

ARTRODAR[®]

TRB Pharma

Cápsulas

50 mg

ARTRODAR®
diacereína

APRESENTAÇÕES

Cápsulas de 50 mg em embalagem contendo 20, 30 ou 60 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de Artrodar® contém 50 mg de diacereína. Excipientes: lactose monoidratada e estearato de magnésio. Cápsula: dióxido de titânio, azul brilhante, vermelho allura 129 e gelatina.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Artrodar® é indicado no tratamento sintomático da osteoartrite (artrose e afecções articulares do tipo degenerativo).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Bartels e equipe (2010) avaliaram a eficácia e a segurança da diacereína no tratamento da osteoartrite. Esses autores realizaram meta-análise de estudos clínicos controlados e randomizados e verificaram que a diacereína constitui uma alternativa interessante para terapia da osteoartrite, principalmente nos casos em que o uso de paracetamol ou anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) não é recomendado ou, ainda, em pacientes com alto risco de sangramento gastrointestinal e doenças cardiovasculares.

Pavelka e colaboradores (2007) avaliaram a eficácia, segurança e duração do efeito residual da diacereína (50 mg duas vezes ao dia) durante o tratamento por 3 meses, em estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo. Cento e sessenta e oito pacientes com osteoartrite de joelho foram randomizados e tratados com diacereína ou placebo durante 3 meses, seguidos por mesmo período sem tratamento. Esses pacientes foram acompanhados durante 6 meses para determinar o efeito residual do medicamento após a farmacoterapia. Foi verificada melhora significativa no grupo tratado com diacereína quando comparado ao placebo, com reduções significantes na dor (WOMAC A) a partir da 8ª semana e no Índice WOMAC total a partir da 4ª semana. Uma tendência similar foi constatada em relação à função física (WOMAC C) e hipersensibilidade ao toque. No 5º mês, a diacereína demonstrou significativa superioridade quando comparada ao placebo nos índices WOMAC A e WOMAC total, demonstrando a persistência da eficácia do fármaco após o período de tratamento. Os índices de rigidez articular (WOMAC B) e o consumo de paracetamol foram similares nos dois grupos. Contudo, após a 16ª semana (período sem tratamento), esses parâmetros foram significativamente menores no grupo tratado com diacereína. Os julgamentos da eficácia global pelos pacientes e investigadores foram favoráveis à diacereína a partir da 12ª semana. Apesar da maior incidência de diarreia e amolecimento fecal com o uso do fármaco, quando comparado ao placebo, a diferença não foi estatisticamente significativa. Os resultados indicaram que a diacereína é bem tolerada e eficaz no tratamento da osteoartrite de joelho, apresentando eficácia residual prolongada durante 2 meses após a interrupção do tratamento.

Estudo randomizado, duplo-cego e controlado por AINEs realizado por Louthrenoo e colaboradores (2007) avaliou a eficácia, a segurança e o efeito residual da diacereína em comparação ao piroxicam, no tratamento de pacientes com osteoartrite de joelho. Os pacientes receberam diacereína (100 mg/dia) ou piroxicam (20 mg/dia), administrados por via oral durante 16 semanas. Os resultados demonstraram que, na 16ª semana, houve diminuição significativa da dor em ambos os grupos (diacereína: $-69,7 \pm 31,5\%$; piroxicam: $-74,1 \pm 26,2\%$). Em relação à descontinuação do tratamento, nas 20ª e 24ª semanas ocorreu aumento significativo da dor nos pacientes tratados com piroxicam ($-47 \pm 47,8\%$ e $-26,8 \pm 60,6\%$, respectivamente), enquanto que a melhora deste parâmetro persistiu a favor da diacereína ($-66,9 \pm 35,9\%$ e $-69,5 \pm 33,7\%$, respectivamente), demonstrando seu efeito residual após interrupção do tratamento. A incidência de eventos adversos foi similar em ambos os grupos, mas um número maior de pacientes tratados com piroxicam abandonou o estudo devido a estes eventos. As reações adversas mais comuns no grupo tratado com diacereína consistiram em alterações na coloração da urina, diarreia e distúrbios na motilidade do intestino, enquanto que dispepsia e edema comumente apareceram nas pessoas tratadas com piroxicam. Análises laboratoriais de sangue e urina não revelaram qualquer anormalidade nos dois grupos. Deste modo, os dados confirmaram que a diacereína foi tão efetiva quanto o piroxicam na redução da dor e na melhora funcional dos pacientes. Contudo, foi a única que exibiu efeito residual benéfico após suspensão do uso, além de apresentar melhor perfil de segurança.

