



CITONEURIN[®] CONTROL 1000

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

Procter & Gamble do Brasil Ltda

**Comprimidos Revestidos
1.000 mcg/100 mg/50 mg**

Citoneurin® Control 1.000

nitrato de tiamina, cloridrato de piridoxina e cianocobalamina

APRESENTAÇÕES

Embalagem contendo 20, 30, 60, 90 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

Vitamina B1 (nitrato de tiamina).....100 mg (equivalente a 81 mg de tiamina)

Vitamina B6 (cloridrato de piridoxina) 50 mg (equivalente a 41 mg de piridoxina)

Vitamina B12 (cianocobalamina)..... 1000 mcg

Excipientes: gelatina, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, croscarmelose sódica, hipromelose, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, talco, monocaprilocaprato de glicerila, lauril sulfato de sódio, polidextrose, dióxido de titânio, macrogol, cera de abelha, cera de carnaúba.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Citoneurin® Control 1000 é indicado em adultos para prevenção e tratamento de deficiências de vitaminas B1, B6 e B12, as quais, em determinadas circunstâncias, podem resultar em polineuropatia sensório-motora mista, com sintomas como dor, sensação de queimação, parestesia, dormência e formigamento nas extremidades.

Os grupos de maior risco para desenvolvimento de deficiência de vitaminas B1, B6 e B12 estão exemplificados abaixo:

- Idosos em geral;
- Pacientes com redução da absorção das vitaminas em condições de saúde específicas (doenças gastrintestinais, como doença celíaca e inflamatórias; doenças metabólicas e neurológicas com alteração autonômica, como diabetes; e uso de medicamentos tais como metformina e inibidores da bomba de prótons);
- Pacientes com condições pós-cirúrgicas do sistema gastrintestinal (incluindo bariátrica) que possa afetar a absorção dos nutrientes;
- Pacientes com condições que aumentam a necessidade metabólica de vitaminas (como alcoolismo e cirrose hepática);
- Pacientes com condições de aumento da perda ou excreção de vitaminas (como doença renal).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foram avaliadas a segurança e a eficácia do uso de uma combinação oral das vitaminas B1, B6 e B12 na prevenção e tratamento de deficiências destas vitaminas.

Um estudo de fase IV (Hakim et al., 2018), prospectivo e aberto, observacional, avaliou a eficácia e segurança do produto Vitamina B1 (100 mg), B6 (100 mg) mais B12 (5 mg) oral, uma vez ao dia por até 3 meses, no tratamento da neuropatia periférica (NP). Foram incluídos indivíduos com neuropatia periférica de diversas etiologias, como diabetes mellitus, síndrome do túnel do carpo, idiopática e outras, com idade entre 18 e 65 anos, possuindo um n

significativo, n= 411. O estudo mostrou que as vitaminas B neurotrópicas (B1, B6 e B12) em uma dose terapêutica podem tratar efetivamente a NP, independentemente da causa, e melhorar todos os sintomas relatados de maneira semelhante. O alívio dos sintomas medido com diferentes ferramentas mostra consistência, confirmando a validade das observações. Todos os subgrupos etiológicos (diabético, idiopático, síndrome do túnel do carpo, outros, combinações de diferentes causas) se beneficiaram de forma semelhante com o tratamento. Os pacientes sentiram alívio já após 14 dias, mas o tratamento de longo prazo é preferível devido à melhora progressiva ao longo do tempo. Todos os sintomas avaliados (dor em pontada, dor em queimação, dormência, parestesia e formigamento) melhoraram significativamente. Em resumo, as vitaminas B foram consideradas seguras e bem toleradas sem nenhum evento adversos graves (SAE) relacionados observados no estudo.

Em uma série de casos prospectivos (Nyholm et al., 2003) foi avaliada a eficácia, segurança e aceitabilidade da vitamina B12 oral como terapia de reposição em pacientes com deficiência de vitamina B12 originalmente tratados com vitamina B12 IM em uma população de clínica geral. Um total de 50 pacientes recebeu anteriormente uma dose de ataque de 1000 µg de hidroxocobalamina (vitamina B12) IM no início do estudo, seguidos por terapia com vitamina B12 oral diária de 1000 µg por até 18 meses. Todos os pacientes mantiveram níveis séricos de B12 satisfatórios e apresentaram hematologia e neurologia normais. Além disso, nenhum paciente teve que reiniciar as injeções de vitamina B12 e a adesão e a aceitabilidade foram excelentes. Em conclusão, o estudo confirmou que 1000 µg de vitamina B12 oral proporcionaram terapia de manutenção eficaz para a deficiência de vitamina B12 por todas as causas.

Outro estudo (Gomollón et al., 2017) multicêntrico de coorte retrospectivo avaliou a eficácia da terapia oral de vitamina B12 e B6 no tratamento da deficiência desta vitamina e na manutenção a longo prazo em pacientes com doença de Crohn (DC). O diagnóstico de deficiência de B12 foi definido de acordo com os critérios laboratoriais locais como nível sérico de vitamina B12 ≤ 200 pg/mL. Noventa e quatro pacientes elegíveis foram alocados em duas coortes: (1) pacientes com deficiência de B12 (n = 76) e (2) pacientes com deficiência de B12 prévia que necessitaram de tratamento de manutenção (n = 82). Em relação às características da DC ao diagnóstico e de acordo com a Classificação de Montreal, mais de 95% dos pacientes apresentavam doença no íleo terminal. Por fim, a ressecção cirúrgica do íleo foi realizada em 24 pacientes (25,5%). Nenhum dos pacientes apresentou sintomas neurológicos secundários à deficiência de B12. Os tratamentos incluíram diferentes combinações de produtos de vitamina B12 (1 ou 2,5 mg por comprimido), B6 (50 ou 250 mg por comprimido) e B1 (50 ou 250 mg por comprimido), um produto monovitamina B12 (1 mg) (injeção), ou um produto de combinação de vitamina B12 (2 µg) e ácido fólico (0,4 mg). Dos 76 pacientes com deficiência de vitamina B12, 94,7% normalizaram seus níveis de vitamina B12 com tratamento oral após uma duração média de tratamento de 193 - 278 dias (mediana 120, intervalo interquartil 78-191). A concentração sérica média de vitamina B12 aumentou de 152,83 e 34,09 pg/mL antes do tratamento para 398,14 e 208,90pg/mL após o tratamento. Em relação às manifestações hematológicas da deficiência de B12, antes do tratamento oral de B12, 19,7% (15) dos pacientes apresentavam anemia, mas nenhum paciente apresentava anemia macrocítica. Após o tratamento, todos os valores de hemoglobina e VCM (volume corpuscular médio) estavam normais.

Um estudo aberto e randomizado (Bolaman et al., 2003) avaliou os efeitos e o custo do tratamento com vitamina B12 oral versus IM em pacientes com anemia megaloblástica devido à deficiência de B12 ao longo de 90 dias. Um total de 60 pacientes com idade ≥ 16 anos foram randomizados para receber 1 mg/d de vitamina B12 por via oral ou 1 mg/d de vitamina B12 por via IM por 10 dias. Após 10 dias, ambos os tratamentos foram administrados uma vez por semana durante 4 semanas e, depois disso, uma vez por mês durante toda a vida. A eficácia terapêutica foi avaliada medindo os parâmetros hematológicos nos dias 0, 10, 30 e 90 e a concentração sérica de vitamina B12 nos dias 0 e 90. O Mini Exame do Estado Mental foi usado antes e depois da terapia com vitamina B12 para avaliação da função cognitiva e um diapasão de 125 Hz foi usado para o teste de limiar de vibração. Além disso, a avaliação sensorial

neurológica, como exames de toque suave e picada de agulha, foi usada para identificar a neuropatia no início e no final do estudo. Todos os parâmetros hematológicos e as concentrações séricas de vitamina B12 melhoraram significativamente após o tratamento com vitamina B12 em ambos os grupos, e melhorias semelhantes também foram observadas para os parâmetros neurológicos no dia 90. Assim, a mesma dose de vitamina B12 administrada por via oral foi tão eficaz quanto a dose IM.

