

NUVIGIL[®]

(armodafinila)

Teva Farmacêutica Ltda.
Comprimidos

Bula do Profissional de Saúde

NUVIGIL®
armodafinila

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 150 e 250 mg.

NUVIGIL® (armodafinila) é apresentado em frasco contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de NUVIGIL® (armodafinila) 150 mg contém:

armodafinila 150 mg

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido, povidona, croscarmellose sódica, estearato de magnésio.

Cada comprimido de NUVIGIL® (armodafinila) 250 mg contém:

armodafinila 250 mg

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido, povidona, croscarmellose sódica, estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

NUVIGIL® (armodafinila) é indicado para auxiliar na vigília de pacientes adultos com sonolência excessiva associada à narcolepsia, apneia obstrutiva do sono (SAOS) e distúrbio do sono por trabalho em turnos.

Na apneia obstrutiva do sono (SAOS) o NUVIGIL® é indicado para auxiliar na sonolência excessiva, e não como tratamento da obstrução de base. Caso a terapia do sono com pressão positiva (CPAP) seja o tratamento de escolha para o paciente, o esforço máximo para tratar com CPAP por período adequado de tempo deve ser realizado antes de iniciar o tratamento com NUVIGIL® para a sonolência excessiva.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS)

A eficácia de NUVIGIL® (armodafinila) no auxílio da vigília em pacientes com sonolência excessiva associada à apneia obstrutiva do sono (SAOS) foi estabelecida em dois estudos clínicos duplo-cegos, multicêntricos, controlados por placebo, de grupos paralelos, de 12 semanas conduzidos em pacientes ambulatoriais que atenderam aos critérios de SAOS. Os critérios incluíram: 1) sonolência excessiva ou insônia, associada e episódios frequentes de dificuldade para respirar durante o sono, assim como características como ronco alto, cefaleia pela manhã ou boca seca ao acordar; ou 2) sonolência excessiva ou insônia; e resultado do exame de polissonografia demonstrando: mais de cinco apneias obstrutivas por hora de sono, cada uma com duração superior a 10 segundos; e um ou mais dos seguintes sinais: despertares frequentes associados com episódios de apneia, braditaquicardia ou dessaturação arterial de oxigênio em associação com apneia. Adicionalmente, para participar dos estudos todos os pacientes deveriam apresentar sonolência excessiva, demonstrada por pontuação ≥ 10 na Escala de Sonolência de Epworth (*Epworth Sleepiness Scale*, ESS), apesar do tratamento contínuo com CPAP. Foi requerida evidência de que a CPAP era eficaz na redução de episódios de apneia/hipopneia, assim como a documentação sobre o uso de CPAP.

Era requerido que os pacientes usassem adequadamente o CPAP, definido pelo uso por ≥ 4 horas/noite em $\geq 70\%$ das noites. O uso de CPAP foi mantido durante os estudos. Em ambos os estudos os desfechos primários de eficácia foram: 1) latência para dormir, avaliada pelo Teste de Manutenção de Vigília (*Maintenance of Wakefulness Test*, MWT), e 2) alteração no estado geral de doença do paciente, avaliada por Impressão Clínica Global de Alteração (*Clinical Global Impression of Change*, CGI-C) na visita final. Para que o estudo fosse considerado satisfatório era necessário que fossem apresentadas melhoras estatisticamente significativas para ambos os desfechos.

O MWT mede a latência (em minutos) para o início do sono. Foi realizado MWT estendido com sessões de teste a cada duas horas entre as 9 horas e 19 horas. A análise primária foi a média de latências de sono nas primeiras quatro sessões de teste (9 horas e 15 horas). Para cada sessão de teste foi solicitado que o indivíduo tentasse manter-se acordado sem a utilização de medidas extraordinárias; a sessão era finalizada após 30 minutos caso o indivíduo não dormisse ou imediatamente caso o indivíduo dormisse. A CGI-C é uma escala de 7 pontos, centralizada em *Sem Alteração*, e que varia de *Muito Pior* para *Muito Melhor*. Não foi realizada nenhuma orientação específica para os avaliadores com relação aos critérios a serem utilizados para avaliação dos pacientes.

No primeiro estudo um total de 395 pacientes com SAOS foram randomizados para NUVIGIL® 150 mg/dia, NUVIGIL® 250 mg/dia ou placebo. Os pacientes tratados com NUVIGIL® apresentaram melhora estatisticamente significativa na capacidade de permanecer acordado em relação aos pacientes tratados com placebo conforme medido por MWT na visita final. Um número estatisticamente significativo maior de pacientes tratados com NUVIGIL® apresentaram melhora na condição clínica geral, conforme avaliado pela escala CGI-C na visita final. O tempo médio para latência (em minutos) em relação ao basal para MWT é apresentado na Tabela 1 abaixo, assim com a alteração média de MWT na visita final em relação ao basal. O percentual de pacientes que apresentaram qualquer

grau de melhoria em CGI-C nos estudos clínicos é apresentado na Tabela 2 abaixo. As duas doses de NUVIGIL® apresentaram efeitos estatisticamente significativos, de magnitude semelhante, sobre MWT e também CGI-C.

No segundo estudo um total de 263 pacientes com SAOS foram randomizados para NUVIGIL® 150 mg/dia ou placebo. Os pacientes tratados com NUVIGIL® apresentaram melhora significativa sobre a capacidade de vigília em comparação ao grupo tratado com placebo, conforme avaliado por MWT (Tabela 1). Um número estatisticamente significativo maior de pacientes tratados com NUVIGIL® apresentaram melhora na condição clínica geral, conforme avaliado pela escala CGI-C (Tabela 2).

O sono noturno medido com polissonografia não foi avaliado pelo uso de NUVIGIL® em quaisquer dos estudos.

