



**ALGINAC<sup>®</sup> 1000**  
**(cianocobalamina/cloridrato de piridoxina/  
nitrato de tiamina/diclofenaco sódico)**

**Procter & Gamble do Brasil Ltda**

**Comprimidos revestidos**  
**1.000 mcg/50 mg/50 mg/50 mg**

# Alginac<sup>®</sup> 1.000 Comprimidos revestidos

cianocobalamina, cloridrato de piridoxina, nitrato de tiamina, diclofenaco sódico

## APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos - Embalagens contendo 4, 15 e 30 comprimidos.

## USO ORAL

## USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO

### Cada comprimido revestido contém:

vitamina B12 (cianocobalamina) .....	1.000 mcg
vitamina B6 (cloridrato de piridoxina) .....	50 mg
vitamina B1 (nitrato de tiamina) .....	50 mg
diclofenaco sódico .....	50 mg

Excipientes: talco, estearato de magnésio, lactose, celulose microcristalina, carmelose sódica, dióxido de silício coloidal, Eudragit RL 30D, macrogol, dióxido de titânio, simeticona, citrato de trietil, metilparabeno, propilparabeno, povidona, corante vermelho FDC nº 6, gelatina.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Anti-inflamatório com ação analgésica. Antineurítico. Nas lombalgias, cervicalgias, braquialgias, radiculite, neuropatias periféricas de etiopatogenia diversa, neuralgias faciais, neuralgia do trigêmeo, neuralgia intercostal, neuralgia herpética, síndrome do conduto do carpo, fibromialgia, espondilite.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Com o objetivo de avaliar a influência das vitaminas B1, B6 e B12 na eficácia da analgesia obtida com o diclofenaco em pacientes com lombalgia aguda, foi conduzido estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado, com grupos paralelos, no qual os pacientes receberam a administração oral duas vezes ao dia do tratamento combinado, Grupo DB (50 mg de diclofenaco mais 50 mg de tiamina, 50 mg de piridoxina e 1 mg de cianocobalamina) ou monoterapia com diclofenaco, Grupo D (50 mg de diclofenaco). O período do estudo durou o máximo de 7 dias. Caso fosse alcançada redução suficiente da dor (definida como valor na Escala Analógica Visual <20 mm e satisfação do paciente), os pacientes poderiam ser retirados do tratamento após 3 ou 5 dias. O objetivo primário confirmatório do estudo foi determinar o número de pacientes com redução suficiente da dor após 3 dias de tratamento. Trezentos e setenta e dois pacientes foram distribuídos aleatoriamente para um dos grupos de tratamento: Grupo DB – 187 pacientes e Grupo D – 185 pacientes. Após 3 dias de tratamento, uma maior proporção estatisticamente significativa de sujeitos no Grupo DB ( $n = 87$ ; 46,5%) do que no Grupo D ( $n = 55$ ; 29%) encerrou o estudo em razão do sucesso terapêutico ( $\chi^2$ : 12,06;  $p = 0,0005$ ). Além disso, o tratamento combinado proporcionou resultados superiores na redução da dor, melhora da mobilidade e funcionalidade. O perfil de monitoramento de segurança do fármaco durante todo o estudo estava dentro do perfil de segurança esperado para o diclofenaco. A combinação de diclofenaco com vitaminas B foi superior à monoterapia com diclofenaco no alívio da lombalgia após 3 dias de tratamento. Não houve diferenças no perfil de segurança entre os dois grupos de estudo.

Referência bibliográfica: Mibielli MA, Geller M, Cohen JC, Goldberg SG, Cohen MT, Nunes CP, Oliveira LB, da Fonseca AS. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin.* 2009 Nov;25(11):2589-99.

Foi realizado estudo clínico duplo-cego e randomizado, em grupos paralelos de pacientes com osteoartrite de joelho, quadril ou mão. O estudo comparou a segurança e eficácia do Alginac<sup>®</sup> versus placebo. A tolerância clínica foi avaliada pela comparação das diferenças nos grupos de tratamento na incidência e severidade dos eventos adversos e alterações clinicamente significativas nas avaliações laboratoriais. A eficácia clínica foi avaliada pela comparação entre os grupos de tratamento. Na conclusão do estudo, a disposição dos pacientes de continuarem o tratamento do estudo também foi avaliada. Não foi observada diferença estatística entre os grupos Alginac<sup>®</sup> e placebo na distribuição de pacientes apresentando eventos adversos e a sua severidade clínica. Alginac<sup>®</sup> foi superior ao placebo nas avaliações de eficácia realizadas, incluindo avaliações de dor, mobilidade e condição global da osteoartrite. Não foi observada diferença clinicamente significativa nas avaliações clínicas e laboratoriais entre os grupos de tratamento. Com base nos resultados desta avaliação, concluiu-se que Alginac<sup>®</sup> é seguro e eficaz no tratamento da dor e outros sintomas associados com a osteoartrite.

Referência bibliográfica: Nunes CP; De Oliveira PC; De Oliveira JM; Mibielli MA; Cohen JC; Nunes FP; Ribeiro MG; Geller M. A double-blind, comparative, placebo-controlled study in two arms of the safety and efficacy of the anti-inflammatory and analgesic action of the association of cyanocobalamin, pyridoxine chlorhydrate, thiamine mononitrate and diclofenac sodium in tablets, in patients with osteoarthritis. *RBM Rev. Bras. Med;* 62 (11): 486-491, nov. 2005.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS**

Alginac<sup>®</sup> é uma combinação de três vitaminas neurotrópicas essenciais (tiamina, piridoxina e cianocobalamina – vitaminas B1, B6 e B12) em altas doses com o diclofenaco, um anti-inflamatório não-esteroidal (AINE). A tiamina, a piridoxina e a cianocobalamina apresentam especial importância para o metabolismo no sistema nervoso periférico e central. Seus efeitos sobre a regeneração dos nervos têm sido demonstrados em diversas investigações usando as vitaminas individualmente e em combinação. Além disso, as vitaminas do complexo B proporcionam um efeito sinérgico à ação antinociceptiva do diclofenaco na dor mista. O diclofenaco reduz a inflamação e a dor da artrite inibindo a produção de prostaglandinas. Ele também afeta a função dos leucócitos polimorfonucleares, reduzindo a quimiotaxia e a produção de protease neutra. Além disso, reduz a expressão de L-selectina, E-selectina, ICAM-1 e a molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1).

#### **PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

A administração combinada das vitaminas B1, B6 e B12 não deve exercer efeito negativo sobre a farmacocinética individual das vitaminas. Da mesma forma, não são conhecidas as interações farmacocinéticas entre as três vitaminas B e o diclofenaco.

#### **Vitamina B1**

Após a administração oral, a vitamina B1 é absorvida na alça do duodeno e, em menor extensão, nos segmentos médio e superior do intestino delgado. A absorção da tiamina ocorre após fosforilação nas células epiteliais, presumindo-se a participação de um mecanismo carreador na passagem através da parede intestinal. Após a absorção pela mucosa intestinal, a vitamina B1 é transportada para o fígado através da circulação portal. No fígado, a vitamina B1 é fosforilada em pirofosfato de tiamina (TPP) e trifosfato de tiamina (TTP), por meio de tiamina quinase. A vitamina B1 é eliminada com meia-vida de uma hora para a fase beta. Os

produtos de excreção são ácido carboxílico de tiamina, piramina, tiamina e um número de metabólitos ainda não identificados (excreção renal). Quanto maior a ingestão de vitamina B1 maior é quantidade de vitamina B1 inalterada excretada pelos rins no período de 4 a 6 horas.

### **Vitamina B6**

A vitamina B6 é rapidamente absorvida, principalmente no trato gastrointestinal, sendo transportada para os órgãos e tecidos. Cerca de 80% de fosfato de piridoxal liga-se às proteínas. A vitamina B6 passa para o líquido, é excretada no leite materno e atravessa a placenta. O principal produto de excreção é o ácido 4-piridóxico, sendo que sua quantidade depende da dose de vitamina B6 administrada.

### **Vitamina B12**

A absorção de vitamina B12 pelo trato gastrointestinal é realizada através de dois mecanismos: pela formação de um complexo vitamina B12-fator intrínseco e por difusão passiva para a corrente sanguínea. Cerca de 90% da cobalamina no plasma liga-se às proteínas. A maior quantidade de vitamina B12 não circulante no plasma é armazenada no fígado. A vitamina B12 é predominantemente excretada pela bile, sendo a maior parte reabsorvida via circulação entero-hepática.