Rintelen e colaboradores (2006) realizaram meta-análise em que foram avaliados estudos clínicos controlados e randomizados, relacionados à eficácia e segurança do uso de diacereína no tratamento dos sintomas da osteoartrite. Foram escolhidos estudos realizados em pacientes com osteoartrite de joelho e/ou quadril. Os resultados relacionaram 23 estudos, sendo que 19 destes foram incluídos na meta-análise, o que totalizou 2637 pacientes (1328 pacientes tratados com diacereína e 1309 pacientes em grupos comparativos). O efeito do uso de diacereína mostrou-se significativamente superior àquele proporcionado pelo placebo durante o período de tratamento. A diacereína e os AINEs apresentaram eficácia semelhante. Contudo, a diacereína demonstrou ação prolongada, persistindo por um

período de até três meses após o tratamento, com significativo efeito analgésico. O uso de AINEs resultou em eventos adversos mais graves, enquanto as reações adversas relacionadas ao uso de diacereína foram: amolecimento fecal, diarreia leve a moderada, dores abdominais, escurecimento da coloração da urina e, em alguns casos, pruridos e erupções cutâneas. A diarreia normalmente aparecia no início do tratamento e desaparecia no decorrer deste. Os dados obtidos forneceram evidências da eficácia da diacereína no tratamento sintomático da osteoartrite de joelho e quadril, com efeito prolongado e tolerabilidade aceitável.

O estudo ECHODIAH, publicado por Dougados e colaboradores (2001), objetivou avaliar os efeitos modificadores estruturais da diacereína em humanos e sua capacidade de retardar a diminuição progressiva da largura do espaço articular observada em pacientes com osteoartrite de quadril durante 3 anos. Um total de 507 pacientes com osteoartrite primária de quadril foi avaliado neste estudo duplo-cego, multicêntrico, randomizado e controlado por placebo. Os pacientes receberam tratamento por 3 anos com diacereína 50mg ou placebo, administrados duas vezes ao dia. Os resultados indicaram que os valores médios da taxa anual de estreitamento do espaço articular foram significativamente menores no grupo tratado com diacereína, quando comparados ao grupo placebo. Esses valores sugeriram que a progressão anual era estável no grupo placebo, enquanto diminuiu progressivamente no grupo diacereína, quando comparado com o início do estudo. O tratamento com a diacereína demonstrou um efeito poupador da cartilagem de 32%. Durante os 3 anos do estudo e 3 meses de acompanhamento, também foi demonstrado que a necessidade para a artroplastia total do quadril foi menor no grupo diacereína (14,5%), quando comparado ao grupo placebo (19,8%). A maioria das reações adversas relacionadas à diacereína foi de intensidade leve ou moderada, sendo que distúrbios gastrointestinais (diarreia e dispepsia) foram os mais frequentes. Também observou-se alteração da coloração da urina e distúrbios dermatológicos (prurido, eczema e *rash*). Não foram relatados óbitos, eventos adversos inesperados ou ulceração gastroduodenal nos grupos estudados. Também não foi observada nenhuma diferença clinicamente relevante nos sinais vitais e exames laboratoriais (sangue e urina) dos grupos que receberam diacereína e placebo. A avaliação de tolerabilidade foi pontuada como “boa ou excelente” por 81-93% dos pacientes que receberam diacereína e por 95-99% dos que receberam placebo. Baseado no exposto, o tratamento com diacereína retardou a diminuição progressiva da largura do espaço articular, apresentando significativo efeito modificador estrutural em pacientes com osteoartrite de quadril, quando comparado ao placebo. Além disso, demonstrou bom perfil de segurança após o tratamento contínuo por 3 anos.

