

ENTARKIN[®]
entacapona

EMS SIGMA PHARMA LTDA

Comprimido revestido

200 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ENTARKIN®

entacapona

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 200 mg. Embalagem contendo 20, 30, 40, 60 ou 100* unidades.

*Embalagem hospitalar

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 200 mg contém:

entacapona.....200 mg

excipiente* q.s.p.....1 com rev

*celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, beenato de glicerila, talco, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A entacapona é indicada como adjuvante na preparação padrão de levodopa/benserazida ou levodopa/carbidopa em pacientes com doença de Parkinson e flutuações motoras de fim de dose que não podem ser estabilizadas por estas associações.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos

Em estudos duplo-cegos de fase III envolvendo 376 pacientes portadores da doença de Parkinson e flutuações motoras de final de dose, foram administrados entacapona ou placebo com cada dose de levodopa/inibidor da dopa descarboxilase. Os resultados são apresentados na tabela 1 abaixo. No estudo I, o período "ON" (horas) foi mensurado diariamente na residência e no estudo II, foi mensurada a proporção diária do período "ON".

Tabela 1: Período "ON" diário (Média ± Desvio Padrão)

Estudo I: Período "ON" diário (horas)			
	entacapona (n=85)	placebo (n=86)	diferença
nível basal	9,3 ± 2,2	9,2 ± 2,5	
semana 8-24	10,7 ± 2,2	9,4 ± 2,6	1 h 20 min (8,3%) Cl _{95%} 45 min, 1 h 56 min

Estudo II: Proporção diária do período "ON" (%)			
	entacapona (n=103)	placebo (n=102)	diferença
nível basal	60,0 ± 15,2	60,8 ± 14,0	
semana 8-24	66,8 ± 14,5	62,8 ± 16,8	4,5% (0h 35 min) Cl _{95%} 0,93%, 7,97%

Houve uma diminuição correspondente do período "OFF".

No estudo I, o período "OFF" foi reduzido em 24%, comparado com 0% no grupo placebo.

No estudo II, o período "OFF" foi reduzido em 18%, comparado com 5% no grupo placebo.

Referências bibliográficas

1 - Parkinson Study Group (1997) Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. Ann Neurol; 42:747-755. [10]

2 - Rinne UK, Larsen JP, Siden A et al (1998) Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. Neurology; 51: 1309-1314. [12]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A entacapona pertence a uma nova classe terapêutica, a dos inibidores da catecol-O-metil transferase (COMT) e é um inibidor reversível da COMT, específico e de atuação principalmente periférica, concebido para administração concomitante com preparações de levodopa. A entacapona diminui a perda metabólica da levodopa para 3-O-metildopa (3-OMD) pela inibição da enzima COMT. Isso leva a um aumento da biodisponibilidade de levodopa e uma maior quantidade de levodopa disponível no cérebro. A entacapona prolonga então a resposta clínica à levodopa.

A entacapona inibe a COMT principalmente em tecidos periféricos. A inibição de COMT nos glóbulos vermelhos sanguíneos é proporcional à concentração plasmática da entacapona, indicando claramente a natureza reversível da inibição da COMT.

Farmacocinética

Absorção

Existem grandes variações intra e interindividuais na absorção da entacapona.

O pico de concentração plasmática ($C_{\text{máx}}$) é habitualmente alcançado cerca de uma hora após a administração de um comprimido de 200 mg de entacapona. O fármaco é sujeito a extenso metabolismo de primeira passagem. A biodisponibilidade da entacapona é cerca de 35% após uma dose oral. O alimento não afeta a absorção da entacapona de forma significativa.

Distribuição

Após absorção pelo trato gastrointestinal, a entacapona é rapidamente distribuída pelos tecidos periféricos com um volume de distribuição no steady-state (estado de equilíbrio) de 20 litros. Aproximadamente 92% da dose é eliminada durante a fase beta com meia-vida de eliminação curta de 30 minutos. O clearance (depuração) total da entacapona é de cerca de 800 mL/min.