### **Diclofenaco**

O diclofenaco é rápida e completamente absorvido no duodeno, atingindo concentrações plasmáticas significativas 30 minutos após sua administração, e concentrações plasmáticas máximas após duas ou três horas. Quando administrado com alimentos, a taxa é reduzida, porém a extensão da absorção não é alterada. O fármaco se liga extensivamente às proteínas plasmáticas (99,7%), principalmente à albumina, e sua meia-vida plasmática é de uma a duas horas. O diclofenaco é amplamente distribuído pelo organismo, com as maiores concentrações sendo encontradas no fígado e nos rins. É metabolizado no fígado por uma isoenzima do citocromo P450 da subfamília CYP2C em 4-hidroxiciclofenaco como metabólito principal e outras formas hidroxiladas. Os metabólitos são excretados na urina (65%) e na bile (35%). Doses repetidas do diclofenaco não produzem acumulação no adulto saudável. A meia-vida de eliminação é de 1,2 a 2 horas.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

- Hipersensibilidade a qualquer um dos princípios ativos ou excipientes da fórmula.
- Histórico de broncoespasmo, asma, rinite ou urticária relacionado a tratamento prévio com AINEs.
- Úlcera péptica aguda, hemorragia gastrointestinal ou histórico de úlcera péptica ou de hemorragia.
- Hemorragia cerebrovascular aguda ou outras hemorragias graves.
- Insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 ml/min).
- Insuficiência hepática grave (níveis de ALT/AST > 30 vezes o limite superior).
- Insuficiência cardíaca grave (NYHA classe IV), doença arterial coronariana grave, doença arterial periférica grave e doença cerebrovascular.
- Gravidez.
- Em crianças abaixo de 12 anos de idade, devido ao alto teor de diclofenaco.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Úlceras gastrointestinais: podem ocorrer ulceração gastrointestinal, hemorragia ou perfuração durante tratamento com diclofenaco, sem sinais prévios de alerta. O risco pode estar aumentado com o emprego de doses altas ou durante tratamentos prolongados, assim como no uso em pacientes idosos. É recomendável cautela especial caso o Alginac® seja utilizado

concomitantemente com outros medicamentos que aumentam o risco de ulceração ou sangramento (como corticosteroides, anticoagulantes).

**Doenças cardiovasculares:** em pacientes com doença cardiovascular, o diclofenaco pode causar retenção de líquidos ou edema. O uso do diclofenaco, particularmente em doses acima de 100 mg/dia e durante tratamentos prolongados, pode estar associado a um risco aumentado de eventos trombóticos arteriais, como infarto do miocárdio ou AVE. Recomenda-se acompanhamento cuidadoso, especialmente em pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares tais como hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e fumantes.

**Redução da função renal:** em pacientes desidratados, o diclofenaco aumenta o risco de toxicidade renal. Assim, a desidratação deve ser evitada em pacientes sob tratamento com Alginac®. Recomenda-se especial cautela em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada.

**Redução da função hepática:** recomenda-se especial cautela em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada.

**Distúrbios cutâneos:** podem ocorrer reações cutâneas graves, particularmente no início do tratamento. Desta maneira, o diclofenaco somente deve ser administrado em pacientes portadores de porfiria intermitente aguda ou lupus eritematoso sistêmico após cuidadosa avaliação de risco.

Neuropatias têm sido descritas na literatura com a administração prolongada (6 -12 meses) de doses diárias médias maiores do que 50 mg de piridoxina. Desta forma, recomenda-se acompanhamento regular durante tratamentos de longa duração.

Como Alginac® contém lactose, seu emprego não é recomendado em pacientes com doenças hereditárias raras de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má-absorção de glicose-galactose.

### **Fertilidade**

O uso de diclofenaco pode prejudicar a fertilidade feminina e não é recomendado para mulheres que estejam tentando engravidar.

### **Gravidez e lactação**

#### **Gravidez**

A combinação de tiamina, piridoxina e cianocobalamina não induziu efeitos teratogênicos e embriotóxicos em coelhos e ratos. Não existem relatos de efeitos teratogênicos associados em humanos. Dados clínicos e pré-clínicos refletem a segurança de uso das vitaminas B1, B6 e B12 durante a gravidez. Foi demonstrado que o diclofenaco inibe a implantação e o desenvolvimento embrionário em ratos. Administrado na fase final da gravidez, também pode provocar fechamento prematuro do canal arterial. O diclofenaco pode induzir embriopatia. Assim, Alginac® não deve ser utilizado durante a gravidez.

**Categoria de risco X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

#### **Lactação**

A tiamina, a piridoxina e a cianocobalamina são excretadas pelo leite humano, porém os riscos de uma superdose para o bebê não são conhecidos. O diclofenaco tem sido encontrado no leite humano em pequenas quantidades. Desta forma, Alginac® somente é recomendado para uso durante a lactação se um tratamento com AINE for claramente necessário.

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

Pacientes que apresentam perturbações visuais, tonturas, vertigens, sonolência ou outros distúrbios do sistema nervoso central durante o tratamento com diclofenaco devem evitar dirigir veículos e/ou operar máquinas.

### **Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**

É recomendado cautela quanto ao uso em pacientes idosos, debilitados ou com baixo peso corporal, sendo particularmente recomendável a utilização da menor posologia eficaz. O diclofenaco não é indicado para crianças abaixo de 14 anos, com exceção de casos de artrite juvenil crônica.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O efeito da L-dopa pode ser reduzido quando piridoxina é administrada concomitantemente. Antagonistas da piridoxina como isoniazida, ciclosserina, penicilamina e hidralazina podem diminuir a eficácia de piridoxina.

Devido à reabsorção tubular reduzida, a eliminação da tiamina pode ser acelerada com o uso prolongado de diuréticos de alça como a furosemida e, portanto, o nível sanguíneo da tiamina pode ser reduzido.

A ingestão concomitante de outros AINEs, glicocorticoides, inibidores de agregação plaquetária ou inibidores da recaptação da serotonina pode aumentar o risco de ulceração gastrointestinal e hemorragia.

O diclofenaco pode aumentar a eficácia dos inibidores da agregação plaquetária ou de anticoagulantes como a varfarina.

O diclofenaco pode aumentar os níveis séricos de digoxina, fenitoína, lítio, diuréticos poupadores de potássio ou metotrexato.

O diclofenaco pode aumentar a toxicidade renal da ciclosporina.

O diclofenaco pode diminuir a eficácia de diuréticos ou de anti-hipertensivos.

Medicamentos contendo probenecida ou sulfipirazona podem prolongar a excreção do diclofenaco.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) protegido da luz e umidade.

Prazo de validade: Apresentações acondicionadas em blíster alumínio/plástico incolor: 18 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem. Apresentações acondicionadas em blíster alumínio/alumínio: 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

**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.**

Os comprimidos de Alginac® são alongados, biconvexos, de coloração vermelha.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Um comprimido duas a três vezes ao dia. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, com um pouco de líquido, preferencialmente após as refeições.

### **Duração do tratamento**

A duração do tratamento fica a critério médico. Recomenda-se que a duração do tratamento seja preferencialmente a mais curta possível.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Podem ocorrer as reações indesejáveis descritas a seguir (as frequências são definidas em muito comuns ( $\geq 1/10$ ); comuns ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ); incomuns ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ); muito raras ( $< 1/10.000$ ); frequência não conhecida (que não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

### **Distúrbios do sangue e sistema linfático**

- Muito raros: trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, anemia aplástica, agranulocitose.

### **Distúrbios do sistema imunológico**

- Frequência desconhecida: certas reações de hipersensibilidade, como sudorese, taquicardia, ou reações cutâneas com prurido e urticária.
- Raros: certas reações de hipersensibilidade, como hipotensão, edema, reações anafiláticas.

### **Distúrbios psiquiátricos**

- Raros: desorientação, insônia, irritações psicóticas.

### **Distúrbios do sistema nervoso**

- Frequência desconhecida: vertigem, confusão, cefaleia, fadiga.
- Raros: parestesia, alterações da sensibilidade e da memória.

### **Distúrbios oculares**

- Raros: alterações visuais.

### **Distúrbios do ouvido e labirinto**

- Raro: zumbido.

### **Distúrbios cardíacos**

- Frequência desconhecida: retenção de líquidos, edema, hipertensão; eventos arteriais trombóticos, como infarto do miocárdio ou derrame.

### **Distúrbios gastrintestinais**

- Frequência desconhecida: dor abdominal, dor de estômago, náusea, vômitos, diarreia, dispepsia, flatulência, anorexia, colite isquêmica.
- Incomuns: exacerbação de colite ulcerativa ou doença de Crohn, gengivoestomatite, lesões esofágicas, glossite, constipação.
- Raros: ulceração gastrointestinal, hemorragia, perfuração, alterações do paladar.

### **Distúrbios hepatobiliares**

- Frequência desconhecida: elevação dos níveis das enzimas hepáticas (ALT, AST), dano hepatocelular, particularmente com tratamentos prolongados; hepatite com ou sem icterícia.

### **Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo**

- Muito raros: erupção bolhosa, eczema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatite esfoliativa, alopecia, reações de fotossensibilidade, púrpura.

### **Distúrbios urinários e renais**

- Frequência desconhecida: Cromatúria (aparecimento de “urina avermelhada” durante as 8 primeiras horas após uma administração, desaparecendo comumente dentro de 48 horas).
- Raros: hematúria, proteinúria, insuficiência renal aguda.

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

## **10. SUPERDOSE**

Não têm sido descritos casos de superdose com tiamina ou cianocobalamina. Neuropatia sensorial e outras síndromes neuropáticas sensoriais causadas pela administração de altas doses de piridoxina melhoram gradativamente com a descontinuação da vitamina. Em caso de intoxicação aguda com diclofenaco, medidas sintomáticas e de suporte são recomendadas para complicações como hipotensão, insuficiência renal, convulsões, irritação gastrintestinal ou insuficiência respiratória.

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

## **DIZERES LEGAIS**

M.S. 1.2142.0663

Farmacêutica Responsável: Talita Chinellato dos Santos - CRF-SP nº 87832

Fabricado por: Inovat Indústria Farmacêutica Ltda. CNPJ 27.864.378/0001-90  
Avenida Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555 - Guarulhos – SP  
CEP 07112-070 - Indústria Brasileira.

Para: Procter & Gamble do Brasil Ltda. – CNPJ: 59.476.770/0022-82.