Por fim, um estudo controlado e randomizado (Okada et al, 2000) investigou a correlação entre a suplementação de vitamina B6 ou B12 em sintomas neurológicos de polineuropatia periférica (PPN) em pacientes com hemodiálise de alto fluxo (HD) com PNP. PNP foi associada a glomerulonefrite crônica ou diabetes *melitus*. O piridoxal-5-fosfato (PLP) foi determinado em 36 pacientes em HD de alto fluxo crônica, que receberam eritropoietina recombinante humana. Destes 36 pacientes, 26 sofriam de PNP. Antes da suplementação, esses 26 pacientes foram examinados e seus sintomas neurológicos foram classificados de acordo com uma pontuação de sintomas PNP. Em seguida, vitamina B6 (60 mg/d) foi prescrita aleatoriamente para 14 deles e vitamina B12 (0,5 mg/d) para os outros 12. Os pacientes não tinham conhecimento da medicação (simples-cego). Os pacientes tratados com vitamina B6 ou B12 foram comparados a 10 pacientes em HD de alto fluxo sem PNP pareados como controles. Os níveis de PLP pré-diálise antes da suplementação estavam dentro da faixa normal. Após 4 semanas de terapia com B6, os níveis de PLP da pré-diálise aumentaram significativamente e melhoraram os sintomas de polineuropatia consideravelmente, enquanto a vitamina B12 não teve efeito significativo. Além disso, o tratamento com vitamina B6 também melhorou os sintomas de diabetes *melitus* além da PNP. Os autores concluem que a vitamina B6 foi eficaz no tratamento dos sintomas da polineuropatia.

Referências:

- 1- Nyholm, E., et al. "Oral vitamin B12 can change our practice." *Postgraduate medical journal* 79.930 (2003): 218-219.
- 2- Gomollón, Fernando, et al. "Oral cyanocobalamin is effective in the treatment of vitamin B12 deficiency in Crohn's disease." *Nutrients* 9.3 (2017): 308.
- 3- Bolaman, Zahit, et al. "Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study." *Clinical therapeutics* 25.12 (2003): 3124-3134.
- 4- Hakim, Manfaluthy, et al. "Management of peripheral neuropathy symptoms with a fixed dose combination of high-dose vitamin B1, B6 and B12: A 12-week prospective non-interventional study in Indonesia." *Asian Journal of Medical Sciences* 9.1 (2018): 32-40.
- 5- Okada, Hirokazu, et al. "Vitamin B6 supplementation can improve peripheral polyneuropathy in patients with chronic renal failure on high-flux haemodialysis and human recombinant erythropoietin." *Nephrology Dialysis Transplantation* 15.9 (2000): 1410-1413.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Citoneurin® Control 1000 contém as vitaminas B1, B6 e B12 que atuam como coenzimas e, portanto, constituem substâncias essenciais para o metabolismo. Seu papel no metabolismo de diferentes tecidos, incluindo células nervosas periféricas e centrais, bem como suas células concomitantes, deve ser visto em correlação com a manutenção das propriedades estruturais e funcionais do sistema nervoso. As vitaminas B1, B6 e B12 desempenham papéis essenciais no metabolismo, regeneração e manutenção dos nervos por vários efeitos neurotróficos e neuroprotetores. Isso pode explicar por que os sinais e sintomas neurológicos [por exemplo, formigamento, distúrbios de sensação (dormência ou hipersensibilidade), alodinia, dor neuropática, parestesia, comprometimento da sensação, limiar de percepção, velocidade de condução nervosa, sensibilidade à temperatura] podem predominar em caso de deficiência.

Vitamina B1

O pirofosfato de tiamina (TPP) é a forma efetiva da vitamina B1 e atua como uma coenzima para uma série de enzimas (por exemplo, piruvato desidrogenase e transcetolase).

Consequentemente, a vitamina B1 está principalmente envolvida no metabolismo dos carboidratos; no entanto, também intervém na síntese de lipídios e aminoácidos. As células nervosas cobrem suas necessidades de energia exclusivamente por meio da oxidação enzimática e descarboxilação da glicose, de modo que um suprimento adequado de vitamina B1 é de crucial importância. A tiamina também está envolvida na condução dos impulsos nervosos. Além disso, os resultados obtidos em experimentos indicam um efeito antinociceptivo.

A deficiência de vitamina B1 pode ocorrer, por exemplo, em pacientes diabéticos, idosos, pacientes com doenças gastrointestinais, pacientes em hemodiálise, má absorção, alcoolismo crônico ou necessidades aumentadas de vitamina B1. As principais manifestações clínicas e distúrbios da deficiência de vitamina B1 em humanos envolvem os sistemas nervoso e cardiovascular. Fadiga, irritabilidade, fraqueza, dor, sensação de queimação nas mãos e pés, distúrbios da sensação, ataxia da marcha, indigestão, irritabilidade, depressão podem aparecer dentro de dias a semanas de deficiência nutricional como os sintomas iniciais.

Vitamina B6

O fosfato de piridoxal, a forma biologicamente ativa da piridoxina, é a coenzima determinante no metabolismo dos aminoácidos. Está envolvido na formação de amins fisiologicamente ativas (por exemplo, serotonina, histamina, adrenalina) por meio de processos de descarboxilação, bem como em processos anabólicos e catabólicos por meio de transaminação. O fosfato de piridoxal desempenha um papel essencial no sistema nervoso, especialmente no metabolismo dos neurotransmissores enzimaticamente controlado. Como catalisador das primeiras etapas de biossíntese da esfingosina, o fosfato de piridoxal também tem um papel fundamental no metabolismo dos esfingolipídios. Os esfingolipídios são constituintes essenciais das bainhas de mielina das células nervosas.

A deficiência de vitamina B6 em adultos pode afetar os nervos, resultando em polineuropatia e convulsões, bem como funções cognitivas possivelmente prejudicadas. Outras partes do corpo afetadas são a pele (dermatite seborreica), as membranas mucosas, o sistema circulatório e o sistema imunológico. A falta de B6 também pode causar náuseas, vômitos, depressão, distúrbios do metabolismo do oxalato e anemia. Existem diferentes grupos de risco, que requerem uma quantidade maior de vitamina B6, por exemplo, pacientes diabéticos, idosos, pacientes com doenças gastrointestinais, etc. As baixas ingestão e manutenção de vitamina B6 têm sido associados com função imunológica prejudicada e susceptibilidade a infecções, especialmente em idosos. A vitamina B6 é única em que a deficiência ou o excesso pode causar sintomas de neuropatia periférica.

Vitamina B12

A vitamina B12 em suas formas de coenzima (5-desoxiadenosilcobalamina e metilcobalamina) está envolvida no metabolismo do ácido nucléico e na síntese de DNA, especialmente hematopoiese, síntese de mielina e manutenção de bainhas de mielina e síntese de tecido epitelial. A vitamina B12 também está envolvida na síntese de neurotransmissores e é o principal componente do metabolismo de ácidos graxos e carboidratos.

Diferentes populações estão em risco de desenvolver deficiência de vitamina B12, por exemplo, pacientes diabéticos, idosos, pacientes com doenças gastrointestinais e outros. Os vegetarianos e veganos em particular, têm um risco aumentado de desenvolver uma deficiência de vitamina B12, uma vez que os alimentos de origem animal são as únicas fontes de vitamina B12. Também estão particularmente em risco bebês de mães com deficiência de vitamina B12. A má absorção de vitamina B12 levando à deficiência pode ocorrer em vários pontos durante a digestão. A condição mais importante que resulta em má absorção e deficiência de vitamina B12 é a gastrite autoimune chamada anemia perniciosa, que é caracterizada pela destruição da mucosa gástrica e pela presença de células parietais e anticorpos contra o fator intrínseco. A deficiência de vitamina B12 pode resultar em sintomas neurológicos como parestesia, dormência, comprometimento da marcha, polineurite (particularmente sensorial, nas extremidades distais) e outros. Outros sintomas podem ser anemia, atrofia óptica, estado mental alterado e outros.

Combinação de vitaminas B1, B6 e B12

As vitaminas neurotrópicas B1, B6 e B12 sozinhas, e em combinação como resultado da sinergia bioquímica, têm uma significância especial para o metabolismo do sistema nervoso, o que justifica seu uso combinado. Além disso, todas as três vitaminas B neurotrópicas contribuem para a saúde dos nervos por meio de um modo de ação diferente e todas as três são essenciais.

Além disso, na maioria das populações de pacientes, como idosos, pacientes diabéticos, pacientes com doenças gastrointestinais, como doença inflamatória intestinal, cirurgia gastrointestinal (por exemplo, cirurgia bariátrica), gastrite, doença celíaca, vômitos repetidos e diarreia prolongada e outros, deficiência de todas as três vitaminas neurotrópicas está presente. Adicionalmente, a combinação de B1, B6 e B12 provou ter um efeito sinérgico quando combinada com AINEs no tratamento da dor.

Propriedades farmacocinéticas

Não se espera que a administração combinada de vitaminas B1, B6 e B12 tenha um efeito negativo na farmacocinética das vitaminas individuais.

Vitamina B1

Supõe-se que a vitamina B1 administrada por via oral tem um mecanismo de transporte duplo dose dependente, ou seja, absorção ativa em concentrações de até 2 μmol e difusão passiva em concentrações superiores a 2 μmol . A absorção ocorre principalmente na parte proximal do intestino delgado. A absorção da tiamina ocorre após a fosforilação nas células epiteliais; presume-se que um mecanismo de transporte esteja envolvido na passagem através da parede intestinal.