A entacapona liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. No plasma humano, a fração não ligada é cerca de 2% na faixa de concentrações terapêuticas. Em concentrações terapêuticas, a entacapona não desloca outros fármacos extensivamente ligados (por ex., varfarina, ácido salicílico, fenilbutazona e diazepam) nem é deslocada significativamente por nenhum desses fármacos em concentrações terapêuticas ou em concentrações mais elevadas.

Metabolismo

Uma pequena quantidade de entacapona, o (E)-isômero, é convertida no seu (Z)-isômero. O (E)-isômero contribui para 95% da AUC (área sob a curva) da entacapona e o (Z)-isômero e traços de outros metabólitos contribuem para os restantes 5%.

Dados de estudos in vitro utilizando preparações microssomais do fígado humano indicam que entacapona inibe o citocromo P450 2C9 (IC_{50} ~4 microM). A entacapona mostrou pequena ou nenhuma inibição de outros tipos de isoenzimas P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A e CYP2C19) (vide “Interações Medicamentosas”).

Eliminação

A eliminação da entacapona ocorre principalmente por vias metabólicas não renais. É estimado que 80 a 90% das doses são excretadas nas fezes, mas este dado não foi confirmado nos seres humanos. Aproximadamente 10-20% são excretados na urina. Encontram-se apenas traços de entacapona como fármaco inalterado na urina. A maior parte (95%) do fármaco excretado na urina conjuga-se com ácido glucurônico. Dentre os metabólitos encontrados na urina apenas cerca de 1% se formou por oxidação.

Características nos pacientes

As propriedades farmacocinéticas da entacapona são semelhantes tanto em adultos jovens como em idosos. O metabolismo do fármaco é retardado em pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada (classe A e B da escala Child-Pugh), o que leva a um aumento da concentração plasmática de entacapona em ambas as fases de absorção e eliminação (vide “Contraindicações”). A insuficiência renal não afeta a farmacocinética da entacapona. A necessidade de um intervalo maior entre as administrações deve igualmente ser lembrada no tratamento de pacientes submetidos à diálise.

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados pré-clínicos não demonstraram riscos especiais para humanos baseados nos estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade com doses repetidas, genotoxicidade e potencial carcinogênico.

Em estudos de toxicidade de doses repetidas, foi observada anemia em virtude da propriedade de quelação do ferro pela entacapona.

Estudos de toxicidade na reprodução demonstraram uma diminuição do peso fetal e leve retardo no desenvolvimento ósseo de coelhos em níveis de exposição sistêmica sob doses terapêuticas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade conhecida à entacapona ou a outros componentes da formulação.
- Disfunção hepática.
- Pacientes com feocromocitoma por causa do risco aumentado de crise hipertensiva.
- História prévia de síndrome neuroléptica maligna (SNM) e/ou rabdomiólise não-traumática.
- Uso concomitante de entacapona com os inibidores não-seletivos da monoaminoxidase (MAO-A e MAO-B), (por ex.: fenelzina, tranilcipromina).
- Uso concomitante de um inibidor seletivo de MAO-A com um inibidor seletivo de MAO-B e entacapona (vide “Interações Medicamentosas”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Foram observadas raramente em pacientes com doença de Parkinson, rabdomiólise secundária à discinesia grave ou síndrome neuroléptica maligna (SNM). Casos isolados de rabdomiólise têm sido relatados no tratamento com entacapona.

SNM, inclusive rabdomiólise e hipertermia, são caracterizados por sintomas motores (rigidez, mioclonia, tremor), alterações mentais (por ex: agitação, confusão, coma), hipertermia, disfunção autonômica (taquicardia, pressão arterial instável) e elevação da creatinina-fosfoquinase (CPK) sérica. Em casos individuais, somente alguns desses sintomas e/ou achados foram evidentes.

Casos isolados de SNM têm sido relatados, especialmente após redução abrupta ou descontinuação da entacapona e outras medicações dopaminérgicas. Quando necessário, a descontinuação do tratamento com entacapona e outro dopaminérgico deve ser lenta e se sinais e/ou sintomas ocorrerem, a interrupção deve ser desconsiderada e um aumento na dosagem de levodopa deve ser efetuado.