Rua Francisco Pereira Dutra, 2405 – Galpão B, Estiva, Louveira – SP – CEP 13290-000

Registrado por: Procter & Gamble do Brasil Ltda. CNPJ: 59.476.770/0001-58.

Av. Guaruba, 740 – Manaus, AM – CEP 69075-080



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 28/05/2021.**



V002\_com





# **ALGINAC<sup>®</sup> RETARD**

**(cianocobalamina/cloridrato de piridoxina/  
nitrato de tiamina/diclofenaco sódico)**

**Procter & Gamble do Brasil Ltda**

**Comprimido Revestido de Liberação Retardada  
1.000 mcg/100 mg/100 mg/100 mg**

# Alginac<sup>®</sup> Retard

cianocobalamina, cloridrato de piridoxina, nitrato de tiamina, diclofenaco sódico

## APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de liberação retardada. Embalagens contendo 4 e 10 comprimidos.

## USO ORAL

### USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO

### Cada comprimido revestido de liberação retardada contém:

vitamina B12 (cianocobalamina) .....	1.000 mcg
vitamina B6 (cloridrato de piridoxina) .....	100 mg
vitamina B1 (nitrato de tiamina) .....	100 mg
diclofenaco sódico .....	100 mg

Excipientes: talco, estearato de magnésio, celulose microcristalina, hiprolose, hipromelose, dióxido de silício coloidal, gelatina, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, lecitina de soja, laca alumínio amarelo n° 6, laca alumínio vermelho n° 40.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Tratamento da dor neuropática e nociceptiva (mista), tais como lombalgia, cervicalgia, braquialgia, radiculite, neuralgia intercostal, síndrome do túnel do carpo, fibromialgia ou espondilite.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foi realizado um estudo duplo-cego, placebo controlado em grupos paralelos de pacientes apresentando osteoartrite do joelho, quadril ou mão. O estudo objetivou avaliar o uso de uma combinação de diclofenaco de liberação prolongada e as vitaminas B1, B6 e B12 no tratamento dos sinais e sintomas da osteoartrite. Os pacientes randomizados foram submetidos a um período de tratamento de 10 dias com terapia oral duas vezes ao dia. Avaliações de dor artrítica, mobilidade e satisfação foram realizadas pelos pacientes participantes bem como pelo médico investigador durante cada um dos três visitas ao centro de estudos antes, durante e ao final do período de tratamento, como também exames físicos, avaliações laboratoriais e monitoramento de eventos adversos e medicamentos concomitantes. Os resultados foram comparados entre os grupos tratados com medicamento ativo e com placebo, da forma que se segue:

#### Resultados

De um total de 80 pacientes, 40 pacientes foram randomizados para o Grupo A de tratamento (diclofenaco de liberação prolongada + vitaminas do complexo B) e 40 pacientes para o Grupo B (placebo). Não houve diferenças significativas entre os grupos na distribuição dos pacientes por sexo ( $p = 0,4978$ ) ou etnia ( $p = 0,4667$ ). A idade média dos pacientes no grupo B foi significativamente maior do que a dos pacientes do Grupo A ( $p = 0,0049$ ). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de tratamento com relação à altura ( $p = 0,7784$ ) e duração da osteoartrite ( $p = 0,0527$ ). A distribuição das articulações avaliadas e da capacidade funcional também foi homogênea entre os grupos de tratamento ( $p = 0,8182$ ).

para as articulações e  $p = 0,3586$  para a capacidade funcional). A tabela abaixo resume os resultados das avaliações de eficácia conduzidas durante o estudo.

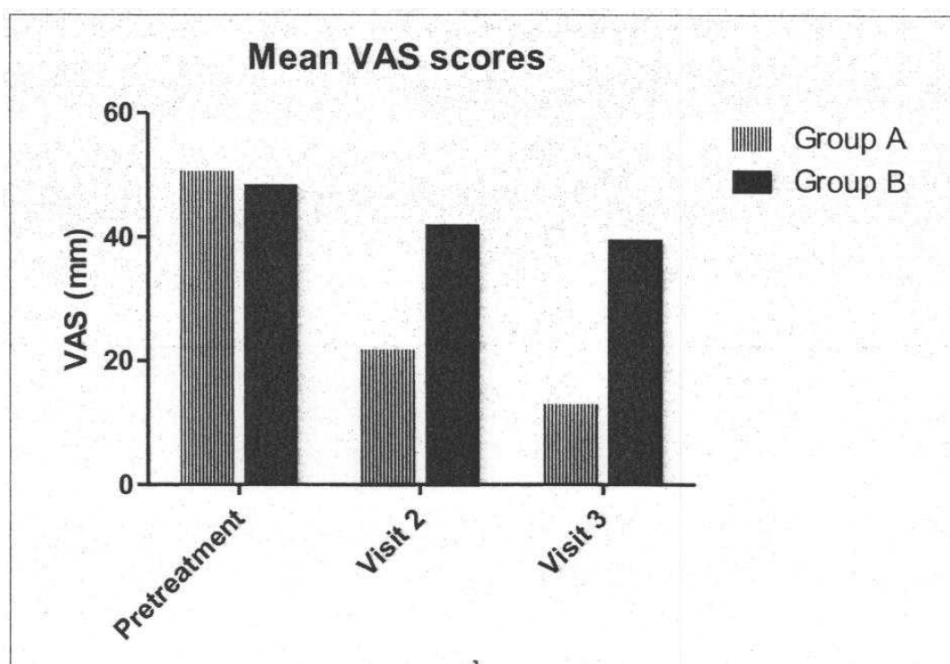
<b>Avaliações de eficácia</b>			
	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>	<b>Total</b>
<b>Avaliação global do médico</b>			
Pré-tratamento	3 (29)	3 (32)	3 (61)
Visita 2	3 (18)	3 (33)	3 (51)
Visita 3	2 (16)	3 (29)	3 (40)
<b>Avaliação global do paciente</b>			
Pré-tratamento	3 (27)	3 (24)	3 (61)
Visita 2	3 (18)	3 (34)	3 (52)
Visita 3	2 (14)	3 (30)	3 (43)
<b>Satisfação do médico</b>			
Pré-tratamento	3 (15)	2 (19)	3 (32)
Visita 2	7 (13)	3 (9)	7 (14)
Visita 3	10 (12)	4 (9)	10 (12)
<b>Satisfação do paciente - dor</b>			
Pré-tratamento	3 (18)	3 (19)	3 (37)
Visita 2	7 (11)	4 (12)	7 (14)
Visita 3	10 (12)	4 (7)	10 (12)
<b>Satisfação do paciente - mobilidade</b>			
Pré-tratamento	3 (15)	3 (19)	3 (34)
Visita 2	6 (11)	3 (11)	6 (16)
Visita 3	10 (13)	4 (10)	10 (13)
<b>Eficácia geral</b>			
Muito boa	12	0	12
Boa	18	1	19
Aceitável	8	15	23
Pobre	2	24	26
<b>Disposição para continuar o tratamento</b>	10 (23)	1 (9)	10 (23)

Dados expressos em moda (n), média ( $\pm$  DP) ou n

No pré-tratamento, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em qualquer das avaliações realizadas. No Grupo A, houve uma melhora estatisticamente significativa na avaliação global do médico a partir do pré-tratamento até a visita 3 ( $\chi^2=57,03$ ;  $DF=6$ ;  $p < 0,0001$ ), enquanto que os escores dessa avaliação não se alteraram significativamente ao longo do estudo no Grupo B ( $\chi^2= 2,66$ ;  $DF=6$ ;  $p = 0,8502$ ). A diferença de escores entre os grupos também foi estatisticamente significativa ( $\chi^2=136,0$ ;  $DF=15$ ;  $p < 0,0001$ ). Os escores da avaliação global do paciente também melhoraram significativamente a partir de pré-tratamento até a visita 3 no Grupo A ( $\chi^2=57,10$ ;  $DF=6$ ;  $p < 0,0001$ ), enquanto que os do Grupo B não ( $\chi^2=5,344$ ;  $DF=6$ ;  $p=0,5005$ ). Houve também uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de tratamento nos escores desta avaliação ao longo do estudo ( $\chi^2=134,2$ ;  $DF=15$ ;  $p < 0,0001$ ).

Os escores de avaliação de satisfação do médico melhoraram significativamente a partir de pré-tratamento até a visita 3 em ambos os grupos de tratamento ( $\chi^2=129,8$ ;  $DF=18$ ;  $p < 0,0001$  para o Grupo A e  $\chi^2=27,72$ ;  $DF=12$ ;  $p=0,0061$  para o Grupo B). Entretanto, a diferença nos escores entre os grupos foi estatisticamente significativa em favor do Grupo A ( $\chi^2=253,2$ ;  $DF=45$ ;  $p < 0,0001$ ). A mesma melhora nos escores foi observada na avaliação de satisfação do paciente na dor ( $\chi^2=135,3$ ;  $DF=18$ ;  $p < 0,0001$  para o Grupo A e  $\chi^2=27,48$ ;  $DF=12$ ;  $p = 0,0066$ ).

para o Grupo B), com uma diferença estatisticamente significativa nos escores entre os grupos mostrando uma melhora maior entre os pacientes do Grupo A ( $\chi^2=48,14$ ; DF=9;  $p<0,0001$ ). Na avaliação de satisfação do paciente na mobilidade, os escores melhoraram em ambos os grupos, desde o pré-tratamento até a visita 3 ( $\chi^2=127,0$ ; DF=18;  $p<0,0001$  para o Grupo A e  $\chi^2=25,15$ ; DF=12;  $p=0,0141$  para o Grupo B). Contudo, os pacientes do grupo A apresentaram uma melhora significativamente maior nos escores quando comparados com aqueles do grupo B ( $\chi^2=231,9$ ; DF=45;  $p<0,0001$ ). A figura abaixo mostra as mudanças nos escores VAS durante o estudo.