Após a absorção pela mucosa intestinal, a tiamina é transportada para o fígado através da circulação portal. No fígado, a tiamina é fosforilada em pirofosfato de tiamina (TPP) e trifosfato de tiamina (TTP) por meio da tiamina quinase.

A vitamina B1 é encontrada em todo o corpo e tem concentrações particularmente altas no cérebro, músculo esquelético, fígado, coração e rim.

A vitamina B1 é eliminada principalmente na urina, inalterada ou na forma de vários metabólitos (cerca de 20).

A meia-vida biológica da tiamina em humanos é de cerca de 9,5 a 18,5 dias, com meia-vida de eliminação de aproximadamente 4 horas. A capacidade de reserva é de 4 a 10 dias.

Vitamina B6

A vitamina B6 (piridoxina, piridoxal e piridoxamina) é rapidamente absorvida, predominantemente no trato gastrointestinal superior, e transportada ligada à albumina (especialmente piridoxalfosfato) para órgãos e tecidos.

A vitamina B6 é fosforilada principalmente no fígado, formando o biologicamente ativo fosfato de piridoxal. Para atravessar as membranas celulares, a vitamina B6 fosforilada deve ser hidrolisada pela fosfatase alcalina para liberar a vitamina B6. O transporte para as células é feito por difusão simples seguida por refosforilação, e um sistema mediado por carreador intestinal especializado para captação de piridoxina foi discutido recentemente. As concentrações máximas são atingidas após 3,5 a 4 horas. A meia-vida biológica do fosfato de piridoxal é de cerca de 15 a 25 dias, com uma meia-vida de eliminação de aproximadamente 3 horas. A capacidade de armazenamento da vitamina B6 é de 14 a 42 dias. A vitamina B6 é excretada na urina. O principal produto de excreção é o ácido 4-piridóxico; a quantidade deste último depende da dose de vitamina B6 ingerida. A vitamina B6 é secretada no leite materno e permeia a placenta.

Vitamina B12

A absorção de vitamina B12 do trato gastrointestinal ocorre por dois mecanismos:

Um mecanismo ativo é mediado pelo “fator intrínseco”, que é secretado pelas células parietais na mucosa gástrica. Após a liberação da haptocorrina, a vitamina B12 se liga imediatamente ao fator intrínseco. O complexo de cobalamina-fator intrínseco é formado e ligado a uma proteína receptora ileal específica na superfície luminal da mucosa ileal. O complexo entra nas células da mucosa por endocitose mediada por receptor. Um máximo de 1,5-2 µg de vitamina B12 oral é absorvido por meio desse mecanismo. Independentemente do fator intrínseco, a vitamina B12 pode entrar na corrente sanguínea por difusão passiva e não saturável. A difusão passiva é responsável por 1-2% da absorção total e não é afetada em pacientes com ressecção cirúrgica gastroduodenal ou outras doenças gastrointestinais que afetam a absorção de B12 mediada por IF e pode ocorrer ao longo de todo o intestino delgado. No corpo, a vitamina B12 é armazenada em depósitos, sendo o fígado o mais importante (cerca de 1,5 mg), seguido dos rins, coração, baço e cérebro. O conteúdo corporal total de vitamina B12 varia; no entanto, a maioria das estimativas é de aproximadamente 2–3 mg. A taxa de renovação é de 2,5 µg de vitamina B12 por dia, ou 0,05% da quantidade total armazenada no corpo. A meia-vida biológica é de cerca de 1 ano.

A vitamina B12 é secretada principalmente na bile e é amplamente reabsorvida pela circulação entero-hepática. Se a capacidade de armazenamento do corpo for excedida por altas doses de B12, particularmente devido à administração parenteral, a proporção que não pode ser retida é excretada na urina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Citoneurin® Control 1000 é contraindicado em pacientes com reconhecida hipersensibilidade aos ingredientes ativos ou a qualquer outro componente do produto.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os pacientes devem ser aconselhados a interromper o tratamento e consultar um médico se apresentarem quaisquer novos sintomas.

A vitamina B12 (cianocobalamina) pode melhorar a anemia megaloblástica por deficiência de folato. O uso deste produto pode melhorar esta condição devido à presença de Vitamina B12 e deve-se ter cuidado para que um diagnóstico correto não seja mascarado.

Gravidez e lactação

Gravidez: categoria de risco B. Não são conhecidos riscos associados ao uso de vitaminas do complexo B durante a gestação, nas doses recomendadas.

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

Lactação: as vitaminas B1, B6 e B12 são secretadas para o leite materno, porém não são conhecidos riscos de superdose para a criança. O uso durante a lactação deve ser considerado apenas após avaliação médica cuidadosa do benefício/risco.

Uso em idosos

Não existem advertências ou recomendações especiais sobre o uso do produto por pacientes idosos.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

As vitaminas do complexo B não influenciam a capacidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- A vitamina B6 (piridoxina) pode diminuir o efeito terapêutico da L-dopa.

- Os inibidores da descarboxilase DOPA, como a carbidopa ou benserazida, ligam-se ao fosfato de piridoxal e podem causar depleção de vitamina B6.
- Antagonistas da piridoxina, como isoniazida, cicloserina, penicilamina ou hidralazina, podem diminuir a eficácia da vitamina B6 (piridoxina).
- O uso prolongado de diuréticos de alça, como a furosemida, pode acelerar a eliminação e, assim, diminuir os níveis séricos de vitamina B1 (tiamina) e também diminuir os níveis séricos de vitamina B6 (piridoxina).
- O álcool reduz a absorção e reabsorção da vitamina B1 (tiamina).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Prazo de validade: 36 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.

Características do medicamento: os comprimidos revestidos de Citoneurin[®] Control 1000 são redondos, biconvexos e de cor branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos revestidos de Citoneurin[®] Control 1000 devem ser ingeridos inteiros com um pouco de líquido, durante ou após as refeições. A dose usualmente recomendada é de 1 comprimido, uma vez ao dia.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Duração do tratamento

Os pacientes devem ser aconselhados a consultar seu médico se os sintomas persistirem ou piorarem após 30 dias de tratamento.

Uso em crianças

Citoneurin[®] Control 1000 não é recomendado para crianças e adolescentes abaixo de 18 anos.

Uso em idosos

Não existem recomendações especiais sobre o uso do produto por pacientes idosos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como todos os medicamentos, Citoneurin[®] Control 1000 pode causar algumas reações adversas; no entanto, estas não ocorrem em todas as pessoas. Como a maioria dos efeitos indesejáveis é baseada em relatos espontâneos pós-comercialização, não é possível estimar com precisão sua frequência, desta forma, para as seguintes reações esta foi considerada como desconhecida.

Frequência desconhecida:

Distúrbios do sistema imunológico: reações de hipersensibilidade, tais como sudorese, taquicardia e reações cutâneas com prurido e urticária.

Distúrbios gastrointestinais: distúrbios gastrointestinais, como náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal.

Distúrbios urinários e renais: cromatúria (aparecimento de “urina avermelhada” durante as primeiras horas após uma administração, desaparecendo comumente após a descontinuação do produto).

Distúrbios do sistema nervoso: dor de cabeça.

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 existem relatos de superdose com vitamina B1 (tiamina) ou com vitamina B12 (cianocobalamina).

As neuropatias são descritas na literatura após a ingestão de longo prazo (6 meses ou mais) de mais de 50 mg da dose média diária de vitamina B6, que melhora gradualmente com a descontinuação da vitamina. O tratamento da sobredosagem consiste na descontinuação do produto e outras medidas conforme clinicamente indicado.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.2142.0669

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

Fabricado por: P&G Health Austria GmbH & Co. OG – Spittal/Drau, Áustria

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 na Áustria.

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 06/06/2022.