A entacapona deve ser administrada com cautela em pacientes com doença cardíaca isquêmica.

Por seu mecanismo de ação, a entacapona pode interferir com o metabolismo de fármacos que contenham um grupo catecol, potencializando sua ação. Assim, a entacapona deve ser administrada com cautela a pacientes em tratamento com fármacos metabolizados pela COMT, como rimiterol, isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina, alfa-metildopa e apomorfina (vide “Interações Medicamentosas”).

A entacapona é sempre administrada como adjuvante no tratamento com levodopa. Assim, as precauções aplicadas ao tratamento com levodopa devem ser levadas em conta no tratamento com entacapona. A entacapona aumenta a biodisponibilidade da levodopa das preparações padrões de 5 a 10% de levodopa/benserazida, mais do que nas preparações de levodopa/carbidopa. Consequentemente, os efeitos dopaminérgicos indesejáveis podem ser mais frequentes quando entacapona é associada ao tratamento com levodopa/benserazida (vide “Reações Adversas”). Para reduzir as reações adversas dopaminérgicas relatadas com levodopa, é necessário fazer o ajuste de dosagem nos primeiros dias, às primeiras semanas, após o início do tratamento com entacapona, de acordo com o estado clínico do paciente (vide “Posologia” e “Reações Adversas”).

A entacapona pode agravar a hipotensão ortostática induzida por levodopa, portanto deve ser administrada com cautela em pacientes que recebem outros medicamentos que causam hipotensão ortostática.

Em estudos clínicos, os efeitos colaterais dopaminérgicos (por ex: discinesia), são mais comuns em pacientes que recebem entacapona e agonistas dopaminérgicos (como bromocriptina), selegilina ou amantadina comparados aos outros que recebem placebo com essas combinações. As dosagens de outros medicamentos antiparkinsonianos devem ser ajustadas quando for iniciado o tratamento com entacapona.

A entacapona usada em combinação com levodopa tem sido associada com sonolência e episódios repentinos de início de sono em pacientes com doença de Parkinson e, portanto, deve-se ter cuidado ao dirigir e operar máquinas.

Para pacientes com diarreia decorrente do tratamento com entacapona, recomenda-se um monitoramento do peso para que o decréscimo excessivo de peso seja evitado. Diarreia persistente ou prolongada com suspeita de estar relacionada com entacapona pode ser sinal de colite. Em caso de diarreia persistente ou prolongada, a entacapona deve ser descontinuada e deve-se considerar terapias médicas e investigações apropriadas.

Para pacientes que apresentem anorexia progressiva, astenia e perda de peso dentro de um curto período de tempo, uma avaliação médica geral incluindo função hepática deve ser considerada.

Os pacientes devem ser monitorados regularmente para o desenvolvimento de distúrbios do controle de impulso.

Pacientes e cuidadores devem estar cientes de que sintomas comportamentais de distúrbios do controle de impulsos, incluindo jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, gasto ou compra compulsiva, binge eating e compulsão alimentar podem ocorrer em pacientes tratados com agonistas da dopamina e/ou outros tratamentos dopaminérgicos como entacapona em associação com a levodopa. É recomendada a revisão do tratamento se tais sintomas se desenvolverem.

Gravidez e lactação

Gravidez: não se observaram efeitos teratogênicos ou fetotóxicos primários em estudos realizados em animais, com a utilização de entacapona em doses maiores que as terapêuticas. Como não há experiências em mulheres grávidas, a entacapona não deve ser utilizada durante a gravidez.

Lactação: Estudos em animais comprovaram que entacapona é excretada no leite. As mulheres em tratamento com entacapona não devem amamentar. A segurança de entacapona em crianças não é conhecida.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C.

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

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê. Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas: ENTARKIN® em associação com levodopa pode ter grande influência na habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas. Pacientes em tratamento com entacapona em associação com levodopa e que sentem sonolência e/ou episódios repentinos de início de sono, devem ser orientados a não dirigir e a não exercer atividades em que o estado de alerta prejudicado possa colocá-los em risco de acidentes graves ou morte (por ex.: operar máquinas) até que tais episódios recorrentes tenham sido resolvidos (vide “Advertências e Precauções”).

