

Silimalon 140

(silimarina + racemetionina)

Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda.

Comprimidos Revestidos

140 mg + 100mg

Bula do Profissional de Saúde

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SILIMALON® 140

silimarina + racemetionina

Comprimidos revestidos contendo 140 mg de silimarina e 100 mg de racemetionina.

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 20, 30 e 60 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

Extrato de seco de <i>Silybum marianum</i> (L. Gaertn.).....	215,384 mg ⁽¹⁾
racemetionina	100 mg
Excipientes ⁽²⁾ q.s.p.....	1 comprimido

⁽¹⁾ Equivalente a 140 mg de silimarina.

⁽²⁾ Excipientes: celulose microcristalina, amido, crospovidona, povidona, laurilsulfato de sódio, dióxido de silício, aroma da baunilha, estearato de magnésio e opadry laranja (hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, vanilina e corante FD&C yellow #6).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Silimalon® 140 está indicado para prevenção e tratamento das agressões tóxicas, metabólicas e infecciosas ao hepatócito. Também está indicado, nas situações que provocam sobrecarga da função hepática, tais como dietas ricas em gordura, ingestão de álcool e medicamentos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Silimarina

De acordo com a monografia de plantas medicinais da Organização Mundial da Saúde, o extrato de *Silybum marianum* (L.) Gaertn (silimarina) está aprovado para o tratamento de vários distúrbios hepáticos.

Uma análise da eficácia da silimarina, realizada por Wellington & Jarvis (2001), em distúrbios hepáticos, baseada em uma revisão da literatura médica publicada, de estudos bem controlados e com uma apropriada metodologia estatística, no período de 1966 a 2001, encontrou os seguintes resultados ¹:

Cirrose hepática:

O efeito da silimarina sobre a sobrevivência de pacientes com cirrose hepática foi examinado em três estudos duplo-cegos randomizados. Nenhum deles demonstrou um efeito benéfico estatisticamente significativo sobre a mortalidade dos pacientes. Todavia, a subanálise em um dos estudos - um ensaio clínico duplo cego randomizado envolvendo 170 pacientes com cirrose hepática de origem alcoólica (n=91) ou não alcoólica (n=79) - demonstrou que o tratamento por tempo prolongado com silimarina 420 mg/dia (divididos em três doses) aumentou significativamente a taxa de sobrevivência de quatro anos dos pacientes em comparação com placebo (p=0,036). Dos pacientes tratados com silimarina (n=87) e placebo (n=83), foram detectados caso de cirrose ativa (n=91) e cirrose com hepatite alcoólica (n=28). Além disso, entre os pacientes com cirrose alcoólica, foi registrada morte em 22% paciente (10 de 46) no grupo silimarina em comparação com 42% (19 de 45) no grupo controle (p = 0,01).

Em um ensaio randomizado, duplo-cego, investigando a capacidade da silimarina de normalizar os parâmetros de função hepática em pacientes com doença hepática, os resultados do tratamento com silimarina foram significativamente melhores do que com o placebo. Trinta e seis pacientes foram randomizados para receber silimarina. Alguns pacientes (n=17) receberam 140 mg três vezes ao dia (420 mg/dia), ou placebo (n=19) por 6 meses. Durante o curso do tratamento com silimarina, os níveis séricos médios de bilirrubina dos pacientes normalizaram e os de AST, ALT e gama-glutamil transferase (GGT) diminuíram significativamente em comparação com os valores basais.

Da mesma forma, em um estudo randomizado duplo-cego, envolvendo 97 pacientes consecutivos com doença hepática induzida por álcool, a silimarina 420 mg/dia (n=47) melhorou significativamente os níveis séricos de transaminases (AST e ALT) em comparação com o placebo (n=50).¹

Intoxicação por substâncias venenosas e medicamentos:

A silimarina, 420 mg/dia por 30 dias, melhorou significativamente a contagem de plaquetas ($p < 0,05$), níveis séricos de transaminases (AST e ALT) ($p < 0,01$) e GGT ($p < 0,05$) em uma amostra de 49 pacientes com distúrbios hematológicos provocados por exposição a níveis tóxicos de tolueno e xileno. Os pacientes foram divididos em grupos: tratamento (n=30) e não tratamento (n=19), com base no sexo, estado físico e hábitos de vida. Foram excluídos do estudo pacientes alcoólicos.¹

Outros estudos clínicos

Um estudo randomizado, para avaliar a eficácia da silimarina na esteato-hepatite não alcoólica (NASH), foi conduzido Solhi et al (2014), em 64 pacientes portadores da condição, divididos randomicamente em grupos bem pareados (em termos de idades, IMC e peso corporal) em silimarina (S) (n = 33) e controle (C) (n = 31). Os critérios de inclusão incluíram: ultrassonografia anormal e elevação persistente nos níveis de transaminases (AST e ALT > 1,2 vezes o limite superior da normalidade) nos últimos seis meses. Os pacientes de ambos os grupos foram orientados a consumir uma dieta com baixo teor de gordura e carboidratos e a praticar esportes regularmente para perder até 4 kg. Os pacientes do grupo S (n = 33) receberam 210 mg/dia de silimarina por via oral por 8 semanas e os do grupo C (n = 31) receberam placebo.