Narcolepsia

A eficácia de NUVIGIL® no auxílio da vigília em pacientes com sonolência excessiva associada à narcolepsia foi estabelecida em um estudo clínico duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo, de grupos paralelos, de 12 semanas conduzidos em pacientes ambulatoriais que atenderam aos critérios de narcolepsia. Um total de 196 pacientes foi randomizado para receber NUVIGIL® 150 mg/dia, NUVIGIL® 250 mg/dia ou placebo. Os critérios de narcolepsia incluíram: 1) cochilos recorrentes durante o dia ou lapsos de sono que ocorrem praticamente diariamente por ao menos três meses, além de perda bilateral súbita do tônus postural muscular em associação com emoção intensa (cataplexia); ou 2) queixa de sonolência excessiva ou fraqueza muscular repentina associada aos seguintes sintomas: paralisia do sono, alucinações hipnagógicas, comportamentos automáticos, episódio maior de interrupção do sono; e resultado do exame de polissonografia demonstrando que: latência de sono inferior a 10 minutos ou latência de sono com movimento rápido de olhos (REM) inferior a 20 minutos e Teste de Latência de Sono Múltiplo (*Multiple Sleep Latency Test*, MSLT) que demonstre média de latência de sono inferior a 5 minutos e início de dois ou mais períodos de sono REM sem doença médica ou mental que explique os sintomas observados. Para participação no estudo foi requerido que todos os pacientes tivessem registro de forma objetiva da sonolência diurna excessiva, através de MSLT com latência para sono de 6 minutos ou menos e ausência e qualquer outra doença médica ou psiquiátrica ativa, incluindo o MSLT, avaliação polissonográfica objetiva da capacidade dos pacientes de adormecer em ambiente sem estímulos e latência medida (em minutos) para a média do início do sono em 4 sessões com intervalos de 2 horas. Para realização de cada sessão de teste o indivíduo foi orientado a deitar quietamente e tentar dormir; a sessão era finalizada após 20 minutos caso o indivíduo não dormisse ou imediatamente caso o indivíduo dormisse.

Os desfechos primários de eficácia foram: 1) latência para dormir, avaliada pelo Teste de Manutenção de Vigília (*Maintenance of Wakefulness Test*, MWT), e 2) alteração no estado geral de doença do paciente, avaliada por Impressão Clínica Global de Alteração (*Clinical Global Impression of Change*, CGI-C) na visita final. Cada sessão de teste MWT era finalizada após 20 minutos caso o indivíduo não dormisse ou imediatamente caso o indivíduo dormisse.

Pacientes tratados com NUVIGIL® apresentaram melhora significativa sobre a capacidade de vigília por MWT na visita final para cada dose comparado com placebo em comparação ao grupo tratado com placebo (Tabela 1). Um número estatisticamente significativo maior de pacientes tratados com NUVIGIL® em cada dose apresentaram melhora na condição clínica geral, conforme avaliado pela escala CGI-C na visita final (Tabela 2).

As duas doses de NUVIGIL® produziram efeitos estatisticamente significantes de magnitudes semelhantes sobre CGI-C. Apesar de efeito estatisticamente significativo sobre MWT ter sido observado para cada dose, a magnitude do efeito foi maior para a dose mais elevada.

O sono noturno medido com polissonografia não foi avaliado pelo uso de NUVIGIL®.

Distúrbio do sono por trabalho em turnos

A eficácia de NUVIGIL® no auxílio da vigília em pacientes com sonolência excessiva associada ao distúrbio do sono por trabalho em turnos foi demonstrada em estudo clínico duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo, de grupos paralelos, de 12 semanas. Um total de 254 pacientes com distúrbio crônico do sono por trabalho em turnos foram randomizados para receber NUVIGIL® 150 mg/dia ou placebo. Todos os pacientes atenderam os critérios para distúrbio crônico do sono por trabalho em turnos, que incluíram: 1) queixa primária de sonolência excessiva ou insônia que está temporariamente associada a um período de trabalho (geralmente trabalho noturno) que ocorre durante a fase habitual de sono ou polissonografia e MSLT que demonstre perda do padrão de sono normal (perturbação da ritmicidade cronobiológica); e 2) ausência de doença médica ou mental à qual os sintomas possam ser associados; e 3) os sintomas não atendem aos critérios de outros distúrbios do sono que cause insônia ou sonolência excessiva (tal como síndrome *jet lag*).

Importante destacar que nem todos os pacientes com queixas de sonolência que trabalhavam em turnos atenderam os critérios de diagnóstico de distúrbio do sono por trabalho em turnos. No estudo clínico apenas pacientes com sintomas por ao menos 3 meses foram incluídos no estudo. Para os pacientes participarem do estudo foi requerido de trabalhassem por no mínimo 5 noites por mês, apresentassem sonolência excessiva durante o turno de trabalho (pontuação MSLT ≤ 6 minutos), e apresentassem insônia diurna documentada por polissonografia.

Os desfechos primários de eficácia foram: 1) latência para dormir, avaliada pelo Teste de Latência de Sono Múltiplo (*Multiple Sleep Latency Test*, MSLT) realizado durante turno de trabalho simulado e na visita final; e 2) alteração no estado geral de doença do paciente, avaliada por Impressão Clínica Global de Alteração (*Clinical Global Impression of Change*, CGI-C) na visita final.

Pacientes tratados com NUVIGIL® apresentaram melhora significativa sobre o prolongamento do tempo para início do sono em comparação com pacientes tratados com placebo, conforme medido pelo MSLT realizado à noite na visita final (Tabela 1). Um número estatisticamente significativo maior de pacientes tratados com NUVIGIL® apresentaram melhora na condição clínica geral, conforme avaliado pela escala CGI-C na visita final (Tabela 2).

O sono diurno medido com polissonografia não foi avaliado pelo uso de NUVIGIL®.

Tabela 1. Média Basal da Latência para Dormir e Alteração em Relação ao Basal na Visita Final (MWT e MSLT em minutos)

Distúrbio	Medida	NUVIGIL® 150 mg*		NUVIGIL® 250 mg*		Placebo	
		Basal	Alteração em Relação ao Basal	Basal	Alteração em Relação ao Basal	Basal	Alteração em Relação ao Basal
SAOS I	MWT	21,5	1,7	23,3	2,2	23,2	-1,7
SAOS II	MWT	23,7	2,3	-	-	23,3	-1,3
Narcolepsia	MWT	12,1	1,3	9,5	2,6	12,5	-1,9
Distúrbio do sono por trabalho em turnos	MSLT	2,3	3,1	-	-	2,4	0,4

* Significativamente diferente do que placebo para todos os estudos (p<0,05).