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não se observou interação da entacapona com a carbidopa no esquema posológico recomendado. Interações farmacocinéticas com benserazida não foram estudadas.

Em estudos de dose única em voluntários saudáveis, não se observaram interações entre a entacapona e a imipramina ou entre a entacapona e a moclobemida. Analogamente, não se observaram interações entre a entacapona e a selegilina em estudos de dose repetida em pacientes com parkinsonismo. Contudo, a experiência da utilização clínica de entacapona com vários fármacos, inclusive inibidores da MAO-A, antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptção de noradrenalina como, desipramina, maprotilina e venlafaxina, e fármacos que são metabolizados pela COMT (por ex.: compostos com grupo catecol: rimiterol, isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina, alfa-metildopa, apomorfina e paroxetina) é ainda limitada. Portanto, não é recomendado o uso concomitante de entacapona com qualquer um desses fármacos (vide “Advertências e Precauções”).

A entacapona pode ser utilizada com selegilina (inibidor seletivo da MAO-B), mas a dose diária de selegilina não deve exceder 10 mg.

A entacapona pode formar quelantes com ferro no trato gastrointestinal. A entacapona e preparações de ferro devem ser administradas separadamente em intervalos de no mínimo 2 a 3 horas (vide “Reações Adversas”).

As ligações de entacapona ao sítio II de ligação à albumina humana também se liga a outros fármacos, inclusive diazepam e ibuprofeno. Estudos de interações clínicas com diazepam e anti-inflamatórios não-esteroides não foram realizados. De acordo com estudos in vitro, não se espera um deslocamento significativo nas concentrações terapêuticas dos medicamentos.

Devido à sua afinidade ao citocromo P450 2C9 in vitro (vide “Farmacocinética”), a entacapona pode interferir potencialmente com drogas cujo metabolismo é dependente desta isoenzima, tal como a S-varfarina. Entretanto, em um estudo de interação em voluntários saudáveis, a entacapona não alterou os níveis plasmáticos de S-varfarina, enquanto que a AUC de R-varfarina aumentou em média por 18% (CI₉₀ 11 a 26%). O valor de INR foi reduzido em média por 13% (CI₉₀ 6 a 19%). Deste modo, o controle do INR é recomendado quando o tratamento com entacapona é iniciado em pacientes recebendo varfarina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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

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

Características físicas e organolépticas:

Comprimido revestido na cor salmão a alaranjado, oblongo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A entacapona é administrada por via oral e em combinação com doses de levodopa/carbidopa ou levodopa/benserazida.

A prescrição para essas preparações de levodopa é aplicável ao uso concomitante das mesmas com entacapona. A entacapona pode ser administrada com ou sem alimentos (vide “Farmacocinética”).

Administra-se um comprimido de 200 mg com cada dose de levodopa/inibidor da dopa descarboxilase. A dose máxima recomendada é de 200 mg, 10 vezes por dia, isto é, 2 g de entacapona.

A entacapona aumenta os efeitos da levodopa. Assim, para reduzir as reações adversas dopaminérgicas relacionadas com a levodopa, por ex., discinesias, náuseas, vômitos e alucinações, é frequentemente necessário ajustar-se a dose de levodopa durante os primeiros dias ou as primeiras semanas após o início do tratamento com entacapona. A dose diária de levodopa deve ser reduzida em cerca de 10% a 30% pelo aumento dos intervalos entre as administrações e/ou pela redução da quantidade de levodopa por dose, de acordo com a condição clínica do paciente.

Se o tratamento com entacapona for interrompido, é necessário ajustar-se a dose dos outros tratamentos antiparkinsonianos, especialmente o da levodopa, para se alcançar um nível de controle suficiente dos sintomas.

A entacapona aumenta a biodisponibilidade da levodopa nas preparações padrões de levodopa/benserazida um pouco mais (5 a 10%) do que nas preparações levodopa/carbidopa. Portanto, pacientes que recebem preparações convencionais levodopa/benserazida devem ter uma redução da dose de levodopa quando o tratamento com entacapona for iniciado.