V001_Control



CITONEURIN[®] 5000
**(cianocobalamina/nitrato de
tiamina/cloridrato de piridoxina)**

Procter & Gamble do Brasil Ltda

Comprimidos Revestidos
5.000 mcg/100 mg/100 mg

Citoneurin[®] 5.000 comprimidos revestidos

nitrate de tiamina, cloridrato de piridoxina e cianocobalamina

APRESENTAÇÕES

Embalagem contendo 15, 30, 60 ou 90 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

Vitamina B1 (nitrate de tiamina) 100 mg (equivalente a 81 mg de tiamina)

Vitamina B6 (cloridrato de piridoxina) 100 mg (equivalente a 82 mg de piridoxina)

Vitamina B12 (cianocobalamina) 5.000 mcg

Excipientes: álcool polivinílico, amidoglicolato de sódio, azul de indigotina 132 laca de alumínio, celulose microcristalina, cera de abelha branca, cera de carnaúba, croscarmelose sódica, dióxido de silício, dióxido de titânio, estearato de magnésio, gelatina, hipromelose, laurilsulfato de sódio, macrogol, monocaprilato de glicerila, talco e vermelho de eritrosina laca de alumínio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Citoneurin[®] é usado como auxiliar no tratamento de neuralgia e neurite (dor e inflamação dos nervos) que são manifestações de neuropatia e podem se evidenciar através de sintomas como: formigamento, dormência e hipersensibilidade ao toque.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foram avaliadas a segurança e a eficácia do uso de uma combinação oral das vitaminas B₁, B₆ e B₁₂ no tratamento da dor e perda de mobilidade decorrentes da osteoartrite. Um período de tratamento aberto, de quatorze dias de duração, foi adotado para pacientes apresentando osteoartrite do joelho ou quadril. Os pacientes foram submetidos a uma série de avaliações clínicas e laboratoriais antes da primeira dose do tratamento, após sete dias de tratamento e ao final do período de administração do medicamento de quatorze dias. A incidência de eventos adversos e o uso de medicamentos concomitantes também foram monitorados em cada visita do estudo. Em cada visita do estudo avaliações de osteoartrite foram realizadas incluindo uma escala visual de dor de 100 mm, e pesquisa de condição global e satisfação com o tratamento realizado por ambos os pacientes e os médicos. Ao final do estudo, uma avaliação adicional foi realizada para avaliar a disposição do paciente de continuar o tratamento de combinação das vitaminas B. A segurança clínica foi avaliada pela comparação das diferenças entre as avaliações clínicas e laboratoriais obtidas no pré-tratamento, no meio do estudo e ao final do estudo, bem como a incidência e severidade de quaisquer eventos adversos. Uma comparação entre as avaliações realizadas pelo paciente e pelo médico em cada visita do estudo foi utilizada para avaliar a eficácia do tratamento. Foram tratados com o medicamento do estudo cinquenta e quatro pacientes. Uma alteração clinicamente significativa foi observada entre as avaliações de eficácia pré-tratamento e ao final do estudo, incluindo as de dor, mobilidade e condição global da osteoartrite. As avaliações médicas da condição global dos pacientes e da satisfação com o tratamento também apresentaram uma alteração clinicamente significativa entre o pré-tratamento e a avaliação final do estudo. Nenhuma alteração clinicamente significativa foi observada nas avaliações clínicas e laboratoriais dos pacientes durante o estudo. Baseado nos

resultados deste estudo clínico, conclui-se que a combinação cianocobalamina, mononitrato de tiamina e cloridrato de piridoxina é eficaz e segura no tratamento da dor e perda de mobilidade associada com a osteoartrite.

Referência: Mibielli, Marco Antônio; Diamante, Bruno; Cohen, José Carlos; Nunes, Carlos Pereira; de Oliveira, Paulo César; de Oliveira, Júlio Maria; Geller, Mauro. Safety and efficacy of a B-vitamin combination in the treatment of osteoarthritis-related pain. *RBM Rev. Bras. Med*; 64 (1/2): 36-41, jan-fev 2007.

De acordo com os dados da literatura técnico-científica, as vitaminas B₁, B₆ e B₁₂ auxiliam na melhora sobre o sistema cognitivo, nervoso e cardiovascular devido à ação destas vitaminas na redução da concentração sanguínea da homocisteína. Ações sobre o estresse, apesar de ainda pouco elucidadas, apresentam indícios de redução de sua severidade após a ingestão destas vitaminas tanto a curto quanto em longo prazo.

Referências: Ang CD, Alviar MJ, Dans AL, Bautista-Velez GG, Villaruz-Sulit MV, Tan JJ, Co HU, Bautista MR, Roxas AA. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):CD004573.

Stough C, Simpson T, Lomas J, McPhee G, Billings C, Myers S, Oliver C, Downey LA. Reducing occupational stress with a B-vitamin focussed intervention: a randomized clinical trial: study protocol. *Nutr J*. 2014; 13 (1): 122. Gomes AVC, Geller M, Coutinho C. Therapeutic properties of the B-complex vitamins (B₁, B₆, B₁₂) and their pharmacologic associations / Propriedades terapêuticas do complexo vitamínico B (B₁, B₆, B₁₂) e associações farmacológicas. *Revista Brasileira de Medicina São Paulo:Moreira Jr. Editora Ltda*. 2006;63 (3):111-117, ISSN: 0034-7264

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Vitamina B₁

A tiamina é essencial para o metabolismo dos hidratos de carbono. Funciona como coenzima nas reações de descarboxilação oxidativa do ácido pirúvico até acetil-coenzima A, ponte entre a glicólise anaeróbia e o ciclo do ácido cítrico, necessária para a síntese de proteínas e lipídeos, assim como do neurotransmissor acetilcolina. Funciona também como coenzima na descarboxilação oxidativa do 2-oxoglutarato até succinato no ciclo do ácido cítrico. A tiamina age, ainda, como coenzima da transcetolase, que desempenha importante papel no ciclo da pentose fosfato. Este ciclo representa uma via metabólica adicional à glicólise, para a utilização da glicose. É uma importante fonte de energia para diversos processos metabólicos, especialmente os de oxirredução nas mitocôndrias. A carência de tiamina determina acúmulo de ácidos láctico e pirúvico no organismo, com grande comprometimento estrutural e funcional dos músculos esqueléticos e cardíaco, assim como do sistema nervoso central e periférico.

Vitamina B₆

A piridoxina converte-se no organismo em fosfato de piridoxal, que atua como coenzima de cerca de 60 enzimas, a maioria das quais relacionada com o metabolismo de proteínas e aminoácidos. Desempenha importante papel na síntese de neurotransmissores como a noradrenalina, dopamina, serotonina, GABA e histamina. Participa de reações de degradação de aminoácidos, em que um dos produtos finais é a acetil-coenzima A, necessária à produção de energia e à síntese de proteínas, lipídeos e acetilcolina. O fosfato de piridoxal atua como coenzima na primeira etapa da síntese de esfingosina, substância que ocupa posição chave no metabolismo dos esfingolipídeos, componentes essenciais nas membranas celulares das bainhas de mielina. Uma vez que os esfingolipídeos têm renovação metabólica muito rápida, a preservação da integridade estrutural e funcional do sistema nervoso requer síntese constante de esfingosina, dependente de vitamina B₆. O fosfato de piridoxal também age como coenzima da lisil-oxidase, enzima que induz o entrelaçamento das fibrilas de colágeno, originando tecido conjuntivo elástico e resistente. A carência de piridoxina determina alterações: na pele e mucosas - lesões seborréicas da face, glossite, estomatite; no sistema nervoso central e

periférico - convulsões, depressão, neuropatia; na hematopoese - anemia microcítica hipocrômica, com reserva normal ou aumentada de ferro (anemia sideroblástica).

Vitamina B₁₂

A cianocobalamina participa do metabolismo lipídico, glicídico e proteico e da produção de energia pelas células. É necessária às reações de transmetilação, tais como, a formação de metionina a partir da homocisteína, da serina a partir da glicina e a síntese de colina a partir da metionina. Também toma parte na formação de bases pirimidínicas e no metabolismo de purina, além de estar envolvida na síntese do desoxirribosídeo do ácido nucleico. Favorece a regeneração de formas ativas de folato e a entrada de metilfolato nos eritrócitos. A vitamina B₁₂ é essencial para o crescimento normal, a hematopoese, a produção de células epiteliais e a manutenção da bainha de mielina no sistema nervoso. Ela é necessária sempre que há reprodução celular e, conseqüentemente, ocorre síntese de ácido nucleico. Sua ação sobre a síntese de ácidos nucleicos e o metabolismo do ácido fólico confere-lhe capital importância na hematopoese. A carência de vitamina B₁₂ determina anemia de tipo megaloblástico e alterações degenerativas no sistema nervoso central e periférico.

As vitaminas B₁, B₆ e B₁₂, em seu papel de coenzimas, exercem efeito regulatório sobre a atividade metabólica enzimática. Esse mecanismo de regulação baseia-se, mesmo em condições de alimentação e metabolismo normais, em saturação parcial das apoenzimas, presentes no organismo, por suas coenzimas. Administrando-se doses de vitaminas superiores às necessidades mínimas diárias, pode-se elevar os níveis de coenzimas no organismo. A curto prazo, isso induz aumento na atividade metabólica, por elevar o grau de saturação das apoenzimas pelas coenzimas. A longo prazo, a elevação dos níveis de coenzimas resulta em liberação aumentada de apoenzimas, por indução da síntese enzimática. Isso leva a um aumento adicional na atividade metabólica. Ademais, as doses elevadas de vitaminas B₁, B₆ e B₁₂, segundo numerosos relatos, exercem efeito antálgico em casos de neuropatias dolorosas, além de favorecerem a regeneração das fibras nervosas lesadas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Citoneurin[®] está contraindicado em pacientes com reconhecida hipersensibilidade à tiamina ou a qualquer outro componente do produto e em pacientes parkinsonianos em uso de levodopa isolada.