Escores da escala VAS de dor

No Grupo A, houve uma redução estatisticamente significativa nos escores VAS, do pré-tratamento até a visita 3 ( $p < 0,0001$ ). Enquanto os escores VAS dos pacientes no grupo B também diminuíram durante o estudo ( $p = 0,0190$ ), a diferença entre os grupos nos escores mostra uma melhora significativamente maior entre os pacientes do Grupo A ( $p < 0,0001$ ). Houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos na avaliação de eficácia geral em favor do Grupo A ( $\chi^2=47,96$ ; DF=3;  $p<0,0001$ ). Os escores da avaliação de disposição em continuar o tratamento foram significativamente maiores entre os pacientes do grupo A em comparação com os do grupo B ( $\chi^2=48,70$ ; DF=9;  $p<0,0001$ ).

Os resultados de avaliação de segurança do estudo encontram-se resumidos na tabela abaixo. No pré-tratamento, não ocorreram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no que se refere a peso, pulsação ou pressão arterial ( $p = 0,7848$  para o peso,  $p = 0,1425$  para pulso,  $p = 0,6941$  para a pressão arterial sistólica,  $p = 0,1589$  para pressão arterial diastólica). A partir de pré-tratamento até a visita 3 não foram observadas alterações clinicamente significativas em qualquer dos grupos de tratamento no tocante ao peso (Grupo A:  $p = 0,4711$ , Grupo B:  $p = 0,9931$ ) ou pulsação (Grupo A:  $p = 0,3696$ , Grupo B:  $p = 0,5871$ ). Houve um aumento na pressão arterial sistólica no grupo A ( $p = 0,0298$ ), porém não foram observadas variações nas medidas restantes de pressão arterial (Grupo A:  $p = 0,3527$  para a pressão diastólica; Grupo B:  $p = 0,8338$  para a pressão sistólica,  $p = 0,8258$  para a pressão arterial diastólica). Os escores de avaliação de tolerabilidade geral variaram significativamente entre

os grupos de tratamento ( $\chi^2 = 16,06$ , DF = 3,  $p = 0,0011$ ), com escores melhores entre os pacientes do grupo A.

<b>Avaliações de segurança</b>			
	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>	<b>Total</b>
<b>Peso (kg)</b>			
Pré-tratamento	78,53 ( $\pm$ 13,69)	77,66 ( $\pm$ 14,06)	78,1 ( $\pm$ 13,79)
Visita 2	78,5 ( $\pm$ 13,86)	77,73 ( $\pm$ 14,05)	78,11 ( $\pm$ 13,87)
Visita 3	78,43 ( $\pm$ 13,70)	78,02 ( $\pm$ 13,46)	78,24 ( $\pm$ 13,50)
<b>Pulsção (bpm)</b>			
Pré-tratamento	70,38 ( $\pm$ 5,28)	68,43 ( $\pm$ 6,44)	69,4 ( $\pm$ 5,93)
Visita 2	70,0 ( $\pm$ 5,87)	67,45 ( $\pm$ 6,19)	68,73 ( $\pm$ 6,13)
Visita 3	69,23 ( $\pm$ 5,38)	67,03 ( $\pm$ 5,38)	68,2 ( $\pm$ 5,46)
<b>Pressão sistólica (mmHg)</b>			
Pré-tratamento	121,8 ( $\pm$ 7,12)	122,45 ( $\pm$ 7,6)	122,13 ( $\pm$ 7,32)
Visita 2	122,03 ( $\pm$ 7,02)	121,56 ( $\pm$ 7,92)	121,8 ( $\pm$ 7,44)
Visita 3	123,63 ( $\pm$ 8,62)	121,46 ( $\pm$ 8,26)	122,61 ( $\pm$ 8,47)
<b>Pressão diastólica (mmHg)</b>			
Pré-tratamento	77,43 ( $\pm$ 8,66)	80,13 ( $\pm$ 8,31)	78,76 ( $\pm$ 8,54)
Visita 2	77,83 ( $\pm$ 8,99)	78,93 ( $\pm$ 9,8)	78,38 ( $\pm$ 9,36)
Visita 3	78,53 ( $\pm$ 9,73)	79,22 ( $\pm$ 8,73)	78,85 ( $\pm$ 9,22)
<b>Tolerabilidade geral</b>			
Muito boa	13	0	13
Boa	16	21	37
Aceitável	10	16	26
Pobre	1	3	4

Dados expressos em média ( $\pm$  DP) ou n

Os eventos adversos (EAs) registados durante o período de tratamento são apresentados na tabela abaixo. Onze indivíduos do grupo A (27,5%) e 9 indivíduos do grupo B (22,5%) relataram um total de 24 EAs, com um indivíduo em cada grupo de tratamento relatando 2 EAs e um indivíduo no grupo A relatando 3 EAs. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento no número de indivíduos que apresentaram EAs ( $p = 0,7968$ ). A gravidade dos EAs registados durante o estudo não variou entre os dois grupos de tratamento ( $p = 0,6734$ ). Não foram registados EAs graves durante o período de tratamento do estudo.

<b>Eventos Adversos</b>		
<b>EA</b>	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>
Alteração laboratorial	1	1
Ansiedade	0	1
Cefaleia	0	2
Constipação	0	1
Diarreia	1	0
Dispepsia	1	0
Dor abdominal	1	0
Epigastralgia	1	0
Epistaxe	0	1
Fadiga	1	0
Flatulência	1	0
Perda de apetite	1	0

Insônia	1	0
Náusea	1	0
Pirose	2	0
Prurido dos membros inferiores	0	1
Soluços	0	1
Taquicardia	0	1
Zumbido	1	0
Vertigem	0	1
Vômito	1	0

Dados expressos em n

O tratamento ativo foi superior ao placebo em todas as avaliações de dor, mobilidade e satisfação. Os pacientes tratados com a substância ativa eram mais dispostos a continuarem o tratamento ao final do estudo. Nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos de tratamento nos exames físicos e nas avaliações laboratoriais realizadas. Com base nos resultados desta avaliação clínica duplo-cega, conclui-se que a combinação do diclofenaco de liberação prolongada com as vitaminas B1, B6 e B12 é bem-tolerada e superior ao placebo no tratamento dos sinais e sintomas da osteoartrite na população estudada.

**Referência bibliográfica:** Mibielli, Marco Antonio; Nunes, Carlos Pereira; Cezar, Pedro Henrique Netto; Mezitis, Spyros G. E; Ozeri, Davi; Geller, Mauro; Daher, João Paulo Lima; Bendavit, Gabriel G; Paoli, Flavia de; Oliveira, Lisa. *Osteoarthritis: clinical evaluation of diclofenac combined with the B complex vitamins / Osteoartrite: avaliação clínica da ação do diclofenaco com as vitaminas do complexo B*. RBM rev. bras. med; 66 (7):206-212, jul. 2009.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

Anti-inflamatório com ação analgésica. Antineurítico. Alginac® Retard é uma combinação de três vitaminas neurotrópicas essenciais (tiamina, piridoxina e cianocobalamina – vitaminas B1, B6 e B12) em altas doses com o diclofenaco, um anti-inflamatório não-esteroidal (AINE). A tiamina, a piridoxina e a cianocobalamina apresentam especial importância para o metabolismo no sistema nervoso periférico e central. Seus efeitos sobre a regeneração dos nervos têm sido demonstrados em diversas investigações usando as vitaminas individualmente e em combinação. Além disso, as vitaminas do complexo B proporcionam um efeito sinérgico à ação antinociceptiva do diclofenaco na dor mista. O diclofenaco reduz a inflamação e a dor da artrite inibindo a produção de prostaglandinas. Ele também afeta a função dos leucócitos polimorfonucleares, reduzindo a quimiotaxia e a produção de protease neutra. Além disso, reduz a expressão de L-selectina, E-selectina, ICAM-1 e a molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1).

#### PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

A administração combinada das vitaminas B1, B6 e B12 não deve exercer efeito negativo sobre a farmacocinética individuais das vitaminas. Da mesma forma, não são conhecidas as interações farmacocinéticas entre as três vitaminas B e o diclofenaco.

#### Vitamina B1

Após a administração oral, a vitamina B1 é absorvida na alça do duodeno e, em menor extensão, nos segmentos médio e superior do intestino delgado. A absorção da tiamina ocorre após fosforilação nas células epiteliais, presumindo-se a participação de um mecanismo carreador na passagem através da parede intestinal. Após a absorção pela mucosa intestinal, a vitamina B1 é transportada para o fígado através da circulação portal. No fígado, a vitamina B1 é fosforilada em pirofosfato de tiamina (TPP) e trifosfato de tiamina (TTP), por meio de

tiamina quinase. A vitamina B1 é eliminada com meia-vida de uma hora para a fase beta. Os produtos de excreção são ácido carboxílico de tiamina, piramina, tiamina e um número de metabolitos ainda não identificados (excreção renal). Quanto maior a ingestão de vitamina B1 maior é quantidade de vitamina B1 inalterada excretada pelos rins no período de 4 a 6 horas.