A insuficiência renal não afeta a farmacocinética da entacapona, não havendo nesse caso necessidade de ajuste da dose.

Contudo, para pacientes submetidos à diálise, um intervalo maior entre as doses deve ser considerado (vide “Farmacocinética”).

Disfunção hepática: vide “Contraindicações”.

Uso em idosos: Não é necessário o ajuste de doses em pacientes idosos.

Uso em crianças: ENTARKIN® não é recomendado para o uso em crianças com idade abaixo de 18 anos, devido à falta de dados de segurança e eficácia.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Nos estudos realizados na fase III duplo-cego, placebo-controlado, as reações adversas muito comuns encontradas foram: discinesia, náusea e urina anormal (veja a seguir).

As reações adversas comuns encontradas nos estudos na fase III duplo-cego, placebo-controlado são: diarreia, agravamento do parkinsonismo, tontura, dor abdominal, insônia, boca seca, fadiga, alucinações, constipação, distonia, aumento da transpiração, hipercinesia, cefaleia, câimbras nas pernas, confusão, pesadelos, queda, hipotensão postural, vertigem e tremor.

Muitos dos efeitos adversos causados por entacapona relacionam-se à atividade dopaminérgica aumentada e ocorrem mais frequentemente no início do tratamento. A redução da dose da levodopa diminui a frequência e a gravidade desses efeitos. A outra classe principal de eventos adversos são sintomas gastrintestinais, inclusive náuseas, vômitos, dores abdominais, constipação e diarreia. A cor da urina pode alterar-se para castanho-avermelhado pela entacapona, mas esse fenômeno é inofensivo.

Geralmente os efeitos adversos provocados pela entacapona são de natureza leve a moderada. Os eventos adversos mais comuns que levam à interrupção do tratamento com entacapona são sintomas gastrintestinais (por ex., diarreia, 2,5%) e sintomas dopaminérgicos (por ex., discinesias, 1,7%).

Em estudos clínicos foram relatados, após a administração de entacapona, com frequência maior do que o placebo, discinesias (27%), náusea (11%), diarreia (8%), dor abdominal (7%) e boca seca (4,2%).

Alguns dos eventos adversos, como discinesia, náusea e dores abdominais, podem ser mais comuns com doses mais elevadas (1,4 a 2,0 g por dia) do que com doses mais baixas de entacapona.

Uma leve diminuição da hemoglobina, contagem de eritrócito e hematócrito foi relatada durante o tratamento com entacapona. O mecanismo de base envolve diminuição na absorção de ferro no trato gastrointestinal. Foi observado, durante um período prolongado de tratamento (6 meses) com entacapona, uma diminuição clínica significativa de hemoglobina em 1,5% dos pacientes.

Foram relatados aumentos clínicos significativos das enzimas hepáticas em casos raros.

As seguintes reações adversas, listadas abaixo na Tabela 2, têm sido acumuladas dos estudos clínicos com entacapona e desde a introdução de entacapona no mercado.

Tabela 2

As reações adversas estão dispostas das mais frequentes para as menos e estimadas da seguinte forma: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$); desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis devido a nenhuma estimativa válida ter sido inferida dos estudos clínicos e epidemiológicos).

Distúrbios psiquiátricos	
Comuns	Insônia, alucinações, confusão, pesadelos
Muito rara	Agitação
Distúrbios no sistema nervoso	
Muito comum	Discinesia
Comuns	Agravamento do parkinsonismo, vertigem, distonia, hipercinesia
Distúrbios cardíacos	
Comum	Eventos de doença cardíaca isquêmica além de infarto do miocárdio* (p. ex. angina pectoris)
Incomum	Infarto do miocárdio*
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comum	Náusea
Comuns	Diarreia, dor abdominal, boca seca, constipação, vômito
Muito rara	Anorexia, colites
Distúrbios hepatobiliares	
Raras	Testes anormais da função hepática
Desconhecida	Hepatite com características principalmente colestatias
Distúrbios do tecido subcutâneo e pele	
Rara	Rash maculopapular ou eritematoso
Muito rara	Urticária
Desconhecida	Descoloração de pele, cabelo, barba e unhas
Distúrbios renais e urinários	
Muito comum	Mudança de cor da urina
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Comuns	Fadiga, aumento da transpiração, queda
Muito rara	Diminuição do peso

