cuidados de armazenamento do medicamento Posologia e modo de usar Resultados de eficácia Contraindicações - Superdose	VP/VPS	2 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 / 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
10.03.2014	0171166/14-1	10461 – Específico – Inclusão inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Versão inicial	VP/VPS	2 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 / 5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30