Lequesne e equipe (1998) realizaram um estudo randomizado, multicêntrico e duplo-cego, comparando a diacereína com placebo. O estudo objetivou determinar se a diacereína, devido ao início lento de sua ação, poderia ser associada com AINEs durante um período inicial de tratamento, e se a diacereína seria capaz de manter a redução da dor sem a necessidade de uso concomitante de AINEs. Paralelamente, este estudo buscou confirmar uma prática clínica rotineira na França, onde os médicos prescrevem AINEs com diacereína nos 2 primeiros meses de tratamento. Pacientes com osteoartrite de joelho ou de quadril (n=183) receberam diacereína (100 mg/dia) ou placebo por 6 meses. Os pacientes foram acompanhados por 8 meses para que os efeitos terapêuticos residuais pudessem ser avaliados. Nos 2 primeiros meses, todos os pacientes receberam 100 mg/dia de diclofenaco. Para avaliar a duração do efeito terapêutico, todos os pacientes foram acompanhados por mais 2 meses após o término do tratamento. Entre o 3º e 8º mês foi administrado AINEs apenas quando necessário, sendo o seu consumo monitorado. Os resultados relativos ao critério primário de eficácia (dor na realização das atividades diárias) foram significativamente melhores em pacientes tratados com diacereína quando comparado ao grupo placebo no mês 4 (p=0,024) e 6 (p=0,0046). Uma diferença significativa entre os grupos persistiu até o 8º mês (p=0,0069), indicando que os efeitos benéficos da diacereína persistem por pelo menos 2 meses após a interrupção do tratamento. No grupo de pacientes tratados com diacereína, 41,1% dos pacientes foram considerados responsivos ao tratamento, com melhora de pelo menos 30% na dor e na função, quando comparado ao grupo placebo (p=0,018). O consumo de AINEs foi significativamente menor no grupo diacereína quando comparado ao grupo placebo nos meses 4 e 6, com uma redução de 26,6% com relação ao placebo (p=0,041). A incidência de surtos de agudização, que foi correlacionada com a progressão da doença, também foi significativamente menor no grupo diacereína no mês 4 (p=0,041). O julgamento da eficácia global pelos pacientes mostrou tendência favorável à diacereína no mês 6 (p=0,07) sendo significativo no mês 8 (p=0,003). O julgamento dos pesquisadores foi favorável ao grupo diacereína no mês 6 (p=0,03) e 8 (p=0,004). Os autores concluíram que a diacereína foi significativamente superior ao placebo na melhora da dor nos 4 meses após a fase de tratamento com AINEs e também durante os 2 últimos meses sem tratamento, indicando o efeito residual significativo desta quando comparada ao placebo. Além disso, a diacereína reduziu significativamente a incidência de surtos de agudização e o consumo de AINEs quando comparada ao placebo. Os eventos adversos no grupo diacereína incluíram amolecimento fecal, diarreia e dores abdominais, o que resultou na interrupção prematura do tratamento de apenas 15% dos pacientes. Estes efeitos foram incomuns no restante dos pacientes e a incidência destes reduziu ao longo do tempo.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Estudos experimentais provaram que a diacereína possui propriedades antiosteoartróticas e, moderadamente, atividades analgésica, anti-inflamatória e antipirética. Artrodar[®] mostrou inibir a síntese de citócinos pró-inflamatórios, tais como a interleucina 1 (IL-1), e a síntese de proteases e radicais livres de oxigênio, todos envolvidos no processo de degradação cartilaginosa. Além disso, estudos recentes indicaram que a diacereína estimula a produção de componentes da matriz cartilaginosa (colágeno e proteoglicanos). Ao contrário dos fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), Artrodar[®] não inibe a síntese de prostaglandinas, tromboxanos ou leucotrienos, constituindo-se uma vantagem, do ponto de vista de tolerância gástrica. A atividade terapêutica do fármaco é direta, ao inibir a patogênese do processo artrótico. Nos modelos animais de osteoartrose, a diacereína