* A taxa de incidência de infarto do miocárdio e outros eventos de doença cardíaca isquêmica (0,43% e 1,54%, respectivamente), são derivados de uma análise de 13 estudos duplo-cegos envolvendo 2082 pacientes com flutuações motoras de fim de dose recebendo entacapona.

A entacapona usada em combinação com levodopa tem sido associada com casos isolados de sonolência diurna excessiva e episódios repentinos de início de sono (vide “Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas”).

Casos isolados de síndrome neuroléptica maligna (SNM) têm sido relatados, especialmente após redução abrupta ou descontinuação da entacapona e outras medicações dopaminérgicas.

Casos isolados de rabdomiólise têm sido relatados.

Transtornos do controle do impulso: jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, gasto ou compra compulsiva, binge eating e compulsão alimentar podem ocorrer em pacientes tratados com agonistas da dopamina e/ou outros tratamentos dopaminérgicos como entacapona em associação com levodopa (vide “Advertências e Precauções”).

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

10. SUPERDOSE

Dados de pós-comercialização incluem casos isolados de superdose nos quais, a dose de entacapona mais alta relatada foi de 16.000 mg. Os sinais e sintomas agudos nestes casos de superdose incluem confusão, diminuição da atividade, sonolência, hipotonia, descoloração da pele e urticária.

O tratamento da superdose aguda é sintomático.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.3569.0587

Registrado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA.**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP-CEP: 13186-901

CNPJ: 00.923.140/0001-31

Indústria Brasileira

Produzido por: **EMS S/A.**

Hortolândia/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DE RECEITA.

SAC: 0800-019 19 14



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 17/12/2025.

bula-prof-357797-SIG-v1

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 do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/07/2013	0549522/13-9	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula	N/A	N/A	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	N/A	Todos os Itens	VP/VPS	Comprimido revestido de 200 mg. 20, 30, 40, 60 e 100* *Embalagem Hospitalar
14/04/2014	0284641/14-1	(10450) – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/12/2013	0011575/14-4	Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional com prazo de análise	17/03/2014 (RE Nº 900)	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? -DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido de 200 mg. 20, 30, 40, 60 e 100* *Embalagem Hospitalar
13/05/2014	0369447/14-0	(10450) – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	Não houve alteração no texto de bula, apenas alteração nos dizeres legais.	N/A	-DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido de 200 mg. 20, 30, 40, 60 e 100* *Embalagem Hospitalar
18/03/2015	0236953/15-2	(10756) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação a intercambialidade	VP/VPS	Comprimido revestido de 200 mg: Embalagem contendo 20, 30, 40, 60 e 100* comprimidos revestidos..
15/01/2020	0143298/20-2	(10450) – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	Não houve alteração no texto de bula, apenas alteração nos dizeres legais.	N/A	-DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido de 200 mg. 20, 30, 40, 60 e 100* *Embalagem Hospitalar
29/01/2021	0381664/21-8	(10450) – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP-III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido de 200 mg. 20, 30, 40, 60 e 100*

							VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS III - DIZERES LEGAIS		*Embalagem Hospitalar
17/06/2021	2347820/21-4	(10450) – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP- III - DIZERES LEGAIS VPS III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido de 200 mg. 20, 30, 40, 60 e 100* unidades. *Embalagem Hospitalar
11/05/2022	2711674/22-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido de 200 mg. Embalagem contendo 20, 30, 40, 60 ou 100* unidades. *Embalagem hospitalar
02/2026	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III - DIZERES LEGAIS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Comprimido revestido de 200 mg. Embalagem contendo 20, 30, 40, 60 ou 100* unidades. *Embalagem hospitalar

							8. POSOLOGIA E MODO DE USAR III - DIZERES LEGAIS		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--