Este medicamento é contraindicado em crianças de qualquer faixa etária.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Nos pacientes com anemia macrocítica, causada por deficiência de fator intrínseco ou gastrectomia, o tratamento com Citoneurin[®] não deve ser interrompido bruscamente. Após alcançar valores hemáticos normais, a dose de manutenção deverá ser estabelecida individualmente, observando-se controle contínuo através de hemograma. Nos casos com comprometimento do sistema nervoso as doses iniciais poderão ser mantidas, mesmo após normalização do quadro sanguíneo, até que se obtenha melhora do estado neurológico. Há relatos de neuropatia induzida pela vitamina B₆ quando utilizada em doses diárias superiores a 50 mg durante uso prolongado (6-12 meses); assim, recomenda-se monitoramento regular em tratamentos de longa duração. A cianocobalamina não deve ser usada em pacientes com Atrofia Óptica Hereditária de Leber, uma vez que tem sido reportada uma atrofia rápida do nervo ótico na administração a estes pacientes. Pacientes com suspeita de estado carencial desta vitamina devem ser submetidos a um diagnóstico preciso antes de serem submetidos a um tratamento com este medicamento. Doses superiores a 10 mcg/dia de cianocobalamina podem produzir respostas hematológicas em pacientes com deficiência de folatos, ao ponto de que o uso indiscriminado de cianocobalamina pode mascarar um diagnóstico preciso. O uso de ácido fólico no tratamento de anemia megaloblástica pode resultar numa recuperação hematológica,

mas pode mascarar uma deficiência contínua de vitamina B₁₂ e permitir o desenvolvimento ou progresso de uma lesão neurológica. Este medicamento não deve ser utilizado em casos graves de neuralgia e neurite; embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança quando corretamente indicado, faltam estudos que validem o seu uso em todos os tipos e graus de manifestações clínicas possíveis incluídas nas neuralgias e neurites. Alterações de exames laboratoriais: a piridoxina pode provocar uma reação falsa positiva no urobilinogênio utilizando reativo de Ehrlich.

Gravidez e lactação

Gravidez: categoria de risco B. Não são conhecidos riscos associados ao uso de vitaminas do complexo B durante a gestação, nas doses recomendadas. **Lactação:** as vitaminas B₁, B₆ e B₁₂ são secretadas para o leite materno, porém não são conhecidos riscos de superdose para a criança. Em casos individuais, altas doses de vitamina B₆ (superiores a 600 mg/dia) podem inibir a produção de leite.

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

As vitaminas do complexo B não influenciam a capacidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Existem relatos de que a tiamina pode aumentar o efeito de bloqueadores neuromusculares, desconhecendo-se seu significado clínico. A piridoxina reforça a descarboxilação periférica da levodopa e reduz sua eficácia no tratamento da doença de Parkinson. A administração concomitante de carbidopa com levodopa previne este efeito. O cloridrato de piridoxina não deve ser administrado em doses superiores a 5 mg por dia em pacientes sob tratamento com levodopa unicamente. A administração de 200 mg ao dia de cloridrato de piridoxina durante um mês produz diminuição das concentrações séricas de fenobarbital e de fenitoína em até 50%. Antagonistas da piridoxina (isoniazida, ciclosserina, penicilamina, hidralazina) podem diminuir a eficácia da vitamina B₆. A administração da piridoxina reduz os efeitos secundários neuronais decorrentes do uso destes fármacos. A utilização prolongada de penicilamina pode causar deficiência de vitamina B₆. A piridoxina pode diminuir as concentrações plasmáticas da ciclosporina, quando administradas simultaneamente. A absorção da vitamina B₁₂ no sistema gastrointestinal pode ser reduzida pela administração de aminoglicosídeos, colchicina, potássio em formulação de liberação prolongada, mesalazina, anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, primidona), irritação com cobalto no intestino delgado e pela ingestão excessiva de álcool por mais de duas semanas. A administração concomitante de neomicina e colchicina incrementa a má absorção de vitamina B₁₂. O ácido ascórbico pode destruir quantidades importantes da vitamina B₁₂ e do fator intrínseco in vitro; assim, esta possibilidade deverá ser levada em consideração quando da administração concomitante de doses altas de ácido ascórbico e de vitamina B₁₂ por via oral. Existem relatos de que a prednisona intensificou a absorção de vitamina B₁₂ e a secreção do fator intrínseco em pacientes com anemia perniciosa, porém não em pacientes com gastrectomia parcial ou total, desconhecendo-se o significado clínico destas observações. A administração concomitante de cloranfenicol e de vitamina B₁₂ pode antagonizar a resposta hematopoiética à vitamina. Diuréticos de alça podem reduzir o nível sanguíneo da tiamina. O uso a longo prazo de agentes redutores de secreção gástrica pode levar à deficiência de vitamina B₁₂.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger 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.

Características do medicamento: os comprimidos revestidos de Citoneurin[®] são de cor rosa, redondos e biconvexos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos revestidos de Citoneurin[®] devem ser ingeridos com um pouco de líquido, após às refeições.

Tratamento de neuralgia e neurite:

A dose usualmente recomendada é de um comprimido revestido três vezes ao dia. Em casos graves, a dose poderá ser aumentada a critério médico.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Duração do tratamento

A critério médico.

Uso em crianças

Citoneurin[®] não é recomendado para crianças.

Uso em idosos

Não existem advertências ou recomendações especiais sobre o uso do produto por pacientes idosos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como todos os medicamentos, Citoneurin[®] pode causar algumas reações desagradáveis; no entanto, estas não ocorrem em todas as pessoas. Podem ocorrer as seguintes reações desagradáveis, nas frequências descritas a seguir:

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação com frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios do sistema imunológico

- Frequência desconhecida: reações de hipersensibilidade, tais como sudação, taquicardia e reações cutâneas com prurido e urticária.

Distúrbios gastrointestinais

- Frequência desconhecida: distúrbios gastrointestinais, como náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal.

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).

Observações: A administração de megadoses de piridoxina pode produzir certas síndromes neuropáticas sensoriais; contudo, estudos histopatológicos não demonstraram o relacionamento destas síndromes com degeneração neuronal em nenhum grau. Com a suspensão do uso da piridoxina, a função neuronal melhora gradativamente até a completa recuperação do paciente.

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

10. SUPERDOSE

Não existem relatos de superdose com vitamina B₁ (tiamina) ou com vitamina B₁₂ (cianocobalamina). Superdose prolongada de vitamina B₆ (por exemplo, mais de 1 g ao dia por mais de dois meses) pode ocasionar efeitos neurotóxicos. A neuropatia sensorial e as outras síndromes neuropáticas sensoriais produzidas pela administração de megadoses de piridoxina melhoram gradativamente com a descontinuação da vitamina, obtendo-se recuperação completa após algum tempo.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.2142.0669

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

Fabricado por: P&G Health Austria GmbH & Co. OG - Spittal/Drau - Áustria.

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 na Áustria.

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 19/02/2024.



V003_comrev



CITONEURIN[®] 5000
(cianocobalamina/cloridrato de
tiamina/cloridrato de piridoxina)

Procter & Gamble do Brasil Ltda

Solução Injetável
5.000 mcg/100 mg/100 mg

Citoneurin[®] 5.000 Solução Injetável

cloridrato de tiamina, cloridrato de piridoxina, cianocobalamina

APRESENTAÇÕES

Embalagem contendo uma ampola I (1 ml) e uma ampola II (1 ml – solução vermelha) ou três ampolas I (1 ml) e três ampolas II (1 ml – solução vermelha).

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola I (1 ml) contém:

cloridrato de tiamina (vitamina B1) 100 mg

cloridrato de piridoxina (vitamina B6) 100 mg

Excipiente: água para injeção.

Cada ampola II (1 ml) contém:

cianocobalamina (vitamina B12) 5.000 mcg

Excipientes: água para injeção, ácido cítrico, fosfato de sódio dibásico di-hidratado e hidróxido de sódio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Citoneurin[®] injetável é usado como auxiliar no tratamento de neuralgia e neurite (dor e inflamação dos nervos) que são manifestações de neuropatia e podem se evidenciar através de sintomas como: formigamento, dormência e hipersensibilidade ao toque.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um 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: 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

Vitamina B₁

A tiamina é essencial para o metabolismo dos hidratos de carbono. Funciona como coenzima nas reações de descarboxilação oxidativa do ácido pirúvico até acetil-coenzima A, ponte entre a glicólise anaeróbia e o ciclo do ácido cítrico, necessária para a síntese de proteínas e lipídeos, assim como do neurotransmissor acetilcolina. Funciona também como coenzima na descarboxilação oxidativa do 2-oxoglutarato até succinato no ciclo do ácido cítrico. A tiamina age, ainda, como coenzima da transcetolase, que desempenha importante papel no ciclo da pentose fosfato. Este ciclo representa uma via metabólica adicional à glicólise, para a utilização da glicose. É uma importante fonte de energia para diversos processos metabólicos, especialmente os de oxirredução nas mitocôndrias. A carência de tiamina determina acúmulo de ácidos láctico e pirúvico no organismo, com grande comprometimento estrutural e funcional dos músculos esqueléticos e cardíaco, assim como do sistema nervoso central e periférico.