decreceu a incidência e severidade das lesões teciduais da cartilagem, ossos e membrana sinovial. A administração do fármaco em cobaias, bloqueou o edema, o granuloma, a febre e a dor. A ação de Artrodar[®] é, portanto, realçada na queilação de alguns íons e no poder inibidor sobre proteases lisossomais. Foram realizados estudos de toxicidade aguda em ratos, camundongos (DL 50% oral > 2000 mg/kg) e cães (DL 50% oral > 1000 mg/kg). Para toxicidade subaguda e crônica, utilizaram-se doses entre 5,0 a 500 mg/kg/dia (cerca de 250 vezes superiores a indicada para o homem); o único efeito secundário observado foi a ocorrência de amolecimento fecal, nas doses mais elevadas. Artrodar[®] mostrou, também, ser desprovido de ação teratogênica em ratos e coelhos e de efeitos sobre a fertilidade masculina e feminina e toxicidade peri e pós-natal em ratos. Estudos com duração de 02 anos, conduzidos em ratos e camundongos, não produziram evidência alguma sobre o potencial carcinogênico do medicamento. Em seguida à administração oral, a diacereína é prontamente desacetilada à reína, considerada o metabólito ativo. O pico plasmático após uma única dose de 50 mg, ocorre em 2,5 horas e a C_{max} é cerca de 3 mg/L. Quando Artrodar[®] é ingerido com as refeições, sua biodisponibilidade aumenta em 25% (aprox.), enquanto a absorção é retardada. A droga possui elevada ligação com proteínas plasmáticas (99%), principalmente, pela albumina. A via de excreção principal do medicamento é a urinária, sob forma de derivados sulfo e glicurônicos conjugados. A meia-vida de eliminação é de 4,5 horas. Após administração sucessiva (2 x 50 mg / dia) ocorre um ligeiro acúmulo. Em pacientes com insuficiência renal severa (*clearance* da creatinina inferior a 30 ml/min), os valores da biodisponibilidade e meia-vida de eliminação são duplicados, enquanto a excreção urinária reduz-se à metade. Em tais casos, a posologia deverá ser 50 mg/dia.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Artrodar[®] não pode ser utilizado em pacientes com história de hipersensibilidade à diacereína, à reína, ou a qualquer outro componente da fórmula.

O tratamento com Artrodar[®] não é recomendado para osteoartrite de quadril rapidamente progressiva, pois nesses casos, a diacereína, um antiartrósico sintomático de ação lenta (AASAL), pode apresentar menor benefício ao tratamento.

Apesar de não terem sido detectados efeitos teratogênicos em animais, não é aconselhável usar o produto durante a gravidez e lactação.

Artrodar[®] é contraindicado em casos de histórico e/ou presença de doenças hepáticas, doenças intestinais inflamatórias (colites ulcerativas, Doença de Crohn), pseudo-obstrução ou obstrução intestinal e síndromes abdominais dolorosas de causas não determinadas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O paciente não deve tomar mais do que a dose recomendada (superdose), pois pode causar problemas de saúde.

O paciente deve consultar seu médico se a dor ou outros sintomas da osteoartrite continuarem ou piorarem após 4 semanas de tratamento.

O medicamento pode alterar a coloração da urina, para amarelo-intenso ou tonalidade avermelhada, porém sem significado clínico. Apesar desse fato, a mudança de coloração pode mascarar microhematúria de outras etiologias. Sendo assim, quando aplicável, recomenda-se a análise de funções renais, incluindo teste de sedimento urinário.

Em paciente com insuficiência renal severa, a dose diária deve ser equivalente à metade da dose recomendada.

Se surgirem novos sintomas, ou se notar vermelhidão ou edema (inchaço), o paciente deve consultar seu médico, pois estes sintomas podem ser sinais de reações de hipersensibilidade.

Recomenda-se cautela com o uso concomitante de medicamentos com histórico de reações hepáticas e em caso de doenças que acometam este órgão. Nesses casos, torna-se interessante o monitoramento das funções hepáticas. O tratamento deve ser descontinuado definitivamente se aparecerem sintomas sugestivos de danos hepáticos.

Pacientes devem ser orientados em evitar o consumo de bebidas alcoólicas durante o tratamento com diacereína.

O uso frequente de diacereína pode causar diarreia que, em certos casos, pode levar a desidratação e hipocalemia. Sendo assim, caso ocorra diarreia intensa, recomenda-se a imediata interrupção do tratamento, principalmente em pacientes com mais de 65 anos, que são mais vulneráveis à desidratação e ao desequilíbrio eletrolítico.

Deve-se ter precaução em casos de hipocalemia em pacientes tratados com glicosídeos cardiotônicos (digitoxina e digoxina).