Tabela 2. Impressão Clínica Global de Alteração (CGI-C) (Percentual de Pacientes que Melhoraram na Visita Final)

Distúrbio	NUVIGIL® 150 mg*	NUVIGIL® 250 mg*	Placebo
SAOS I	71%	74%	37%
SAOS II	71%	-	53%
Narcolepsia	69%	73%	33%
Distúrbio do sono por trabalho em turnos	79%	-	59%

* Significativamente diferente do que placebo para todos os estudos (p<0,05).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

NUVIGIL® (armodafinila) é um agente promotor da vigília para administração oral. A armodafinila é o R-enantiômero da modafinila, que é uma mistura 1:1 dos enantiômeros R e S.

O mecanismo de ação pelo qual a armodafinila promove a vigília é desconhecido. A armodafinila (R-modafinila) possui propriedades farmacológicas semelhantes às da modafinila (mistura de R- e S-modafinila), conforme estudos realizados em animais e in vitro. Os enantiômeros R e S apresentam ação farmacológica semelhante em animais.

A armodafinila e a modafinila apresentam ação de promoção da vigília semelhante à de agentes simpatomiméticos, incluindo anfetamina e metilfenidato, apesar de o perfil farmacológico não ser idêntico ao das aminas simpatomiméticas.

A vigília induzida pela modafinila pode ser atenuada pelo antagonista do receptor α_1 -adrenérgico, prazosina; no entanto, a modafinila é inativa em outros sistemas de ensaio in vitro conhecidamente responsivos a agonistas α -adrenérgicos, tal como a preparação do ducto deferente de camundongo.

A armodafinila é um agonista indireto do receptor de dopamina; tanto a armodafinila quanto a modafinila se ligam *in vitro* ao transportador de dopamina e inibem e recaptura de dopamina. Para a modafinila esta atividade foi associada in vivo com o aumento dos níveis de dopamina extracelular em algumas regiões dos cérebros dos animais. A modafinila não apresentou atividade de promoção da vigília em camundongos geneticamente modificados para ausência de transportador de dopamina, o que sugere que sua atividade é dependente de tal receptor. No entanto, os efeitos de promoção da vigília da modafinila, ao contrário dos da anfetamina, não foram antagonizados pelo antagonista do receptor de dopamina haloperidol em ratos. Adicionalmente, o alfa-metil-p-tirosina, inibidor da síntese de dopamina, bloqueia a ação da anfetamina, no entanto não bloqueia a atividade locomotora induzida pela modafinila.

Adicionalmente aos efeitos de promoção da vigília e capacidade de aumentar a atividade locomotora em animais, a modafinila produz efeitos psicoativos e de euforia, alterações no humor, percepção, pensamento e sentimentos típicos de outros estimulantes do SNC em humanos. A modafinila apresenta propriedades de reforço, conforme evidenciado pela autoadministração em macacos previamente treinados para autoadministração de cocaína; a modafinila também foi parcialmente discriminada como estimulante.

Com base nos estudos pré-clínicos conduzidos, os principais metabólitos da modafinila e armodafinila, ácido e sulfona, aparentemente não contribuem às propriedades de ativação do SNC dos compostos originais.

Propriedades farmacocinéticas

A armodafinila exibe cinética linear independente do tempo após administração de dose oral única e múltipla. O aumento da exposição sistêmica é proporcional no intervalo de dose de 50 a 400 mg. Não foi observada alteração da cinética independente do tempo durante as 12 semanas de administração. O estado estável aparente para armodafinila foi atingido dentro de 7 dias após a administração. No estado estacionário, a exposição sistêmica para a armodafinila é 1,8 vezes a exposição observada após uma única dose. Os perfis de concentração-tempo do R-enantiômero após administração de uma dose única de 50 mg de NUVIGIL® ou 100 mg de modafinila são quase superponíveis. No entanto, o $C_{máx}$ e $AUC_{0-\infty}$ da armodafinila no estado estacionário foram aproximadamente 37% e 70% maiores, respectivamente, após administração de 200 mg de NUVIGIL® do que os valores correspondentes após administração de modafinila, devido à depuração mais rápida do enantiômero S (meia-vida de eliminação de aproximadamente 4 horas) em comparação com o enantiômero R.

Absorção

A armodafinila é rapidamente absorvida após administração oral. A biodisponibilidade oral absoluta não foi determinada devido à insolubilidade aquosa da armodafinila, que impede a administração intravenosa. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas em aproximadamente 2 horas em jejum. O efeito alimentar na biodisponibilidade geral de NUVIGIL® é considerado mínimo; no entanto, o tempo para atingir a concentração máxima ($t_{máx}$) pode ser adiado em aproximadamente 2-4 horas no estado alimentado. Uma vez que o atraso no $t_{máx}$ também está associado a elevadas concentrações plasmáticas mais tarde, o alimento pode potencialmente afetar o início e o tempo de ação farmacológica para NUVIGIL®.

Distribuição

A armodafinila tem volume aparente de distribuição de aproximadamente 42 L. Os dados específicos de ligação à proteína da armodafinila não estão disponíveis. No entanto, a modafinila se liga moderadamente às proteínas plasmáticas (aproximadamente 60%), principalmente à albumina. O potencial para interações de NUVIGIL® com drogas altamente dependentes de proteínas é considerado mínimo.

Eliminação

Após a administração oral de NUVIGIL®, a armodafinila exibe um declínio mono exponencial aparente da concentração plasmática máxima. O $t_{1/2}$ terminal aparente é de aproximadamente 15 horas. A depuração oral de NUVIGIL® é de aproximadamente 33 ml/min.

Metabolismo

Dados *in vitro* e *in vivo* mostram que a armodafinila sofre delapidação hidrolítica, oxidação S e hidroxilação de anel aromático, com subsequente conjugação glucoronida dos produtos hidroxilados. A hidrólise de amida é a via metabólica mais proeminente, com a formação de sulfona pelo citocromo P450 (CYP) 3A4 / 5 sendo a próxima em importância. Os outros produtos oxidativos são formados muito lentamente *in vitro* para permitir a identificação das enzimas responsáveis. Apenas dois metabolitos atingem concentrações apreciáveis no plasma (ácido R-modafinil e modafinila sulfona).