### **Vitamina B6**

A vitamina B6 é rapidamente absorvida, principalmente no trato gastrointestinal, sendo transportada para os órgãos e tecidos. Cerca de 80% de fosfato de piridoxal liga-se às proteínas. A vitamina B6 passa para o líquido, é excretada no leite materno e atravessa a placenta. O principal produto de excreção é o ácido 4-piridóxico, sendo que sua quantidade depende da dose de vitamina B6 administrada.

### **Vitamina B12**

A absorção de vitamina B12 pelo trato gastrointestinal é realizada através de dois mecanismos: pela formação de um complexo vitamina B12-fator intrínseco e por difusão passiva para a corrente sanguínea. Cerca de 90% da cobalamina no plasma liga-se às proteínas. A maior quantidade de vitamina B12 não circulante no plasma é armazenada no fígado. A vitamina B12 é predominantemente excretada pela bile, sendo a maior parte reabsorvida via circulação entero-hepática.

### **Diclofenaco**

O diclofenaco é rápida e completamente absorvido no duodeno, atingindo concentrações plasmáticas significativas 30 minutos após sua administração, e concentrações plasmáticas máximas após duas ou três horas. Quando administrado com alimentos, a taxa é reduzida, porém a extensão da absorção não é alterada. O fármaco se liga extensivamente às proteínas plasmáticas (99,7%), principalmente à albumina, e sua meia-vida plasmática é de uma a duas horas. O diclofenaco é amplamente distribuído pelo organismo, com as maiores concentrações sendo encontradas no fígado e nos rins. É metabolizado no fígado por uma isoenzima do citocromo P450 da subfamília CYP2C em 4-hydroxiciclofenaco como metabólito principal, e para outras formas hidroxiladas. Os metabólitos são excretados na urina (65%) e na bile (35%). Doses repetidas do diclofenaco não produzem acumulação no adulto saudável. A meia-vida de eliminação de é de 1,2 a 2 horas.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

- Hipersensibilidade a qualquer um dos princípios ativos ou excipientes da fórmula.
- Histórico de broncoespasmo, asma, rinite ou urticária relacionado a tratamento prévio com AINEs.
- Úlcera péptica aguda, hemorragia gastrintestinal ou histórico de úlcera péptica ou de hemorragia.
- Hemorragia cerebrovascular aguda ou outras hemorragias graves.
- Insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 ml/min).
- Insuficiência hepática grave (níveis de ALT/AST > 30 vezes o limite superior).
- Insuficiência cardíaca grave (NYHA classe IV).
- Gravidez.
- Crianças abaixo de 12 anos de idade, devido ao alto teor de diclofenaco.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Podem ocorrer ulceração gastrointestinal, hemorragia ou perfuração durante tratamento com diclofenaco, sem sinais prévios de alerta. O risco pode estar aumentado com o emprego de doses altas ou durante tratamentos prolongados, assim como no uso em pacientes idosos. É recomendável cautela especial caso o Alginac<sup>®</sup> Retard seja utilizado concomitantemente com

outros medicamentos que aumentam o risco de ulceração ou sangramento (como corticosteroides, anticoagulantes).

Em pacientes com doença cardiovascular, o diclofenaco pode causar retenção de líquidos ou edema. O uso do diclofenaco, particularmente em doses  $\geq 100$  mg/dia e durante tratamentos prolongados, pode estar associado com um risco aumentado de eventos trombóticos arteriais, como infarto do miocárdio ou AVC. Recomenda-se acompanhamento cuidadoso, especialmente em pacientes com histórico de doenças cardiovasculares.

Em pacientes desidratados, o diclofenaco aumenta o risco de toxicidade renal. Assim, desidratação tem que ser evitada em pacientes sob tratamento com Alginac<sup>®</sup> Retard. Recomenda-se especial cautela em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada.

Recomenda-se especial cautela em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada.

Podem ocorrer reações cutâneas graves, particularmente no início do tratamento. Desta maneira, o diclofenaco somente deve ser administrado em pacientes portadores de porfiria intermitente aguda ou lupus eritematoso sistêmico após cuidadosa avaliação de risco contra benefício.

Neuropatias têm sido descritas na literatura com a administração prolongada (6 -12 meses) de doses diárias médias de mais de 50 mg de piridoxina. Desta forma, recomenda-se acompanhamento regular durante tratamentos de longa duração.

## **Gravidez e amamentação**

### **Gravidez**

A combinação de tiamina, piridoxina e cianocobalamina não induziu efeitos teratogênicos e embriotóxicos em coelhos e ratos. Não existem relatos de efeitos teratogênicos associados em humanos. Dados clínicos e pré-clínicos refletem a segurança de uso das vitaminas B1, B6 e B12 durante a gravidez.

Foi demonstrado que o diclofenaco inibe a implantação e o desenvolvimento embrionário em ratos. Administrado na fase final da gravidez, também pode provocar fechamento prematuro do canal arterial. O diclofenaco pode induzir embriopatia. Assim, Alginac<sup>®</sup> Retard não deve ser utilizado durante a gravidez.

**Categoria de risco X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

### **Amamentação**

A tiamina, a piridoxina e a cianocobalamina são excretadas para o leite humano, porém os riscos de uma superdose para o bebê não são conhecidos. O diclofenaco tem sido encontrado no leite humano em pequenas quantidades. Desta forma, Alginac<sup>®</sup> Retard somente é recomendado para uso durante a lactação se tratamento com um AINE é claramente necessário.

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

Pacientes que apresentam perturbações visuais, tonturas, vertigens, sonolência ou outros distúrbios do sistema nervoso central durante o tratamento com diclofenaco devem evitar dirigir veículos e/ou operar máquinas.



### **Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**

É recomendado cautela quando do uso em pacientes idosos, debilitados ou naqueles com baixo peso corporal, sendo particularmente recomendável a utilização da menor posologia eficaz. Devido ao alto teor de diclofenaco, Alginac<sup>®</sup> Retard é contraindicado em pacientes abaixo de 12 anos.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O efeito da L-dopa pode ser reduzido quando piridoxina é administrada concomitantemente. Antagonistas da piridoxina, como isoniazida, ciclosserina, penicilamina e hidralazina, podem diminuir a eficácia de piridoxina.

Devido à reabsorção tubular reduzida, a eliminação da tiamina pode ser acelerada com o uso prolongado de diuréticos de alça como a furosemida e, portanto, o nível sanguíneo da tiamina pode ser reduzido.

A ingestão concomitante de outros AINEs, glicocorticoides ou inibidores da recaptção da serotonina pode aumentar o risco de ulceração gastrointestinal e hemorragia.

O diclofenaco pode aumentar a eficácia dos inibidores da agregação plaquetária ou de anticoagulantes como a varfarina.

O diclofenaco pode aumentar os níveis séricos de digoxina, fenitoína, lítio, diuréticos poupadores de potássio ou metotrexato.

O diclofenaco pode aumentar a toxicidade renal da ciclosporina.

O diclofenaco pode diminuir a eficácia de diuréticos ou de anti-hipertensivos.

Medicamentos contendo probenecida ou sulfpirazona podem prolongar a excreção do diclofenaco.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) protegido da luz e umidade. Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

**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.**

Os comprimidos de Alginac<sup>®</sup> Retard são alongados, de coloração coral.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

A dose recomendada é de 1 comprimido ao dia.

### **Duração do tratamento**

A duração do tratamento deverá ser a mais curta possível, não ultrapassando dez dias de uso.

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Podem ocorrer as reações indesejáveis descritas a seguir (as frequências são definidas em muito comuns (> 1/10); comuns (> 1/100 e < 1/10); incomuns (> 1/1.000 e < 1/100); raras (> 1/10.000 e < 1/1.000); muito raras (< 1/10.000); frequência não conhecida (que não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

### **Distúrbios do sangue e sistema linfático**

– Muito raros: trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, anemia aplástica, agranulocitose.

### **Distúrbios do sistema imunológico**

- Frequência desconhecida: certas reações de hipersensibilidade, como sudação, taquicardia, ou reações cutâneas com prurido e urticária.
- Raros: certas reações de hipersensibilidade, como hipotensão, edema, reações anafiláticas.

### **Distúrbios psiquiátricos**

- Raros: desorientação, insônia, irritações psicóticas.

### **Distúrbios do sistema nervoso**

- Frequência desconhecida: vertigem, confusão, cefaleia, fadiga.
- Raros: parestesia, alterações da sensibilidade e da memória.

### **Distúrbios oculares**

- Raros: alterações visuais.

### **Distúrbios do ouvido e labirinto**

- Raro: zumbido.

### **Distúrbios cardíacos**

- Frequência desconhecida: retenção de líquidos, edema, hipertensão; eventos arteriais trombóticos, como infarto do miocárdio ou AVC.

### **Distúrbios gastrintestinais**

- Frequência desconhecida: dor abdominal, náusea, vômitos, diarreia, dispepsia, flatulência, anorexia.
- Incomuns: exacerbação de colite ulcerativa ou doença de Crohn, gengivostomatite, lesões esofágicas, glossite, constipação.
- Raros: ulceração gastrointestinal, hemorragia, perfuração, alterações do paladar.

### **Distúrbios hepatobiliares**

- Frequência desconhecida: elevação dos níveis das enzimas hepáticas (ALAT, ASAT), dano hepatocelular, particularmente com tratamentos prolongados; hepatite com ou sem icterícia.