Categoria de risco "B" na gravidez; ou seja, os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas não há estudos controlados em mulheres grávidas.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática conforme orientação médica.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, azul brilhante e vermelho allura 129.

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

Atenção: Contém 228 mg de lactose (tipo de açúcar)/cápsula.

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

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Use criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Dada à natureza antraquinônica da diacereína, Artrodar[®] não deve ser ingerido simultaneamente com laxantes. Em casos extremos, a administração deverá ser efetuada com máxima prudência, sob controle médico direto. No mesmo sentido, e visando prevenir episódios de desequilíbrios eletrolíticos ou de desidratação, recomenda-se precaução no caso de administração concomitante com diuréticos e/ou glicosídeos cardiotônicos (digitoxina e digoxina).

Estudos científicos têm revelado que a reína, metabólito ativo da diacereína é substrato das enzimas NADPH-citocromo P450 redutase, NADH desidrogenase, UDP-glucuronosiltransferase, sulfotransferase e citocromo P450 CYP1A1. Sendo assim, substâncias que alteram as atividades de uma ou mais dessas enzimas, como, por exemplo, flavonoides, taninos e alguns fármacos, podem modificar as características farmacocinéticas da reína.

Algumas pesquisas identificaram potencial inibitório da reína sobre CYP2E1 e, em menor medida, sobre CYP3A, CYP2C9, CYP1A2 e CYP2D6, respectivamente. Isto sugere a possibilidade de interações farmacocinéticas com fármacos metabolizados por essas enzimas, recomendando-se precaução no uso concomitante de diacereína e esses medicamentos.

A administração simultânea de Artrodar[®] com cimetidina ou paracetamol não resultou em qualquer interação. O uso de diacereína com produtos contendo hidróxidos de alumínio ou de magnésio (ex. antiácidos) pode diminuir sua absorção. Sendo assim, recomenda-se intervalo de, no mínimo, 2 horas entre a administração desses medicamentos.

A ingestão deste medicamento junto com alimentos pode melhorar sua absorção. Por esse motivo, é importante utilizá-lo durante as principais refeições, conforme orientação médica.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Artrodar[®] deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C), protegido da luz e da umidade.

Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

As cápsulas de Artrodar[®] são de cor azul e apresentam o logotipo da empresa impresso em sua superfície.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Usar uma a duas cápsulas (50 a 100 mg) de Artrodar[®] ao dia, durante as refeições. Recomenda-se a dose de uma cápsula (50 mg) por dia, nas primeiras 2 semanas de tratamento. Após esse período, usar 1 cápsula duas vezes ao dia, durante período não inferior a 06 (seis) meses. Segundo critério médico, o tratamento poderá se estender por ciclos mais longos. Seus efeitos benéficos manifestam-se de 2 a 4 semanas após início do tratamento, podendo ser necessário, neste período, o emprego de fármacos analgésicos e anti-inflamatórios.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Ocasionalmente, podem ocorrer as seguintes reações adversas:

Reações muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes): diarreia, dor abdominal e cromatúria (alteração da coloração da urina para amarelo-intenso ou tonalidade avermelhada, porém sem significado clínico).

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes): aumento do trânsito intestinal; flatulência, prurido, *rash* cutâneo e eczema.

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes): casos de elevação de níveis séricos de enzimas hepáticas.

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes): em experiência pós-comercialização, foram relatados casos isolados de *Pseudomelanosis coli* (pigmentação da mucosa do reto e do cólon) e danos hepáticos agudos, incluindo elevação dos níveis séricos de enzimas hepáticas e hepatites.

Normalmente os eventos gastrointestinais diminuem com a continuação do tratamento.

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

10. SUPERDOSE

Em caso de uso de uma dose muito grande deste medicamento acidentalmente, deve-se procurar um médico ou um centro de intoxicação imediatamente. O apoio médico imediato é fundamental, mesmo se os sinais e sintomas de intoxicação não estiverem presentes.