Excreção

Os dados específicos da excreção da armodafinila não estão disponíveis. No entanto, a modafinila é principalmente eliminada através do metabolismo, predominantemente no fígado, com menos de 10% do composto original excretado na urina. Um total de 81% da radioatividade administrada foi recuperada em 11 dias após a administração, predominantemente na urina (80% vs. 1,0% nas fezes).

Populações específicas

Idade

Em um estudo clínico, a exposição sistêmica de armodafinila foi aproximadamente 15% mais elevada em indivíduos idosos (≥ 65 anos de idade, $N = 24$), correspondendo a aproximadamente 12% do *clearance* oral mais baixo (CL / F), em comparação com indivíduos jovens (18 -45 anos de idade, $N = 25$). A exposição sistêmica a armodafinila ácido (metabólito) foi aproximadamente 61% e 73% maior para o $C_{máx}$ e AUC_{0-T} , respectivamente, comparado com indivíduos jovens. A exposição sistêmica do metabólito sulfona foi aproximadamente 20% mais baixa para indivíduos idosos em comparação com indivíduos jovens. Uma análise de subgrupo de idosos teve idosos com idade ≥ 75 e 65-74 anos de idade com aproximadamente 21% e 9% de depuração oral, respectivamente, em comparação com jovens. A exposição sistêmica foi aproximadamente 10% maior nos indivíduos com 65-74 anos de idade ($N = 17$) e 27% maior nos indivíduos com idade ≥ 75 anos ($N = 7$), respectivamente, quando comparados aos jovens. A mudança é considerada clinicamente significativa para pacientes idosos, no entanto, porque alguns pacientes têm maior exposição ao mesmo, deve-se considerar o uso de doses menores.

Gênero

A análise farmacocinética populacional sugere que não há efeito do gênero na farmacocinética da armodafinila.

Etnia

A influência da raça / etnia na farmacocinética da armodafinila não foi estudada.

Insuficiência hepática

A farmacocinética e o metabolismo da modafinila (mistura racêmica) foram examinados em pacientes com cirrose hepática (6 homens e 3 mulheres). Três pacientes apresentavam cirrose no estágio B ou B + e 6 pacientes apresentavam cirrose no estágio C ou C + (segundo os critérios de pontuação de Child-Pugh). Clinicamente, 8 dos 9 pacientes tinham icterícia e todos tinham ascite.

Nestes pacientes, o clearance oral da modafinila diminuiu cerca de 60% e a concentração no estado estacionário duplicou em comparação com os pacientes normais (consulte item 8. Posologia e Modo de usar).

Insuficiência Renal

Em um estudo de dose única de 200 mg de modafinila, a insuficiência renal crônica grave (clearance de creatinina ≤ 20 ml/min) não influenciou significativamente a farmacocinética do modafinila, mas a exposição ao ácido modafinila (metabolito) aumentou 9 vezes.

Dados de Segurança Pré-clínicos

Carcinogênese

Em um estudo de carcinogenicidade em camundongos, a armodafinila foi administrada em doses orais de até 300 mg/kg/dia em machos e 100 mg/kg/dia em fêmeas durante aproximadamente dois anos, não foram observados efeitos tumorigênicos.

Em um estudo de carcinogenicidade em ratos, a modafinila foi administrada em doses orais de até 60 mg/kg/dia durante dois anos; não foram observados efeitos tumorigênicos.

Nas doses mais elevadas estudadas em camundongos e ratos, as exposições ao plasma de armodafinila (AUC) foram inferiores às dos humanos no MRHD de NUVIGIL (250 mg/dia).

Mutagênese

A armodafinila foi negativa em ensaio de mutação reversa bacteriana *in vitro* e ensaio de aberração cromossômica *in vitro* em linfócitos humanos.

A modafinila foi negativa numa série de ensaios *in vitro* (mutação reversa bacteriana, linfoma de camundongo tk, aberração cromossômica em linfócitos humanos, transformação celular em células de embrião de camundongo BALB/3T3) ou *in vivo* (micronúcleos da medula óssea de camundongo).

Fertilidade

Estudo sobre a fertilidade de desenvolvimento embrionário precoce (para implantação) não foi conduzido para a armodafinila.

A administração oral de modafinila (doses de até 480 mg/kg/dia) a ratos machos e fêmeas antes e durante o acasalamento, e a manutenção nas fêmeas até o dia 7 da gestação, produziu um aumento no tempo para se acasalar com a dose mais alta; não foram observados efeitos em outros parâmetros de fertilidade ou reprodução. A dose sem efeito de 240 mg/kg/dia foi associada a uma AUC plasmática por meio de armodafinila inferior à humana no MRHD de NUVIGIL®.

4. CONTRAINDICAÇÕES

NUVIGIL® (armodafinila) é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida à modafinila, armodafinila ou a qualquer componente da formulação.

NUVIGIL® é contraindicado para mulheres grávidas ou que possam engravidar.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações dermatológicas graves, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica

Casos de *rash* grave que requereram hospitalização e descontinuação do tratamento foram reportados em associação com o uso de NUVIGIL® (armodafinila) e modafinila.

NUVIGIL® não foi estudado em pacientes pediátricos, e não está indicado para uso em pacientes pediátricos para qualquer indicação. Nos estudos clínicos com modafinila a incidência de *rash* que resultou em descontinuação foi de aproximadamente 0,8% (13 em 1.585) em pacientes pediátricos (idade < 17 anos); tais casos de *rash* incluíram um caso de possível Síndrome de Stevens-Johnson e 1 caso de reação aparente de hipersensibilidade de múltiplos órgãos / *rash* com eosinofilia e sintomas sistêmicos. Muitos dos casos foram associados com febre e outras anormalidades (vômito, leucopenia). A mediana de tempo para o *rash* que resultou em descontinuação foi de 13 dias. Não foram relatados casos nos 380 pacientes pediátricos que receberam placebo.

Feridas na pele e na boca, bolhas e ulceração foram relatados com o uso de modafinila e NUVIGIL® no período pós-comercialização. A recidiva de sinais e sintomas de reações dermatológicas graves após reintrodução do tratamento foi relatada em alguns casos.