Vitamina B₆

A piridoxina converte-se no organismo em fosfato de piridoxal, que atua como coenzima de cerca de 60 enzimas, a maioria das quais relacionada com o metabolismo de proteínas e aminoácidos. Desempenha importante papel na síntese de neurotransmissores como a noradrenalina, dopamina, serotonina, GABA e histamina. Participa de reações de degradação de aminoácidos, em que um dos produtos finais é a acetil-coenzima A, necessária à produção de energia e à síntese de proteínas, lipídeos e acetilcolina. O fosfato de piridoxal atua como coenzima na primeira etapa da síntese de esfingosina, substância que ocupa posição chave no metabolismo dos esfingolipídeos, componentes essenciais nas membranas celulares das bainhas de mielina. Uma vez que os esfingolipídeos têm renovação metabólica muito rápida, a preservação da integridade estrutural e funcional do sistema nervoso requer síntese constante de esfingosina, dependente de vitamina B₆. O fosfato de piridoxal também age como coenzima da lisil-oxidase, enzima que induz o entrelaçamento das fibrilas de colágeno, originando tecido conjuntivo elástico e resistente. A carência de piridoxina determina alterações: na pele e mucosas - lesões seborréicas da face, glossite, estomatite; no sistema nervoso central e periférico - convulsões, depressão, neuropatia; na hematopoese - anemia microcítica hipocrômica, com reserva normal ou aumentada de ferro (anemia sideroblástica).

Vitamina B₁₂

A cianocobalamina participa do metabolismo lipídico, glicídico e proteico e da produção de energia pelas células. É necessária às reações de transmetilação, tais como, a formação de metionina a partir da homocisteína, da serina a partir da glicina e a síntese de colina a partir da metionina. Também toma parte na formação de bases pirimidínicas e no metabolismo de purina, além de estar envolvida na síntese do desoxirribosídeo do ácido nucleico. Favorece a regeneração de formas ativas de folato e a entrada de metilfolato nos eritrócitos. A vitamina B₁₂ é essencial para o crescimento normal, a hematopoese, a produção de células epiteliais e a manutenção da bainha de mielina no sistema nervoso. Ela é necessária sempre que há reprodução celular e, conseqüentemente, ocorre síntese de ácido nucleico. Sua ação sobre a síntese de ácidos nucleicos e o metabolismo do ácido fólico confere-lhe capital importância na hematopoese. A carência de vitamina B₁₂ determina anemia de tipo megaloblástico e alterações degenerativas no sistema nervoso central e periférico.

As vitaminas B₁, B₆ e B₁₂, em seu papel de coenzimas, exercem efeito regulatório sobre a atividade metabólica enzimática. Esse mecanismo de regulação baseia-se, mesmo em condições de alimentação e metabolismo normais, em saturação parcial das apoenzimas, presentes no organismo, por suas coenzimas. Administrando-se doses de vitaminas superiores às necessidades mínimas diárias, pode-se elevar os níveis de coenzimas no organismo. A curto prazo, isso induz aumento na atividade metabólica, por elevar o grau de saturação das apoenzimas pelas coenzimas. A longo prazo, a elevação dos níveis de coenzimas resulta em liberação aumentada de apoenzimas, por indução da síntese enzimática. Isso leva a um aumento adicional na atividade metabólica. Ademais, as doses elevadas de vitaminas B₁, B₆ e B₁₂, segundo numerosos relatos, exercem efeito antálgico em casos de neuropatias dolorosas, além de favorecerem a regeneração das fibras nervosas lesadas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Citoneurin[®] injetável está contraindicado em pacientes com reconhecida hipersensibilidade à tiamina ou a qualquer outro componente do produto e em pacientes parkinsonianos em uso de levodopa isolada.

Este medicamento é contraindicado em crianças de qualquer faixa etária.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Nos pacientes com anemia macrocítica, causada por deficiência de fator intrínseco ou gastrectomia, o tratamento com Citoneurin[®] injetável não deve ser interrompido bruscamente. Após alcançar valores hemáticos normais, a dose de manutenção deverá ser estabelecida individualmente observando-se controle contínuo através de hemograma. Nos casos com comprometimento do sistema nervoso, as doses iniciais poderão ser mantidas, mesmo após normalização do quadro sanguíneo, até que se obtenha melhora do estado neurológico. Há relatos de neuropatia induzida pela vitamina B₆ quando utilizada em doses diárias superiores a 50 mg durante uso prolongado (6-12 meses); assim, recomenda-se monitoramento regular por um médico, especialmente em casos de uso de doses maiores que 50 mg/dia por mais de 6 meses. Os pacientes devem ser aconselhados a interromper o tratamento se apresentarem quaisquer novos sintomas. A cianocobalamina não deve ser usada em pacientes com Atrofia Óptica Hereditária de Leber, uma vez que tem sido reportada uma atrofia rápida do nervo óptico na administração a estes pacientes. Pacientes com suspeita de estado carencial desta vitamina devem ser submetidos a um diagnóstico preciso antes de serem submetidos a um tratamento com este medicamento. Doses superiores a 10 mcg/dia de cianocobalamina podem produzir respostas hematológicas em pacientes com deficiência de folatos, ao ponto de que o uso indiscriminado de cianocobalamina pode mascarar um diagnóstico preciso. O uso de ácido fólico no tratamento de anemia megaloblástica pode resultar numa recuperação hematológica, mas pode mascarar uma deficiência contínua de vitamina B₁₂ e permitir o desenvolvimento ou progresso de uma lesão neurológica. Este medicamento não deve ser utilizado em casos graves de neuralgia e neurite; embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança quando corretamente indicado, faltam estudos que validem o seu uso em todos os tipos e graus de manifestações clínicas possíveis incluídas nas neuralgias e neurites. Há relatos de neuropatia induzida pela vitamina B₆ quando utilizada em doses diárias superiores a 50 mg durante uso prolongado (6-12 meses); assim, recomenda-se monitoramento regular em tratamentos de longa duração.

Gravidez e lactação

Gravidez: categoria de risco B. Não são conhecidos riscos associados ao uso de vitaminas do complexo B durante a gestação nas doses recomendadas. Lactação: as vitaminas B₁, B₆ e B₁₂ são secretadas para o leite materno, porém não são conhecidos riscos de superdose para a

criança. Em casos individuais, altas doses de vitamina B₆ (superiores a 600 mg dia) podem inibir a produção de leite.

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

As vitaminas do complexo B não influenciam a capacidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Existem relatos de que a tiamina pode aumentar o efeito de bloqueadores neuromusculares, desconhecendo-se seu significado clínico. A piridoxina reforça a descarboxilação periférica da levodopa e reduz sua eficácia no tratamento da doença de Parkinson. A administração concomitante de carbidopa com levodopa previne este efeito. O cloridrato de piridoxina não deve ser administrado em doses superiores a 5 mg por dia em pacientes sob tratamento com levodopa unicamente. A administração de 200 mg ao dia de cloridrato de piridoxina durante um mês produz diminuição das concentrações séricas de fenobarbital e de fenitoína em até 50%. Antagonistas da piridoxina (isoniazida, ciclosserina, penicilamina, hidralazina) podem diminuir a eficácia da vitamina B₆. A administração da piridoxina reduz os efeitos secundários neuronais decorrentes do uso destes fármacos. A utilização prolongada de penicilamina pode causar deficiência de vitamina B₆. A piridoxina pode diminuir as concentrações plasmáticas da ciclosporina, quando administradas simultaneamente. A administração concomitante de cloranfenicol e de vitamina B₁₂ pode antagonizar a resposta hematopoiética à vitamina. Diuréticos de alça podem reduzir o nível sanguíneo da tiamina. O uso prolongado de agentes redutores da secreção gástrica pode levar à deficiência de vitamina B₁₂.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger 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.

Características do medicamento: a ampola I de Citoneurin[®] Injetável contém uma solução transparente, de cor ligeiramente amarelada. A ampola II de Citoneurin[®] Injetável contém uma solução transparente, de cor vermelha intensa. Ao misturar a ampola I com a ampola II, ocorre a formação de uma solução homogênea de coloração avermelhada.

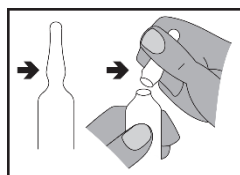
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

No momento da aplicação de Citoneurin[®] injetável, aspira-se, para uma seringa de capacidade mínima de 2 ml, o conteúdo de uma ampola I e o de uma ampola II. A mistura deve ser aplicada por via intramuscular profunda, de preferência nas nádegas. Uma vez abertas, as ampolas devem ser imediatamente utilizadas. Não guardar ampolas já abertas para posterior aplicação.