### **Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo**

- Muito raros: erupção bolhosa, eczema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatite esfoliativa, alopecia, reações de fotossensibilidade.

### **Distúrbios urinários e renais**

- Raros: hematúria, proteinúria, insuficiência renal aguda.

**Atenção:** este produto é um medicamento que possui nova concentração no país 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

Não têm sido descritos casos de superdose com tiamina ou cianocobalamina. Neuropatia sensorial e outras síndromes neuropáticas sensoriais causadas pela administração de altas doses de piridoxina melhoram gradativamente com a descontinuação da vitamina. Em caso de intoxicação aguda com diclofenaco, medidas, sintomáticas e de suporte são recomendadas para complicações como hipotensão, insuficiência renal, convulsões, irritação gastrointestinal ou insuficiência respiratória.

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

### DIZERES LEGAIS

M.S. 1.2142.0663

Farm. Responsável: Talita Chinellato dos Santos - CRF-SP 87832

Fabricado por: Merck, S.A. de C.V. - Naucalpan de Juárez – México

Importado por: Procter & Gamble do Brasil Ltda. CNPJ: 59.476.770/0022-82

Rua Francisco Pereira Dutra, 2405 – Galpão B, Estiva, Louveira – SP – CEP 13290-000

Embalado por: Inovat Indústria Farmacêutica Ltda., CNPJ 27.864.378/0001-90.

Avenida Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555 – Guarulhos – SP CEP 07112-070

Indústria Brasileira

Registrado por: Procter & Gamble do Brasil Ltda. CNPJ: 59.476.770/0001-58.

Av. Guaruba, 740 – Manaus, AM – CEP 69075-080



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/12/2021.**



V002\_ret



**ALGINAC<sup>®</sup>**  
**(cianocobalamina/cloridrato de piridoxina/  
cloridrato de tiamina/diclofenaco sódico)**

**Procter & Gamble do Brasil Ltda**

**Solução injetável**  
**5.000 mcg/100 mg/100 mg/75 mg**

## Alginac<sup>®</sup> 5.000 Solução Injetável

cianocobalamina, cloridrato de piridoxina, cloridrato de tiamina, diclofenaco sódico

### APRESENTAÇÕES

Embalagem contendo uma ampola I (2 ml) e uma ampola II (1 ml) ou três ampolas I (2 ml) e três ampolas II (1 ml).

### USO INTRAMUSCULAR USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

#### Cada ampola I (2 ml) contém:

vitamina B6 (cloridrato de piridoxina) ..... 100 mg

vitamina B1 (cloridrato de tiamina) ..... 100 mg

Excipientes: cloridrato de lidocaína, álcool benzílico, propilenoglicol, hidróxido de sódio, água para injeção.

#### Cada ampola II (1 ml) contém:

vitamina B12 (cianocobalamina) ..... 5.000 mcg

diclofenaco sódico ..... 75 mg

Excipientes: álcool benzílico, propilenoglicol, ácido clorídrico, água para injeção.

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

Anti-inflamatório com ação analgésica. Antineurítico. Nas lombalgias, cervicalgias, braquialgias, radiculite, neuropatias periféricas de etiopatogenia diversa, neuralgias faciais, neuralgia do trigêmeo, neuralgia intercostal, neuralgia herpética, síndrome do conduto do carpo, fibromialgia, espondilite.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A inibição da síntese de prostaglandinas por fármacos anti-inflamatórios pode aliviar a dor e a inflamação associadas a uma variedade de distúrbios. Desta forma, anti-inflamatórios não-esteroidais têm ação no tratamento de condições não reumáticas e reumáticas, área em que estes agentes têm sido utilizados e avaliados mais extensivamente. Em condições clínicas caracterizadas por dor aguda ou crônica e inflamação, tais como cirurgia oral, dismenorreia, dor lombar, cólica renal e cólica biliar, bem como em quadros pós-traumáticos e pós-operatórios, o diclofenaco sódico, um anti-inflamatório não-esteroidal com potente ação inibitória da prostaglandina sintetase, tem se mostrado um eficaz agente analgésico. Em estudos correntes, o diclofenaco foi administrado por via oral ou intramuscular, em doses variando de 50 a 75 mg por dia, ou até 150 mg por dia, para uso a longo prazo. Quando comparado com o placebo, o diclofenaco proporcionou um alívio dos sintomas significativamente superior. Comparações com outros anti-inflamatórios não-esteroidais ou com opioides demonstraram que o alívio dos sintomas com o diclofenaco foi comparável ou melhor do que aqueles obtidos com estes agentes.

Referência bibliográfica: Kantor, TG. Use of diclofenac in analgesia. Am J Med. 1986 Apr 28;80 (4B): 64-9.

Estudo clínico foi realizado para avaliar a segurança e eficácia do uso de uma combinação intramuscular das vitaminas B1, B6 e B12 no tratamento dos sinais e sintomas de neuralgia

plantar e neuralgia trigêmea. Os pacientes foram submetidos a um período de tratamento aberto com duração de nove dias, com três administrações do medicamento do estudo. Foi realizada uma série de avaliações clínicas e laboratoriais antes da primeira dose de tratamento e em cada uma das três visitas seguintes ao centro de estudo. A incidência de eventos adversos e o uso de medicamentos concomitantes foram monitorados em cada visita durante o estudo, quando as avaliações de eficácia foram também realizadas, que incluíram uma avaliação VAS de 100 mm de dor, bem como avaliações globais e de satisfação completados pelo paciente e o médico investigador. Adicionalmente, ao final do período de tratamento, os pacientes foram solicitados a avaliarem a sua disposição de continuar o tratamento com o medicamento do estudo. Uma comparação de diferenças nas avaliações laboratoriais de cada visita bem como a incidência e severidade dos eventos adversos foram utilizadas para avaliar a segurança clínica. A eficácia clínica foi avaliada com a comparação entre as visitas do estudo das avaliações realizadas pelos pacientes e o médico investigador. Um total de cinquenta e oito pacientes foi incluído no estudo. Para todas as avaliações de eficácia, uma melhora clinicamente significativa foi observada do pré-tratamento em relação à avaliação realizada ao final do estudo. Nenhuma alteração clinicamente significativa foi observada nas avaliações clínicas realizadas durante o período de tratamento. Com base nos resultados deste estudo clínico, conclui-se que a administração intramuscular da combinação de cianocobalamina, cloridrato de piridoxina e cloridrato de tiamina é segura e eficaz no tratamento dos sinais e sintomas de neuralgia plantar e neuralgia do trigêmeo.

Referência bibliográfica: Higashi, Rafael; Krymchantowski, Abouch Valenty; Cohen, Jose Carlos; Nunes, Carlos Pereira; Boulanger, Ari; Geller, Mauro. Evaluation of the safety and efficacy of an injectable B-vitamin combination in acute neuralgias. RBM Rev. Bras. Med; 64 (3): 138-141, mar, 2007.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS**

Alginac<sup>®</sup> é uma combinação de três vitaminas neurotrópicas essenciais (tiamina, piridoxina e cianocobalamina – vitaminas B1, B6 e B12) em altas doses com o diclofenaco, um anti-inflamatório não-esteroidal (AINE). A tiamina, a piridoxina e a cianocobalamina apresentam especial importância para o metabolismo no sistema nervoso periférico e central. Seus efeitos sobre a regeneração dos nervos têm sido demonstrados em diversas investigações usando as vitaminas individualmente e em combinação. Além disso, as vitaminas do complexo B proporcionam um efeito sinérgico à ação antinociceptiva do diclofenaco na dor mista. O diclofenaco reduz a inflamação e a dor da artrite inibindo a produção de prostaglandinas. Ele também afeta a função dos leucócitos polimorfonucleares, reduzindo a quimiotaxia e a produção de protease neutra. Além disso, reduz a expressão de L-selectina, E-selectina, ICAM-1 e a molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1).

#### **PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

A administração combinada das vitaminas B1, B6 e B12 não deve exercer efeito negativo sobre a farmacocinética individual das vitaminas. Da mesma forma, não são conhecidas as interações farmacocinéticas entre as três vitaminas B e o diclofenaco.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

- Hipersensibilidade a qualquer um dos princípios ativos ou excipientes da fórmula.
- Histórico de broncoespasmo, asma, rinite ou urticária relacionado a tratamento prévio com AINEs.
- Úlcera péptica aguda, hemorragia gastrointestinal ou histórico de úlcera péptica ou de hemorragia.
- Hemorragia cerebrovascular aguda ou outras hemorragias graves.
- Insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 ml/min).

- Insuficiência hepática grave (níveis de ALT/AST > 30 vezes o limite superior).
- Insuficiência cardíaca grave (NYHA classe IV), doença arterial coronariana grave, doença arterial periférica grave e doença cerebrovascular.
- Gravidez.
- Em crianças abaixo de 12 anos de idade, devido ao alto teor de diclofenaco.

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Úlceras gastrointestinais: Podem ocorrer ulceração gastrointestinal, hemorragia ou perfuração durante tratamento com diclofenaco, sem sinais prévios de alerta. O risco pode estar aumentado com o emprego de doses altas ou durante tratamentos prolongados, assim como no uso em pacientes idosos. É recomendável cautela especial caso o Alginac<sup>®</sup> seja utilizado concomitantemente com outros medicamentos que aumentam o risco de ulceração ou sangramento (como corticosteroides, anticoagulantes).