Foram relatados casos raros de *rash* grave ou de risco à vida, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica, em adultos e crianças no período pós-comercialização de modafinila e NUVIGIL®.

Não há fatores, incluindo a duração da terapia, que são conhecidos por prever o risco de ocorrência ou a gravidade do *rash* associado à modafinila ou ao NUVIGIL®. Nos casos em que o tempo para início da reação foi relatado, o *rash* grave ocorreu 1 dia a 2 meses após o início do tratamento, mas casos isolados de reações dermatológicas graves foram relatados com sintomas que começaram após tratamento prolongado (por exemplo, 3 meses).

Embora casos de *rash* benigno também ocorram com NUVIGIL®, não é possível prever de forma confiável quais *rashes* serão graves. Por conseguinte, NUVIGIL® deve ser descontinuado no primeiro sinal de *rash*, feridas na pele ou na boca, bolhas ou ulceração, a

menos que o *rash* claramente não esteja relacionado ao tratamento. A descontinuação do tratamento pode não impedir que o *rash* se torne fatal ou permanentemente incapacitante ou desfigurante.

Reação adversa com eosinofilia e sintomas sistêmicos / hipersensibilidade de múltiplos órgãos

Casos de reação adversa com eosinofilia e sintomas sistêmicos, também conhecida como hipersensibilidade de múltiplos órgãos, foram relatados com o uso de NUVIGIL®. Tais casos geralmente, apesar de não exclusivamente, estão associados a febre, *rash*, linfadenopatia e/ou edema facial, em associação com envolvimento de outros órgãos sistêmicos, tais como hepatite, nefrite, anormalidades hematológicas, miocardite ou miosite, em alguns casos que se assemelham a uma infecção viral aguda. Esse distúrbio é variável em sua expressão, e outros sistemas de órgãos não mencionados podem estar envolvidos. É importante notar que manifestações precoces de hipersensibilidade (por exemplo, febre, linfadenopatia) podem estar presentes mesmo que o *rash* não seja evidente. A eosinofilia está frequentemente presente.

Um caso fatal que ocorreu em associação temporal próxima (3 semanas) com o início do tratamento com NUVIGIL® foi relatado no período pós-comercialização. Além disso, as reações de hipersensibilidade de múltiplos órgãos, incluindo pelo menos um caso fatal no período pós-comercialização, ocorreram em associação temporal próxima (tempo mediano de detecção de 13 dias, intervalo 4-33) ao início do tratamento com modafinila. Embora tenha havido um número limitado de relatos, as reações de hipersensibilidade de múltiplos órgãos podem resultar em hospitalização ou risco à vida.

No caso de suspeita de reação de hipersensibilidade de múltiplos órgãos, o tratamento com NUVIGIL® deve ser descontinuado. Embora não existam relatos de casos para indicar a sensibilidade cruzada com outros medicamentos que produzem essa síndrome, a experiência com medicamentos associados à hipersensibilidade de múltiplos órgãos indicaria que isso seria uma possibilidade.

Angioedema e reações anafiláticas

Casos de angioedema e hipersensibilidade (com *rash*, disfagia e broncoespasmo) foram observados com NUVIGIL®. Os pacientes devem ser instruídos a descontinuar o tratamento e imediatamente informar ao seu médico sobre quaisquer sinais ou sintomas que sugiram angioedema ou anafilaxia (por exemplo, edema do rosto, olhos, lábios, língua ou laringe; dificuldade para deglutir ou respirar; rouquidão).

Sonolência persistente

Pacientes com níveis anormais de sonolência em tratamento com NUVIGIL® devem ser informados de que seu nível de vigília pode não retornar ao normal. Pacientes com sonolência excessiva, incluindo aqueles em tratamento com NUVIGIL®, devem ser frequentemente reavaliados pelo grau de sonolência e, se for caso, aconselhados a evitar dirigir ou realizar qualquer outra atividade potencialmente perigosa. Os prescritores também devem estar conscientes de que os pacientes podem não reconhecer sinais de sonolência até serem diretamente questionados sobre a sonolência durante atividades específicas.

Sintomas psiquiátricos

Casos de ansiedade, agitação, nervosismo e irritabilidade foram motivos para descontinuação do tratamento com maior frequência em pacientes recebendo NUVIGIL® em comparação com placebo (NUVIGIL® 1,2% e placebo 0,3%) nos estudos clínicos. Depressão também foi razão para descontinuação do tratamento com maior frequência em pacientes recebendo NUVIGIL® em comparação com placebo (NUVIGIL® 0,6% e placebo 0,2%). Casos de pensamentos suicidas foram observados nos estudos clínicos.

Deve-se ter cautela ao administrar NUVIGIL® a pacientes com histórico de psicose, depressão ou mania. Deve-se considerar a descontinuação do tratamento caso sejam desenvolvidos sintomas psiquiátricos em associação ao tratamento com NUVIGIL®.

Reações adversas psiquiátricas foram relatadas em pacientes tratados com modafinila. Considerando que a modafinila e NUVIGIL® são moléculas muito semelhantes, espera-se que a incidência e o tipo de sintomas psiquiátricos associados ao NUVIGIL® sejam semelhantes à incidência e ao tipo desses eventos com a modafinila.

As reações adversas associadas ao tratamento com NUVIGIL® relatadas no pós-comercialização associadas, algumas das quais resultaram em hospitalização, incluíram mania, delírios, alucinações, pensamento suicida e agressão. Muitos dos pacientes que desenvolveram reações adversas psiquiátricas tinham antecedentes de histórico psiquiátrico. Nestes casos, as doses diárias notificadas de NUVIGIL® variaram de 50 mg a 450 mg, que inclui doses abaixo e acima das doses recomendadas.