Modo de quebrar a ampola



-Neurites e neuralgias

Uma injeção (ampola I + ampola II – solução vermelha) a cada três dias

-Anemia perniciosa

Uma injeção (ampola I + ampola II – solução vermelha) por via intramuscular profunda, a cada dois ou três dias, até normalização do hemograma. Nos casos mais graves, administrar uma injeção (ampola I + ampola II) intramuscular em dias alternados. Após correção do quadro hematológico a dose de manutenção será estabelecida individualmente, com controle do hemograma. Em grande número de casos é suficiente a aplicação mensal de uma injeção (ampola I + ampola II – solução vermelha) de Citoneurin[®] injetável.

Duração do tratamento

A critério médico.

Uso em crianças

Citoneurin[®] injetável não é recomendado para crianças.

Uso em idosos

Não existem advertências ou recomendações especiais sobre o uso do produto por pacientes idosos.

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

Como todos os medicamentos, Citoneurin[®] injetável pode causar algumas reações desagradáveis; no entanto, estas não ocorrem em todas as pessoas. Podem ocorrer as seguintes reações desagradáveis, nas frequências descritas a seguir:

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação com frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios do sistema imunológico

- Frequência desconhecida: certas reações de hipersensibilidade, como sudação, frequência cardíaca acelerada, ou reações cutâneas com coceira e urticária.
- Muito raros: choque anafilático.

Distúrbios gastrintestinais

- Frequência desconhecida: dor abdominal, náusea, vômitos e diarreia.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

- Frequência desconhecida: casos isolados de acne ou eczema foram reportados após doses parenterais elevadas de vitamina B₁₂. Reações no local de aplicação.

Distúrbios no local de administração

- Frequência desconhecida: reações no local da injeção, tais como dor.

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).

Observações: existem relatos isolados de reações secundárias à administração parenteral a longo prazo de tiamina e de cianocobalamina, provavelmente devido a casos raros de hipersensibilidade. Em pessoas com reconhecida hipersensibilidade à tiamina podem ocorrer fenômenos alérgicos, caracterizados por eritema, prurido, náuseas, vômitos e reação anafilática. Esses fenômenos são raros, parecendo estar mais relacionados à administração endovenosa de tiamina pura. A administração de tiamina associada a outras vitaminas do complexo B parece reduzir o risco dessas reações. Em alguns pacientes podem ocorrer dor e irritação no local da aplicação. A administração de megadoses de piridoxina pode produzir certas síndromes neuropáticas sensoriais; contudo, estudos histopatológicos não demonstraram o relacionamento destas síndromes com degeneração neuronal em nenhum grau. Com a suspensão do uso da piridoxina, a função neuronal melhora gradativamente até a completa recuperação do paciente.

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

10. SUPERDOSE

Reações alérgicas deverão ser tratadas com anti-histamínicos e/ou corticóides. Nas reações anafiláticas, utilizar adrenalina (subcutânea ou endovenosa) e corticóides endovenosos, promover reposição hídrica e alcalinização com bicarbonato de sódio. Superdose prolongada de vitamina B₆ (por exemplo, mais de 1 g ao dia por mais de dois meses) pode ocasionar efeitos neurotóxicos. Neuropatias sensoriais e outras síndromes neuropáticas que podem ser ocasionadas pela administração de altas doses de piridoxina por longo tempo têm seus efeitos melhorados gradativamente com a suspensão de uso da vitamina, obtendo-se recuperação completa após algum tempo.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.2142.0669

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 19/02/2024.



V004_inj

CITONEURIN® (cloridrato/nitrato de tiamina, cloridrato de piridoxina, cianocobalamina)
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
29/02/2024	-	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/01/2022	0214801/22-3	11362 - ESPECÍFICO - Comprovação de segurança e eficácia	19/02/2024	<p>VP: Para que este medicamento é indicado? Como este medicamento funciona? O que devo saber antes de usar este medicamento? Como devo usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>VPS: Indicações Resultados de eficácia Advertências e precauções Posologia e modo de usar</p>	VP/VPS	<p>(5 + 100 + 100) MG COM REV CT BL AL PVC/PE/PVDC TRANS X 15 (5 + 100 + 100) MG COM REV CT BL AL PVC/PE/PVDC TRANS X 20 (5 + 100 + 100) MG COM REV CT BL AL PVC/PE/PVDC TRANS X 30 (5 + 100 + 100) MG COM REV CT BL AL PVC/PE/PVDC TRANS X 60 (5 + 100 + 100) MG COM REV CT BL AL PVC/PE/PVDC TRANS X 90</p> <p>(100 + 100) MG/ML SOL INJ IM CX CAMA AMP VD AMB X 1 ML + 1000 MCG/ML AMP X 1 ML (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 1000 MCG/ML 3 AMP X 1 ML (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA 3 AMP VD</p>

									AMB X 1 ML + 5000 MCG/ML 3 AMP X 1 ML (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA AMP VD AMB X 1 ML + 5000 MCG/ML AMP X 1 ML
08/02/2024	0154765/24-4	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/05/2022	2676494/22-8	10145 - ESPECÍFICO - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO	20/03/2023	VP: O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: Advertências e precauções	VP/VPS	(1 + 100 + 50) MG COM REV CT BL PVC/PVDC/AL X 20 (1 + 100 + 50) MG COM REV CT BL PVC/PVDC/AL X 30 (1 + 100 + 50) MG COM REV CT BL PVC/PVDC/AL X 60 (1 + 100 + 50) MG COM REV CT BL PVC/PVDC/AL X 100 (1 + 100 + 50) MG COM REV CT BL PVC/PVDC/AL X 90
			05/05/2022	2676485/22-9	10167 - ESPECÍFICO - ALTERAÇÃO MODERADA DO PROCESSO DE PRODUÇÃO	20/03/2023			(5 + 100 + 100) MG COM REV CT BL AL PVC/PE/PVDC TRANS X 15 (5 + 100 + 100) MG COM REV CT BL AL PVC/PE/PVDC TRANS X 20 (5 + 100 + 100) MG COM REV CT BL AL PVC/PE/PVDC TRANS X 30 (5 + 100 + 100) MG COM REV CT BL AL PVC/PE/PVDC TRANS X 60
			05/05/2022	2676521/22-5	10183 - ESPECÍFICO - ALTERAÇÃO DE EQUIPAMENTO COM DIFERENTE DESENHO E PRINCÍPIO DE FUNCIONAMENTO	20/03/2023			(5 + 100 + 100) MG COM REV CT BL AL PVC/PE/PVDC TRANS X 90
			18/04/2022	2448432/22-6	10203 - ESPECÍFICO - ALTERAÇÃO MAIOR DE EXCIPIENTE	20/03/2023			
			05/05/2022	2676525/22-1	10207 - ESPECÍFICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS	20/03/2023			
			05/05/2022	2676542/22-2	1661 - ESPECÍFICO - INCLUSÃO DE NOVO ACONDICIONAMENTO	20/03/2023			
			20/05/2022	3294760/22-1	1886 - ESPECÍFICO - INCLUSÃO DE NOVA	20/03/2023			

					APRESENTAÇÃO COMERCIAL					
15/01/2024	0048831/24-7	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/05/2022	2676494/22-8	10145 - ESPECÍFICO - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO	20/03/2023	Alteração de forma farmacêutica da concentração Citoneurin® 5000	VP/VPS	(1 + 100 + 50) MG COM REV CT BL PVC/PVDC/AL X 20 (1 + 100 + 50) MG COM REV CT BL PVC/PVDC/AL X 30 (1 + 100 + 50) MG COM REV CT BL PVC/PVDC/AL X 60 (1 + 100 + 50) MG COM REV CT BL PVC/PVDC/AL X 100 (1 + 100 + 50) MG COM REV CT BL PVC/PVDC/AL X 90	
			05/05/2022	2676485/22-9	10167 - ESPECÍFICO - ALTERAÇÃO MODERADA DO PROCESSO DE PRODUÇÃO	20/03/2023				
			05/05/2022	2676521/22-5	10183 - ESPECÍFICO - ALTERAÇÃO DE EQUIPAMENTO COM DIFERENTE DESENHO E PRINCÍPIO DE FUNCIONAMENTO	20/03/2023				
			18/04/2022	2448432/22-6	10203 - ESPECÍFICO - ALTERAÇÃO MAIOR DE EXCIPIENTE	20/03/2023				Inclusão da versão inicial de texto de bula da concentração Citoneurin® Control 1000
			05/05/2022	2676525/22-1	10207 - ESPECÍFICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS	20/03/2023				
			05/05/2022	2676542/22-2	1661 - ESPECÍFICO - INCLUSÃO DE NOVO ACONDICIONAMENTO	20/03/2023				
			20/05/2022	3294760/22-1	1886 - ESPECÍFICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL	20/03/2023				
			03/07/2023	0680497/23-4	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA				NA