Doenças cardiovasculares: o diclofenaco pode causar retenção de líquidos ou edema. O uso do diclofenaco, particularmente em doses  $\geq 100$  mg/dia e durante tratamentos prolongados, pode estar associado com um risco aumentado de eventos trombóticos arteriais, como infarto do miocárdio ou derrame. Recomenda-se acompanhamento cuidadoso em pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares tais como hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e fumantes.

Redução da função renal: em pacientes desidratados, o diclofenaco aumenta o risco de toxicidade renal. Assim, desidratação deve ser evitada em pacientes sob tratamento com Alginac<sup>®</sup>. Recomenda-se especial cautela em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada.

Redução da função hepática: recomenda-se especial cautela em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada.

Distúrbios cutâneos: podem ocorrer reações cutâneas graves, particularmente no início do tratamento. Desta maneira, o diclofenaco somente deve ser administrado em pacientes portadores de porfiria intermitente aguda ou lúpus eritematoso sistêmico após cuidadosa avaliação de risco.

Neuropatias têm sido descritas na literatura com a administração prolongada (6 -12 meses) de doses diárias médias maiores do que 50 mg de piridoxina. Desta forma, recomenda-se acompanhamento regular durante tratamentos de longa duração.

### Fertilidade

O uso de diclofenaco pode prejudicar a fertilidade feminina e não é recomendado para mulheres que estejam tentando engravidar.

### Gravidez e lactação

#### Gravidez

A combinação de tiamina, piridoxina e cianocobalamina não induziu efeitos teratogênicos e embriotóxicos em coelhos e ratos. Não existem relatos de efeitos teratogênicos associados em humanos. Dados clínicos e pré-clínicos refletem a segurança de uso das vitaminas B1, B6 e B12 durante a gravidez. Foi demonstrado que o diclofenaco inibe a implantação e o desenvolvimento embrionário em ratos. Administrado na fase final da gravidez, também pode provocar fechamento prematuro do canal arterial. O diclofenaco pode induzir embriopatia. Assim, Alginac<sup>®</sup> não deve ser utilizado durante a gravidez.

**Categoria de risco X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

### **Lactação**

A tiamina, a piridoxina e a cianocobalamina são excretadas pelo leite humano, porém os riscos de uma superdose para o bebê não são conhecidos. O diclofenaco tem sido encontrado no leite humano em pequenas quantidades. Desta forma, Alginac<sup>®</sup> somente é recomendado para uso durante a lactação se um tratamento com AINE for claramente necessário.

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

Pacientes que apresentam perturbações visuais, tonturas, vertigens, sonolência ou outros distúrbios do sistema nervoso central durante o tratamento com diclofenaco devem evitar dirigir veículos e/ou operar máquinas.

### **Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**

É recomendado cautela quanto ao uso em pacientes idosos, debilitados ou naqueles com baixo peso corporal, sendo particularmente recomendável a utilização da menor posologia eficaz. O diclofenaco não é indicado para crianças abaixo de 14 anos, com exceção de casos de artrite juvenil crônica.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O efeito da L-dopa pode ser reduzido quando piridoxina é administrada concomitantemente. Antagonistas da piridoxina, como isoniazida, ciclosserina, penicilamina e hidralazina podem diminuir a eficácia de piridoxina.

Devido à reabsorção tubular reduzida, a eliminação da tiamina pode ser acelerada com o uso prolongado de diuréticos de alça como a furosemida e, portanto, o nível sanguíneo da tiamina pode ser reduzido.

A ingestão concomitante de outros AINEs, glicocorticoides ou inibidores da recaptação da serotonina pode aumentar o risco de ulceração gastrointestinal e hemorragia.

O diclofenaco pode aumentar a eficácia dos inibidores da agregação plaquetária ou de anticoagulantes como a varfarina.

O diclofenaco pode aumentar os níveis séricos de digoxina, fenitoína, lítio, diuréticos poupadores de potássio ou metotrexato.

O diclofenaco pode aumentar a toxicidade renal da ciclosporina.

O diclofenaco pode diminuir a eficácia de diuréticos ou de anti-hipertensivos.

Medicamentos contendo probenecida ou sulfipirazona podem prolongar a excreção do diclofenaco.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) protegido da luz. Prazo de validade: 18 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

**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.**

A ampola I de Alginac<sup>®</sup> contém uma solução clara, transparente, ligeiramente amarelada, com odor característico. A ampola II contém uma solução transparente, de coloração vermelha intensa.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Posologia**

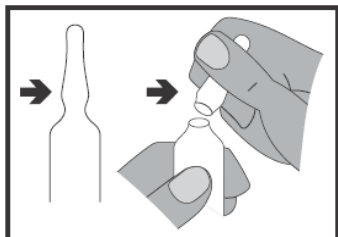


Uma injeção por dia. Alginac<sup>®</sup> não deve ser usado por mais de dois dias na forma injetável. Quando for necessário o uso por um período maior, deve-se continuar o tratamento com Alginac<sup>®</sup> comprimidos

### Modo de usar

Para aplicar Alginac<sup>®</sup>, aspirar os conteúdos das ampolas I e II para uma seringa com capacidade mínima de 3 ml, injetando a mistura lentamente por via intramuscular profunda exclusivamente no quadrante superior externo das nádegas. **NÃO APLICAR NO BRAÇO.** As ampolas, uma vez abertas, devem ser imediatamente usadas, não podendo ser guardadas para uso posterior.

Modo de quebrar a ampola:



### Práticas seguras para utilização de injetáveis

**Não reutilizar seringas e agulhas. Seringas e agulhas devem ser descartadas imediatamente após o uso.**

**Seringas e agulhas usadas não devem ser descartadas em cestos de lixo e/ou vasos sanitários. Elas devem ser descartadas em compartimentos especiais para objetos cortantes.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer as reações indesejáveis descritas a seguir (as frequências são definidas em muito comuns ( $\geq 1/10$ ); comuns ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ); incomuns ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ); muito raras ( $< 1/10.000$ ); frequência não conhecida (que não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

### Distúrbios do sangue e sistema linfático

- Muito raros: trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, anemia aplástica, agranulocitose.

### Distúrbios do sistema imunológico

- Frequência desconhecida: certas reações de hipersensibilidade, como sudação, taquicardia, ou reações cutâneas com prurido e urticária.
- Raros: certas reações de hipersensibilidade, como hipotensão, edema, reações anafiláticas.

### Distúrbios psiquiátricos

- Raros: desorientação, insônia, irritações psicóticas.

### Distúrbios do sistema nervoso

- Frequência desconhecida: vertigem, confusão, cefaleia, fadiga.
- Raros: parestesia, alterações da sensibilidade e da memória.

### Distúrbios oculares

- Raros: alterações visuais.

### Distúrbios do ouvido e labirinto

- Raro: zumbido.

### **Distúrbios cardíacos**

- Frequência desconhecida: retenção de líquidos, edema, hipertensão; eventos arteriais trombóticos, como infarto do miocárdio ou derrame.

### **Distúrbios gastrintestinais**

- Frequência desconhecida: dor abdominal, dor de estômago, náusea, vômitos, diarreia, dispepsia, flatulência, anorexia, colite isquêmica.
- Incomuns: exacerbação de colite ulcerativa ou doença de Crohn, gengivostomatite, lesões esofágicas, glossite, constipação.
- Raros: ulceração gastrointestinal, hemorragia, perfuração, alterações do paladar.

### **Distúrbios hepatobiliares**

- Frequência desconhecida: elevação dos níveis das enzimas hepáticas (ALT, AST), dano hepatocelular, particularmente com tratamentos prolongados; hepatite com ou sem icterícia.

### **Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo**

- Frequência desconhecida: reações no local de aplicação, incluindo necrose.
- Muito raros: erupção bolhosa, eczema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatite esfoliativa, alopecia, reações de fotossensibilidade, púrpura.

### **Distúrbios urinários e renais**

- Frequência desconhecida: Cromatúria (“urina avermelhada” com aparecimento durante as 8 primeiras horas após uma administração, desaparecendo comumente dentro de 48 horas).
- Raros: hematúria, proteinúria, insuficiência renal aguda.

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

## **10. SUPERDOSE**

Não têm sido descritos casos de superdose com tiamina ou cianocobalamina. Neuropatia sensorial e outras síndromes neuropáticas sensoriais causadas pela administração de altas doses de piridoxina melhoram gradativamente com a descontinuação da vitamina. Em caso de intoxicação aguda com diclofenaco, medidas sintomáticas e de suporte são recomendadas para complicações como hipotensão, insuficiência renal, convulsões, irritação gastrintestinal ou insuficiência respiratória.