Eventos cardiovasculares

Em estudos clínicos de modafinila foram observadas reações adversas cardiovasculares, incluindo dor no peito, palpitações, dispneia e alterações isquêmicas transitórias da onda T no ECG em três indivíduos, em associação com prolapso valvar mitral ou hipertrofia ventricular esquerda. Recomenda-se que NUVIGIL® não seja utilizado por pacientes com histórico de hipertrofia do ventrículo esquerdo ou em pacientes com prolapso valvar mitral que tenham experimentado a síndrome de prolapso da valva mitral quando tratados com estimulantes do SNC. Os achados sugestivos da síndrome do prolapso da valva mitral incluem, entre outros, alterações isquêmicas do ECG, dor no peito ou arritmia. Deve-se considerar avaliação cardíaca caso ocorra novo início de algum desses achados. O monitoramento da pressão arterial em curto prazo (≤ 3 meses) durante os estudos clínicos de NUVIGIL® mostraram pequenos aumentos médios na pressão arterial sistólica e diastólica média em pacientes tratados com NUVIGIL® em comparação com placebo (1,2 a 4,3 mmHg nos diversos grupos). Houve também uma proporção ligeiramente maior de pacientes tratados com NUVIGIL® que requereram início ou aumento da dose de medicamentos anti-hipertensivos (2,9%) em comparação com pacientes tratados com placebo (1,8%). Houve um pequeno, mas consistente, aumento médio da frequência cardíaca em relação ao placebo nos estudos clínicos. Esse aumento variou de 0,9 a 3,5 BPM. O monitoramento da frequência cardíaca e da pressão arterial pode ser apropriado em pacientes tratados com NUVIGIL®. Deve ter cautela ao prescrever NUVIGIL® para pacientes com doença cardiovascular conhecida.

Abuso

Foi relatado abuso por pacientes tratados com NUVIGIL®. Os padrões de abuso incluíram humor eufórico e uso de doses cada vez mais elevadas ou uso recorrente de NUVIGIL® para um efeito desejado. Durante o período de pós-comercialização o uso indevido de NUVIGIL® foi observado (por exemplo, tomar NUVIGIL® contra orientação médica e obter múltiplas prescrições de diferentes médicos).

O abuso de armodafinila, substância ativa de NUVIGIL®, representa um risco de sobredosagem semelhante ao visto para a modafinila, que pode levar a taquicardia, insônia, agitação, tontura, ansiedade, náusea, dor de cabeça, distonia, tremor, dor torácica, hipertensão, convulsões, delírio ou alucinações. Outros sinais e sintomas de abuso de estimulantes do SNC incluem taquipneia, transpiração, pupilas dilatadas, hiperatividade, agitação, diminuição do apetite, perda de coordenação, pele corada, vômitos e dor abdominal.

Nos seres humanos, a modafinila produz efeitos psicoativos e eufóricos, alterações no humor, percepção, pensamento e sentimentos, típicos de outros estimulantes do SNC. Em estudos in vitro a modafinila demonstrou ligar-se ao local de recaptação da dopamina e provocar um aumento na dopamina extracelular, mas sem aumentar a liberação de dopamina. A modafinila apresenta propriedades de reforço, conforme evidenciado pela autoadministração em macacos previamente treinados para autoadministração de cocaína; a modafinila também foi parcialmente discriminada como estimulante.

Os médicos devem acompanhar de perto os pacientes, especialmente aqueles com histórico de abuso de drogas e / ou estimulantes (por exemplo, metilfenidato, anfetaminas ou cocaína). Os pacientes devem ser observados para sinais de uso inadequado ou abuso (por exemplo, aumento de doses ou comportamento de busca de drogas).

O potencial de abuso de modafinila (200, 400 e 800 mg) foi avaliado em relação ao metilfenidato (45 e 90 mg) em um estudo de hospitalização com indivíduos com histórico de abuso de drogas sob regime de internação. Os resultados deste estudo clínico demonstraram que a modafinila produziu efeitos e sentimentos psicoativos e eufóricos consistentes com outros estimulantes do SNC (metilfenidato).

Dependência

A dependência física é um estado que se desenvolve como resultado da adaptação fisiológica em resposta ao uso repetido de drogas, manifestada por sinais e sintomas de abstinência após descontinuação abrupta ou redução significativa da dose de um medicamento. A dependência física pode ocorrer em pacientes tratados com NUVIGIL®. A cessação brusca ou a redução da dose após o uso crônico podem resultar em sintomas de abstinência, como agitação, transpiração, calafrios, náusea, vômito, confusão, agressão e fibrilação atrial.

As convulsões de retirada de drogas, suicídio, fadiga, insônia, dores, depressão e dor de cabeça também foram observadas durante o período pós-comercialização. Além disso, a retirada abrupta causou deterioração dos sintomas psiquiátricos, como a depressão.

A tolerância é um estado fisiológico caracterizado por uma resposta reduzida a um fármaco após administração repetida (isto é, é necessária uma dose mais elevada de um fármaco para produzir o mesmo efeito que foi obtido uma vez em uma dose mais baixa).

Vários casos de desenvolvimento de tolerância a NUVIGIL® foram relatados durante o período pós-comercialização.

Gravidez

Com base em relatos pós-comercialização e resultados de estudos em animais, a armodafinila pode causar danos fetais e é contraindicada para uso em mulheres grávidas ou que possam engravidar. Em relatos pós-comercialização, o uso de armodafinila durante a gravidez resultou em casos de anomalias congênitas importantes (por exemplo, anomalias cardíacas congênitas, microcefalia).

Orientar as mulheres grávidas sobre o risco potencial para o feto. Orientar mulheres com potencial reprodutivo para usar contracepção eficaz durante a terapia com NUVIGIL® e por um mês após a interrupção do tratamento com NUVIGIL®.

Restrição de crescimento intrauterino e aborto espontâneo foram relatados em associação com modafinila (uma mistura de R- e S-modafinila) e armodafinila (o enantiômero R da modafinila). Em estudos de modafinila realizados em ratos e coelhos, não foi observada toxicidade para o desenvolvimento, mesmo em doses tóxicas para a mãe. Num estudo de armodafinila realizado em ratos, foram observados efeitos de desenvolvimento associados à toxicidade materna na dose mais elevada. Embora a farmacologia de armodafinila não seja idêntica à das aminas simpaticomiméticas, a armodafinila compartilha algumas propriedades farmacológicas com essa classe. Alguns desses medicamentos foram associados a retardo de crescimento intrauterino e abortos espontâneos.

Categoria C de risco na gravidez.

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

Amamentação

Não há dados sobre a presença de armodafinila ou seus metabólitos no leite humano, os efeitos sobre o lactente ou o efeito desse medicamento na produção de leite. A modafinila estava presente no leite de rato quando os animais foram administrados durante o período de lactação. Os benefícios da amamentação para a saúde e o desenvolvimento devem ser considerados, assim com a necessidade clínica da mãe e quaisquer efeitos adversos potenciais sobre o lactente.