							Quais os males que este medicamento pode me causar? O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? VPS: Advertências e precauções Posologia e modo de usar Reações adversas Superdose		(100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 1000 MCG/ML 3 AMP X 1 ML (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 5000 MCG/ML 3 AMP X 1 ML (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA AMP VD AMB X 1 ML + 5000 MCG/ML AMP X 1 ML
11/07/2022	4406754/22-9	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Quais os males que este medicamento pode me causar? Dizeres Legais	VP/VPS	(100 + 100) MG/ML SOL INJ IM CX CAMA AMP VD AMB X 1 ML + 1000 MCG/ML AMP X 1 ML (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 1000 MCG/ML 3 AMP X 1 ML (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA AMP VD AMB X 1 ML + 5000 MCG/ML AMP X 1 ML
26/11/2020	4174740/20-2	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Item 9. Reações Adversas	VPS	5000 MCG + 100 MG + 100 MG DRG EST CT BL AL AL X 20 5000 MCG + 100 MG + 100 MG DRG EST CT BL AL AL X 60

									5000 MCG + 100 MG + 100 MG DRG EST CT BL AL AL X 90 (100 + 100) MG/ML SOL INJ IM CX CAMA AMP VD AMB X 1 ML + 1000 MCG/ML AMP X 1 ML (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 1000 MCG/ML 3 AMP X 1 ML (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 5000 MCG/ML 3 AMP X 1 ML (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA AMP VD AMB X 1 ML + 5000 MCG/ML AMP X 1 ML
16/07/2020	2321875/20-4	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Resubmissão de bulas de acordo com Fale Conosco de número 2020235112. Não houve alteração nos itens da bula.	VP/VPS	5000 MCG + 100 MG + 100 MG DRG EST CT BL AL AL X 20 5000 MCG + 100 MG + 100 MG DRG EST CT BL AL AL X 60 5000 MCG + 100 MG + 100 MG DRG EST CT BL AL AL X 90 (100 + 100) MG/ML SOL INJ IM CX CAMA AMP VD AMB X 1 ML + 1000 MCG/ML AMP X 1 ML (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 1000 MCG/ML 3 AMP X 1 ML

									(100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 5000 MCG/ML 3 AMP X 1 ML (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA AMP VD AMB X 1 ML + 5000 MCG/ML AMP X 1 ML
27/02/2020	0594901/20-7	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/08/2019	2039523/19-0	11197 - ESPECÍFICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	25/11/2019	Dizeres legais	VP/VPS	5000 MCG + 100 MG + 100 MG DRG EST CT BL AL AL X 20 5000 MCG + 100 MG + 100 MG DRG EST CT BL AL AL X 60 5000 MCG + 100 MG + 100 MG DRG EST CT BL AL AL X 90 (100 + 100) MG/ML SOL INJ IM CX CAMA AMP VD AMB X 1 ML + 1000 MCG/ML AMP X 1 ML (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 1000 MCG/ML 3 AMP X 1 ML (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 5000 MCG/ML 3 AMP X 1 ML (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA AMP VD AMB X 1 ML + 5000 MCG/ML AMP X 1 ML

23/01/2019	0066165/19-1	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/08/2018	0765362/18-0	1886 - ESPECÍFICO - Inclusão de Nova Apresentação Comercial	21/01/2019	Apresentações	VP/VPS	5000 MCG + 100 MG + 100 MG DRG EST CT BL AL AL X 20 5000 MCG + 100 MG + 100 MG DRG EST CT BL AL AL X 60 5000 MCG + 100 MG + 100 MG DRG EST CT BL AL AL X 90
12/03/2018	0229758/18-2	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/06/2016	1951779/16-3	1662 - ESPECÍFICO - Inclusão de Indicação Terapêutica	02/01/2018	Inclusão de informações sobre nova indicação nos itens: PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	5000 MCG + 100 MG + 100 MG DRG EST CT BL AL AL X 20 5000 MCG + 100 MG + 100 MG DRG EST CT BL AL AL X 60 (100 + 100) MG/ML SOL INJ IM CX CAMA AMP VD AMB X 1 ML + 1000 MCG/ML AMP X 1 ML (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 1000 MCG/ML 3 AMP X 1 ML (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 5000 MCG/ML 3 AMP X 1 ML (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA AMP VD AMB X 1 ML + 5000 MCG/ML AMP X 1 ML
13/09/2017	1961189/17-7	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão de informações de segurança nos itens: O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	5000 MCG + 100 MG + 100 MG DRG EST CT BL AL AL X 20 5000 MCG + 100 MG + 100 MG DRG EST CT BL AL AL X 60 (100 + 100) MG/ML SOL INJ IM CX

							O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS REAÇÕES ADVERSAS SUPERDOSE		CAMA AMP VD AMB X 1 ML + 1000 MCG/ML AMP X 1 ML (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 1000 MCG/ML 3 AMP X 1 ML (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 5000 MCG/ML 3 AMP X 1 ML (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA AMP VD AMB X 1 ML + 5000 MCG/ML AMP X 1 ML
07/12/2016	2570719/16-1	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres legais (Farmacêutico Responsável) e atualização do logo da empresa	VP/VPS	5000 MCG + 100 MG + 100 MG DRG EST CT BL AL AL X 20 5000 MCG + 100 MG + 100 MG DRG EST CT BL AL AL X 60
05/10/2016	2358008/16-9	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres legais (Farmacêutico Responsável e logo)	VP/VPS	(100 + 100) MG/ML SOL INJ IM CX CAMA AMP VD AMB X 1 ML + 1000 MCG/ML AMP X 1 ML (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 1000 MCG/ML 3 AMP X 1 ML (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 5000 MCG/ML 3 AMP X 1 ML

									(100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA AMP VD AMB X 1 ML + 5000 MCG/ML AMP X 1 ML
24/09/2015	0851901/15-3	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/04/2015	0351911/15-2	1886 -ESPECÍFICO - Inclusão de Nova Apresentação Comercial 10141 - ESPECÍFICO - Inclusão de local de embalagem	11/05/2015	Apresentações Dizeres legais	VP/VPS	5000 MCG + 100 MG + 100 MG DRG EST CT BL AL AL X 20 5000 MCG + 100 MG + 100 MG DRG EST CT BL AL AL X 60
05/02/2015	0109569/15-2	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Apresentações Inclusão de apresentação já registrada	VP/VPS	(100 + 100) MG/ML SOL INJ IM CX CAMA AMP VD AMB X 1 ML + 1000 MCG/ML AMP X 1 ML (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 1000 MCG/ML 3 AMP X 1 ML (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 5000 MCG/ML 3 AMP X 1 ML (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA AMP VD AMB X 1 ML + 5000 MCG/ML AMP X 1 ML

21/08/2014	0691185/14-4	10454 - ESPECÍFICO - 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 DRG EST CT BL AL PVDC AMB X 20 (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 1000 MCG/ML 3 AMP X 1 ML (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 5000 MCG/ML 3 AMP X 1 ML
04/02/2014	0084933/14-2	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Apresentações Retirada de apresentação não comercializada da solução injetável Dizeres legais Farmacêutico responsável	VP/VPS	5000 MCG + 100 MG + 100 MG DRG EST CT BL AL PVDC AMB X 20 (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 1000 MCG/ML 3 AMP X 1 ML (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 5000 MCG/ML 3 AMP X 1 ML
11/06/2013	0462087/13-9	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Não se aplica (versão inicial)	VP/VPS	5000 MCG + 100 MG + 100 MG DRG EST CT BL AL PVDC AMB X 20 (100 + 100) MG/ML SOL INJ IM CX CAMA AMP VD AMB X 1 ML + 1000 MCG/ML AMP X 1 ML (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 1000 MCG/ML 3 AMP X 1 ML

									(100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 5000 MCG/ML 3 AMP X 1 ML (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA AMP VD AMB X 1 ML + 5000 MCG/ML AMP X 1 ML
			13/07/2010	596578/10-1	10273 - ESPECÍFICO - Alteração de Texto de Bula (que não possui Bula Padrão) - adequação à RDC 47/2009	30/09/2010 (Ofício nº 1334/COPRE/ GTFAR/GGMED/ ANVISA)	Não se aplica (versão inicial)	VP/VPS	5000 MCG + 100 MG + 100 MG DRG EST CT BL AL PVDC AMB X 20 (100 + 100) MG/ML SOL INJ IM CX CAMA AMP VD AMB X 1 ML + 1000 MCG/ML AMP X 1 ML (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 1000 MCG/ML 3 AMP X 1 ML (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA 3 AMP VD AMB X 1 ML + 5000 MCG/ML 3 AMP X 1 ML (100 + 100)MG/ML SOL INJ IM CX CAMA AMP VD AMB X 1 ML + 5000 MCG/ML AMP X 1 ML