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

Referências Bibliográficas

- Bartels, E.M.; Bliddal, H.; Schondorff, P.K.; Altman, R.D.; Zhang, W.; Christensen, R. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*, v. 18(3), p. 289-96, 2010.
- Dougados, M.; Nguyen, M.; Berdah, L.; Mazières, B.; Vignon, E.; Lequesne, M. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the Chondromodulating Effect of Diacerein in OA of the Hip. *Arthritis Rheum*, v. 44(11), p. 2539-47, 2001.
- Lequesne, M.; Berdah, L.; Gérentes, I. [Efficacy and tolerance of diacerein in the treatment of gonarthrosis and coxarthrosis]. *Rev Prat*, v. 48(17 Suppl), p. S31-5, 1998.
- Louthrenoo, W.; Nilganuwong, S.; Aksaranugraha, S.; Asavatanabodee, P.; Saengnipanthkul, S.; Thai Study Group. The efficacy, safety and carry-over effect of diacerein in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, NSAID-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage*, v. 15(6), p. 605-14, 2007.
- Pavelka, K.; Trc, T.; Karpas, K.; ViTek, P.; Sedlackova, M.; Vlasakova, V.; Bohmova, J.; Rovensky, J. The efficacy and safety of diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatment period. *Arthritis Rheum*, v. 56(12), p. 4055-4064, 2007.
- Rintelen, B.; Neumann, K.; Leeb, B.F. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med*, v. 166 (17), p. 1899-906, 2006.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0341.0052

Registrado por: TRB Pharma Indústria Química e Farmacêutica Ltda.

Av. Giuseppina Vianelli Di Napoli, 1100

Campinas – SP

CNPJ: 61.455.192/0001-15

Indústria Brasileira

Produzido por: TRB Pharma Indústria Química e Farmacêutica Ltda.

Rua Hildebrando Siqueira, 149

São Paulo – SP

Indústria Brasileira

SAC – Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 100 5588

sac@trbpharma.com.br

Farmacêutico responsável: Dawson Rodrigues - CRF-SP: 12370

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



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



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 do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 15/04/13 | 0286632/13-3 | 10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 15/04/13 | 0286632/13-3 | 10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 15/04/13 | Não se aplica | VP / VPS | 50 MG CAP GEL CT 3 BL AL PLAS INC X 10 |
| 05/12/13 | 1026474/13-3 | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 05/12/13 | 1026474/13-3 | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 05/12/2013 | <ul style="list-style-type: none"> ✓ O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ✓ QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? ✓ ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ✓ INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ✓ REAÇÕES ADVERSAS | VP / VPS | 50 MG CAP GEL CT 3 BL AL PLAS INC X 10 |
| 17/06/15 | 0535690/15-3 | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 17/06/15 | 0535690/15-3 | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 17/06/15 | <ul style="list-style-type: none"> ✓ QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? ✓ O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ✓ QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? ✓ CONTRAINDICAÇÕES ✓ ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ✓ INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ✓ REAÇÕES ADVERSAS | VP / VPS | 50 MG CAP GEL CT 3 BL AL PLAS INC X 10 |

| 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 do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 13/04/20 | 1119170/20-8 | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 13/04/20 | 1119170/20-8 | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 13/04/20 | ✓ REAÇÕES ADVERSAS ✓ DIZERES LEGAIS | VP / VPS | 50 MG CAP GEL CT 3 BL AL PLAS INC X 10 |
| 20/10/20 | 3643106/20-1 | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 20/10/20 | 3643106/20-1 | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 20/10/20 | ✓ REAÇÕES ADVERSAS | VPS | 50 MG CAP GEL CT 3 BL AL PLAS INC X 10 |
| 27/05/21 | 2050455-21-1 | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 27/05/21 | 2050455-21-1 | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 27/05/21 | ✓ DIZERES LEGAIS | VP / VPS | 50 MG CAP GEL CT 3 BL AL PLAS INC X 10 |

| 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 do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 25/02/2025 | 0266297/25-1 | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 25/02/2025 | 0266297/25-1 | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 25/02/2025 | ✓ APRESENTAÇÃO ✓ DIZERES LEGAIS | VP / VPS | 50 MG CAP GEL CT 3 BL AL PLAS INC X 10 50 MG CAP GEL CT 2 BL AL PLAS INC X 10 50 MG CAP GEL CT 6 BL AL PLAS INC X 10 |
| 17/12/2025 | - | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | - | - | - | - | ✓ COMPOSIÇÃO ✓ O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ✓ ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ✓ DIZERES LEGAIS | VP / VPS | 50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30 50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 20 50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 60 |