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

### **DIZERES LEGAIS**

M.S. 1.2142.0663

Farmacêutico Responsável: Talita Chinellato dos Santos - CRF-SP nº 87832

Fabricado por: Merck, S.A. de C.V. - Naucalpan de Juárez - México

Importado por: Procter & Gamble do Brasil Ltda. - CNPJ: 59.476.770/0037-69

Estrada de Paulo de Frontin, 1700, Parte - Cabral - Seropédica - RJ - CEP 23893-460

Fabricado no México

Registrado por: Procter & Gamble do Brasil Ltda.- CNPJ: 59.476.770/0001-58

Av. Guaruba, 740 - Manaus, AM - CEP 69075-080



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/07/2022.**



V002\_5000\_inj

**ALGINAC® (cloridrato/nitrato de tiamina, cloridrato de piridoxina, cianocobalamina, diclofenaco sódico)**  
**Histórico de Alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
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
11/07/2022	--	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres legais	VP/VPS	5000 MCG + 100 MG + 100 MG + 75 MG SOL INJ CX C/ CAMA 1 AMP VD AMB X 1 ML + 1 AMP VD AMB X 2ML 5000 MCG + 100 MG + 100 MG + 75 MG SOL INJ CX C/ CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 3 AMP VD AMB X 2 ML
21/01/2022	0276770/22-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/12/2021	8449827/21-7	11017 – RDC 73/2016 – NOVO – Inclusão de Local de Embalagem Primária de Medicamento	22/12/2021	Dizeres legais	VP/VPS	1MG + 100MG + 100MG + 100 MG COM VER LIB RETARD CT BL AL AL X 41MG + 100MG + 100MG + 100 MG COM VER LIB RETARD CT BL AL AL X 10
02/06/2021	2128344/21-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/05/2021	2095824/21-2	11023 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	28/05/2021	Dizeres legais	VP/VPS	1 MG + 50 MG + 50 MG + 50 MG COM REV CT BL AL AL X4 1 MG + 50 MG + 50 MG + 50 MG COM REV CT BL AL AL X 15 1 MG + 50 MG + 50 MG + 50 MG COM REV CT BL AL AL X 30
26/11/2020	4174269/20-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Item 9. Reações Adversas	VPS	1 MG + 50 MG + 50 MG + 50 MG COM REV CT BL AL AL X4 1 MG + 50 MG + 50 MG + 50 MG COM REV CT BL AL AL X 15 1 MG + 50 MG + 50 MG + 50 MG COM REV CT BL AL AL X 30 1MG + 100MG + 100MG + 100 MG COM VER LIB RETARD CT BL AL AL X 4 1MG + 100MG + 100MG + 100 MG COM VER LIB RETARD CT BL AL AL X 10 5000 MCG + 100 MG + 100 MG + 75 MG SOL INJ CX C/ CAMA 1 AMP VD AMB X 1 ML + 1 AMP VD AMB X 2ML 5000 MCG + 100 MG + 100 MG + 75 MG SOL INJ CX C/ CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 3 AMP VD AMB X 2 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
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
27/02/2020	0595041/20-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/08/2019	2039517/19-5	11200 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	25/11/2019	Dizeres legais	VP/VPS	1 MG + 50 MG + 50 MG + 50 MG COM REV CT BL AL AL X4 1 MG + 50 MG + 50 MG + 50 MG COM REV CT BL AL AL X 15 1 MG + 50 MG + 50 MG + 50 MG COM REV CT BL AL AL X 30 1MG + 100MG + 100MG + 100 MG COM VER LIB RETARD CT BL AL AL X 4 1MG + 100MG + 100MG + 100 MG COM VER LIB RETARD CT BL AL AL X 10 5000 MCG + 100 MG + 100 MG + 75 MG SOL INJ CX C/ CAMA 1 AMP VD AMB X 1 ML + 1 AMP VD AMB X 2ML 5000 MCG + 100 MG + 100 MG + 75 MG SOL INJ CX C/ CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 3 AMP VD AMB X 2 ML
02/04/2019	0294573/19-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2017	2298051/17- 2	11107 RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	17/09/2018	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO (ampliação do prazo de validade)	VPS	1 MG + 50 MG + 50 MG + 50 MG COM REV CT BL AL AL X4 1 MG + 50 MG + 50 MG + 50 MG COM REV CT BL AL AL X 15 1 MG + 50 MG + 50 MG + 50 MG COM REV CT BL AL AL X 30
20/04/2017	0671648/17-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão de informações de segurança nos itens: 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	1 MG + 50 MG + 50 MG + 50 MG COM REV CT CART BL AL PVDC INC X 4 1 MG + 50 MG + 50 MG + 50 MG COM REV CT CART BL AL PVDC INC X 15 1 MG + 50 MG + 50 MG + 50 MG COM REV CT CART BL AL PVDC INC X 30 5000 MCG + 100 MG + 100 MG + 75 MG SOL INJ CX C/ CAMA 1 AMP VD AMB X 1 ML + 1 AMP VD AMB X 2ML 5000 MCG + 100 MG + 100 MG + 75 MG SOL INJ CX C/ CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 3 AMP VD AMB X 2 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
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
08/12/2016	2577028/16-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5.ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO	VP/VPS	5000 MCG + 100 MG + 100 MG + 75 MG SOL INJ CX C/ CAMA 1 AMP VD AMB X 1 ML + 1 AMP VD AMB X 2ML  5000 MCG + 100 MG + 100 MG + 75 MG SOL INJ CX C/ CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 3 AMP VD AMB X 2 ML
06/12/2016	2564286/16-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Correção de restrição de uso por faixa etária: De: USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS Para: USO ADULTO Obs. A data de aprovação permanecerá em 04/11/2016	VP/VPS	1MG + 100MG + 100MG + 100 MG COM VER LIB RETARD CT BL AL AL X 4  1MG + 100MG + 100MG + 100 MG COM VER LIB RETARD CT BL AL AL X 10
04/11/2016	2452400/16-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres legais (Farmacêutico Responsável). Atualização do logo da empresa 3. QUANDO NÃO DEVO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	1MG + 100MG + 100MG + 100 MG COM VER LIB RETARD CT BL AL AL X 4  1MG + 100MG + 100MG + 100 MG COM VER LIB RETARD CT BL AL AL X 10
11/08/2016	2174819/16-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres legais (Farmacêutico Responsável). Atualização do logo da empresa 3. QUANDO NÃO DEVO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO? 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?	VP/VPS	1 MG + 50 MG + 50 MG + 50 MG COM REV CT CART BL AL PVDC INC X 4 1 MG + 50 MG + 50 MG + 50 MG COM REV CT CART BL AL PVDC INC X 15 1 MG + 50 MG + 50 MG + 50 MG COM REV CT CART BL AL PVDC INC X 30 5000 MCG + 100 MG + 100 MG + 75 MG SOL INJ CX C/ CAMA 1 AMP VD AMB X 1 ML + 1 AMP VD AMB X 2ML 5000 MCG + 100 MG + 100 MG + 75 MG SOL INJ CX C/ CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 3 AMP VD AMB X 2 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
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
21/08/2014	0691114/14-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres legais (Farmacêutico Responsável)	VP/VPS	1 MG + 50 MG + 50 MG + 50 MG COM REV CT CART BL AL PVDC INC X 4 1 MG + 50 MG + 50 MG + 50 MG COM REV CT CART BL AL PVDC INC X 15 1 MG + 50 MG + 50 MG + 50 MG COM REV CT CART BL AL PVDC INC X 30 1MG+100MG+100MG+100 MG COM VER LIB RETARD CT BL AL AL X 4 1MG+100MG+100MG+100 MG COM VER LIB RETARD CT BL AL AL X 10
05/02/2015	0109583/15-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Apresentações Inclusão de apresentação já registrada	VP/VPS	5000 MCG + 100 MG + 100 MG + 75 MG SOL INJ CX C/ CAMA 1 AMP VD AMB X 1 ML + 1 AMP VD AMB X 2ML  5000 MCG + 100 MG + 100 MG + 75 MG SOL INJ CX C/ CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 3 AMP VD AMB X 2 ML
21/08/2014	0691114/14-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres legais (Farmacêutico Responsável)	VP/VPS	5000 MCG + 100 MG + 100 MG + 75 MG SOL INJ CX C/ CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 3 AMP VD AMB X 2 ML
22/05/2014	0412347/14-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Não se aplica	VP/VPS	1MG + 100MG + 100MG + 100 MG COM VER LIB RETARD CT BL AL AL X 4  1MG + 100MG + 100MG + 100 MG COM VER LIB RETARD CT BL AL AL X 10

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
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
29/01/2014	006950/11-47	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Cuidados de armazenamento do medica- mento (prazo de validade da solução injetável) Dizeres legais (Farmacêutico Responsável)	VP/VPS	1 MG + 50 MG + 50 MG + 50 MG COM REV CT CART BL AL PVDC INC X 4 1 MG + 50 MG + 50 MG + 50 MG COM REV CT CART BL AL PVDC INC X 15 1 MG + 50 MG + 50 MG + 50 MG COM REV CT CART BL AL PVDC INC X 30 5000 MCG + 100 MG + 100 MG + 75 MG SOL INJ CX C/ CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 3 AMP VD AMB X 2 ML
08/06/2013	0455430/13-2	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Apresentação (restrição de faixa etária) 1.Indicações 5.Advertências e precauções 8.Posologia e modo de usar	VP/VPS	1 MG + 50 MG + 50 MG + 50 MG COM REV CT CART BL AL PVDC INC X 4 1 MG + 50 MG + 50 MG + 50 MG COM REV CT CART BL AL PVDC INC X 15 1 MG + 50 MG + 50 MG + 50 MG COM REV CT CART BL AL PVDC INC X 30 5000 MCG + 100 MG + 100 MG + 75 MG SOL INJ CX C/ CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 3 AMP VD AMB X 2 ML
12/04/2013	0280313/13-5	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Não se aplica (versão inicial)	VP/VPS	1 MG + 50 MG + 50 MG + 50 MG COM REV CT CART BL AL PVDC INC X 4 1 MG + 50 MG + 50 MG + 50 MG COM REV CT CART BL AL PVDC INC X 15 1 MG + 50 MG + 50 MG + 50 MG COM REV CT CART BL AL PVDC INC X 30 5000 MCG + 100 MG + 100 MG + 75 MG SOL INJ CX C/ CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 3 AMP VD AMB X 2 ML