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

Fertilidade

A eficácia de contraceptivos hormonais pode ser reduzida durante o tratamento com NUVIGIL®, e por um mês após descontinuação do tratamento. Deve-se alertar as pacientes que utilizam contraceptivos hormonais a utilizar método adicional de barreira, ou método

alternativo não hormonal durante o tratamento com NUVIGIL® e após um mês após a descontinuação do mesmo (vide item “6. Interações Medicamentosas”).

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Apesar de NUVIGIL® não ter demonstrado produzir disfunção funcional, qualquer medicamento que afete o sistema nervoso central pode afetar o julgamento, raciocínio ou capacidade motora. Os pacientes devem ser advertidos a terem cautela ao dirigir ou operar máquinas até terem certeza de que NUVIGIL® não afeta a sua capacidade em realizar tais atividades.

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

Atenção: Contém lactose abaixo de 0,25g/unidade farmacotécnica ou unidade de medida.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Dados *in vitro* demonstram que a armodafinila é indutor fraco das atividades da CYP1A2 e possivelmente CYP3A de forma dose-relacionada, e que a atividade da CYP2C19 é inibida de maneira reversível pela armodafinila. As atividades de outras CYP parecem não ser afetadas pela armodafinila. Um estudo *in vitro* demonstrou que a armodafinila é substrato da P-glicoproteína.

Potencial de interação com drogas que inibem, induzem ou são metabolizadas pelas Isoenzimas do Citocromo P450 e outras enzimas hepáticas

A existência de múltiplas vias de metabolismo da armodafinila, assim como o fato de que vias de metabolismo não relacionadas à CYP são as vias mais rápidas de metabolismo da armodafinila, sugerem que existe baixa probabilidade de efeitos substantivos sobre o perfil farmacocinético geral do NUVIGIL® (armodafinila) devido à inibição da CYP por medicamentos administrados concomitantemente. No entanto, devido ao envolvimento parcial das enzimas CYP3A no metabolismo de eliminação da armodafinila, a administração concomitante de indutores potentes da CYP3A4/5 (carbamazepina, fenobarbital, rifampicina) ou inibidores da CYP3A4/5 (cetoconazol, eritromicina) podem afetar as concentrações plasmáticas de armodafinila.

Efeitos de NUVIGIL® sobre substratos da CYP3A4/5

Dados de estudos *in vitro* demonstram que a armodafinila é indutor fraco da atividade da CYP3A de forma dose-relacionada. Em um estudo clínico a administração concomitante de NUVIGIL® 250 mg resultou em redução na exposição sistêmica ao midazolam em 32% após dose oral única (5 mg) e 17% após dose intravenosa única (2 mg). Desta forma, os níveis plasmáticos e a eficácia de fármacos que são substratos da CYP3A4/5 (tal como contraceptivos esteroidais, ciclosporina, midazolam e triazolam) podem ser diminuídos após o início do tratamento concomitante com NUVIGIL®. Ajuste da posologia de tais medicamentos deve ser considerado durante uso concomitante com NUVIGIL®.

A eficácia de contraceptivos esteroidais pode ser reduzida quando utilizados concomitantemente com NUVIGIL® e por um mês após a descontinuação do tratamento. Métodos alternativos ou concomitantes de contracepção são recomendados para pacientes usando contraceptivos esteroidais (por exemplo, etinilestradiol), quando tratadas concomitantemente com NUVIGIL® e por um mês após a descontinuação do tratamento.

Os níveis plasmáticos de ciclosporina podem ser reduzidos quando administrada concomitantemente com NUVIGIL®. O monitoramento dos níveis plasmáticos da ciclosporina, assim como o ajuste da posologia da ciclosporina, deve ser considerado para pacientes em tratamento concomitante com NUVIGIL®.

Em outro estudo clínico a administração concomitante de NUVIGIL® com quetiapina (dose diária de 300 mg a 600 mg) resultou em redução da exposição sistêmica média da quetiapina em aproximadamente 29%. Ajuste da posologia é necessário.

Efeitos de NUVIGIL® sobre substratos da CYP1A2

Dados de estudos *in vitro* demonstram que a armodafinila é indutor fraco da atividade da CYP1A2 de forma dose-relacionada. No entanto, em estudo clínico que utilizou cafeína como substrato não foi observado efeito significativo sobre a atividade da CYP1A2.

Efeitos de NUVIGIL® sobre substratos da CYP2C19

Dados de estudos *in vitro* demonstram que a armodafinila é inibidor reversível da atividade da CYP2C19. Em um estudo clínico a administração concomitante com NUVIGIL® 400 mg resultou em 40% de aumento da exposição ao omeprazol após dose oral única (40 mg), como resultado da inibição moderada da atividade da CYP2C19. Desta forma, a eliminação de fármacos que são substratos da CYP2C19 (fenitoína, diazepam, propanolol, omeprazol, clomipramina) pode ser prolongada pela inibição das enzimas de metabolização, com maior exposição sistêmica. A redução da dose desses medicamentos pode ser requerida quando utilizados concomitantemente com NUVIGIL®.

Varfarina

A administração concomitante de modafinila com varfarina não produziu alterações significativas nos perfis farmacocinéticos de R- e S-varfarina. No entanto, como apenas uma dose de varfarina foi testada no estudo, a possibilidade de interação não pode ser descartada.

O aumento na frequência de monitoramento dos tempos de protrombina/INR deve ser considerando quando NUVIGIL® é administrado concomitantemente com varfarina.

Inibidores da Monoamino Oxidase (MAO)

Dados específicos sobre o potencial de interação do NUVIGIL® ou modafinila com inibidores da MAO não estão disponíveis. Deve-se ter cautela na administração concomitante de NUVIGIL® com inibidores da MAO.

Interação com outros medicamentos para o SNC

Dados específicos sobre o potencial de interação do NUVIGIL® com outros medicamentos para o SNC não estão disponíveis. No entanto, as informações a seguir estão disponíveis sobre o potencial de interação da modafinila pode ser aplicável para o NUVIGIL®. A administração concomitante da modafinila com o metilfenidato ou dextroanfetamina não produziu alterações significativas no perfil farmacocinético da modafinila ou do outro estimulante, apesar de a absorção da modafinila ter sido adiada em aproximadamente uma hora.

A administração concomitante com clomipramina não alterou o perfil farmacocinético de nenhum dos fármacos; no entanto, um caso de aumento dos níveis de clomipramina e seu metabólito ativo desmetilclomipramina foi relatado por paciente com narcolepsia durante o tratamento com modafinila.

Interação com P-Glicoproteína

Estudo in vitro demonstrou que a armodafinila é substrato da P-glicoproteína. O impacto da inibição da P- glicoproteína é desconhecido.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

NUVIGIL® (armodafinila) apresenta prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação, devendo ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

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

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

Características físicas e organolépticas: os comprimidos de NUVIGIL® são ovais, brancos a quase brancos, com “C” gravado em uma das faces e “215” ou “225” na outra face, de acordo com a concentração de NUVIGIL® (150 ou 250 mg, respectivamente).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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 posologia recomendada de NUVIGIL® (armodafinila) para pacientes com SAOS ou narcolepsia é de 150 mg a 250 mg, administrada por via oral uma vez ao dia pela manhã.

Doses de até 250 mg/dia, administradas em dose única, foram bem toleradas por pacientes com SAOS, mas não existe evidência consistente que tal dose confere benefício adicional além da dose de 150 mg/dia (vide itens “2. Resultados de Eficácia” e “3. Características Farmacológicas”).

A posologia recomendada de NUVIGIL® para pacientes com distúrbio do sono por trabalho em turnos é de 150 mg, administrada por via oral uma vez ao dia aproximadamente 1 hora antes do início do turno de trabalho.

Insuficiência hepática grave

A posologia deve ser reduzida em pacientes com insuficiência hepática grave com ou sem cirrose, a critério do médico (vide item 3. Características Farmacológicas).

Insuficiência renal grave

Não existe informação adequada para determinar a segurança e eficácia da administração para pacientes com insuficiência renal grave.

Pacientes idosos (idade superior a 65 anos)

A eliminação da armodafinila e seus metabólitos pode ser reduzida como consequência do envelhecimento. Portanto, deve-se considerar o uso de doses mais baixas e monitoramento próximo em pacientes idosos.

População pediátrica

A segurança e eficácia de armodafinila em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. A armodafinila não é aprovada nesta população para qualquer indicação.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas listadas abaixo estão descritas de acordo com a Classe de Sistema de Orgânico (SOC) e frequência, de acordo com as seguintes convenções: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); desconhecida (frequência não pôde ser estimada com base dos dados disponíveis).



Distúrbios do sistema imunológico

Comum: Alergia sazonal

Distúrbios do metabolismo e nutrição

Comum: Diminuição do apetite, anorexia

Distúrbios psiquiátricos

Comum: Ansiedade, depressão, agitação, humor deprimido, insônia, nervosismo

Desconhecida: Pensamento suicida, agressão, mania

Distúrbios do sistema nervoso

Muito comum: Cefaleia

Comum: Tontura, distúrbio de atenção, enxaqueca, parestesia

Distúrbios cardíacos

Comum: Palpitações

Distúrbios gastrointestinais

Comum: Náusea, diarreia, dispepsia, xerostomia, dor na porção superior do abdômen, constipação, fezes amolecidas, vômito

Desconhecida: Lesões da boca (incluindo bolhas na boca e ulceração)

Distúrbios na pele e tecido subcutâneo

Comum: *Rash*, dermatite de contato, hiperidrose

Desconhecida: Síndrome de Steven Johnson, reação adversa com eosinofilia e sintomas sistêmicos

Distúrbios renais e urinários

Comum: Poliúria

Distúrbios gerais e condições no local de administração

Comum: Fadiga, síndrome gripal, dor, pirexia, sede

Investigações

Comum: Aumento de GGT

"Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa."

10. SUPERDOSE

Casos de superdosagem fatal envolvendo NUVIGIL® (armodafinila), isolado e em combinação com outros medicamentos, foram reportados no período pós-comercialização. Os sintomas mais comumente relacionados à superdosagem de NUVIGIL®, isolado e em combinação com outros medicamentos, incluem: ansiedade, dispneia, insônia; sintomas do sistema nervoso central tais como inquietação, desorientação, confusão, excitação e alucinação; alterações digestivas tais como náusea e diarreia; e alterações cardiovasculares tais como taquicardia, bradicardia, hipertensão e dor no peito.

Não existe antídoto específico para os efeitos tóxicos da superdosagem com NUVIGIL®. A superdosagem deve ser gerenciada com tratamento de suporte, incluindo monitoramento cardiovascular.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.5573.0053

Produzido por:

Anesta LLC

Utah - Estados Unidos da América

Importado e Registrado por:

Teva Farmacêutica Ltda.



Av. Guido Caloi, 1935 - Prédio B - 1º Andar
São Paulo - SP
CNPJ nº 05.333.542/0001-08

® Marca registrada de CEPHALON, LLC.

Atendimento ao Consumidor:

SAC Teva 0800-777-8382
www.tevabrazil.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO - O ABUSO DESTES MEDICAMENTOS PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/12/2025.



Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Ítems de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/09/2020	3221305/20-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	06/10/2017	2087038/17-8	Medicamento Inovador - Registro de medicamento com inovação Diversa	08/06/2020	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP - BU_02 VPS - BU_02	150 MG COM CT FR PLAS PEAD OPC X 30 250 MG COM CT FR PLAS PEAD OPC X 30
14/10/2022	-	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS	VP - BU_03 VPS - BU_03	150 MG COM CT FR PLAS PEAD OPC X 30 250 MG COM CT FR PLAS PEAD OPC X 30

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
04/01/2023	1319245/23-4	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS	VP - BU_04 VPS - BU_04	150 MG COM CT FR PLAS PEAD OPC X 30 250 MG COM CT FR PLAS PEAD OPC X 30
15/12/2025	-	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VP - BU_05 VPS - BU_05	150 MG COM CT FR PLAS PEAD OPC X 30 250 MG COM CT FR PLAS PEAD OPC X 30