Após 8 semanas eles foram reavaliados e os seus níveis séricos de AST e ALT novamente medidos. No grupo sob tratamento com a silimarina (210 mg/dia) houve uma queda notável nos níveis séricos das enzimas hepáticas.⁴

Racemtionina (DL-metionina)

Em estudo clínico, randomizado, placebo-controlado, pacientes com diagnósticos confirmados, por exames clínico, hematológicos / bioquímicos e histológico, de cirrose hepática (n = 10), hepatite aguda não-viral (n= 9), hepatite crônica (n = 5) e esteatose hepática (n = 4) foram divididos em grupos tratamento (n=17) e controle (n=11) e fizeram uso de 2 comprimidos, três vezes ao dia, de Silimalon (totalizando 420 mg de silimarina e 600 mg de metionina) ou placebo, respectivamente, por 180 dias. As reavaliações clínicas e laboratoriais, incluindo dosagens das bilirrubinas (total, direta e indireta), fosfatase alcalina, albumina, protrombina, pseudocolinesterase, gama-glutamyltranspeptidase, transaminases, proteínas totais e eletroforese do soro, foram repetidas a intervalos de 30 dias, durante todo o período do estudo. Ao término do estudo, foi repetida a avaliação histológica. Foi observada melhora significativa, clínica, laboratorial e histológica, do grupo tratado, notadamente nos casos de cirrose hepática e hepatite aguda. Não foram observados eventos adversos, com o uso de Silimalon (silimarina e racemtionina).¹⁶

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Silimalon® 140 é uma associação de silimarina e a racemtionina.

A silimarina, uma mistura de isômeros flavonolignanos, extraída de sementes do fruto seco do cardo mariano (*Silybum marianum*, L. Gaertn.), Família *Asteraceae*, tem sido usada por séculos como medicamento natural para tratamento de doenças do fígado e vias biliares. Atualmente ela é um dos medicamentos de origem vegetal, com mecanismo de ação conhecido, mais investigados para tratamento de doenças hepáticas.¹⁰

O principal componente da silimarina, e também o mais ativo, é a silibinina (uma mistura de 50% de silibina A e 50% de silibina B), representando cerca de 60-70% dos componentes, seguida da silicristina (20%) e da silidianina (10%).¹¹ Os demais componentes são: a isosilibina A, isosilibina B, isosilicristina e taxifolina. O amplo espectro de ação da silimarina envolve efeitos antioxidantes, antifibróticos, anti-inflamatórios, imunomoduladores, regenerador hepático, inibidor de peroxidação lipídica e sequestrador de radical livre. A atividade antifibrótica da silimarina ocorre através da indução de apoptose de células estreladas hepáticas ou por indução de degradação dos depósitos de colágeno.^{12,13}

A metionina é um aminoácido essencial sulfurado, que contém um grupo metil ligado ao enxofre. É fundamental ao crescimento e desenvolvimento normais dos seres humanos, de outros mamíferos e espécies aviárias. Este papel importante decorre de sua participação, ou a de seus derivados, em vários processos biológicos. Além de ser um substrato para síntese de proteínas, é um intermediário em numerosas reações de transmetilação, dependentes de S-adenosilmetionina (formada a partir da reação da metionina com a adenosina trifosfato, catalisada pela metionina adenosiltransferase), que funciona como

o principal doador *in vivo* do grupo metil, inclusive de grupos metil para intermediários do DNA e RNA. Também é necessária para a síntese de cisteína.^{14, 15}

Farmacodinâmica

A silimarina, devido a sua natureza fenólica, tem ação antioxidante, reagindo com diversos radicais livres, inclusive aqueles derivados do oxigênio e da hidroxila. Apresenta atividade inibitória sobre várias enzimas, como peroxidases, lipoxigenases e prostaglandina-sintetases, reduzindo a lipoperoxidação e a propagação do processo oxidativo. Promove aumentos da glutatona hepática total e do percentual de glutatona reduzida e a expressão da enzima superóxido dismutase. É capaz de estimular a RNA-polimerase I e a síntese do RNAr, aumentando a velocidade de formação do ribossomo e, consequentemente, da síntese proteica, o que favorece, também, a síntese e replicação do DNA. Tais ações são de suma importância para a regeneração celular.

A silimarina estimula a atividade da colina-P citidiltransferase e a síntese da fosfatidilcolina e inibe a síntese da lecitina a partir do catabolismo da colina, protegendo os fosfolípidios e preservando a estabilidade das membranas celulares e microsossomais hepáticas.

Reduz a produção de lipídios totais e, provavelmente, ative a β -oxidação de ácidos graxos, reduzindo a síntese de triglicérides. Reduz também os níveis séricos das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e a biossíntese do colesterol, possivelmente por inibição da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A-redutase. Com o uso da silimarina também foi observada uma redução da concentração do colesterol biliar.

A silimarina auxilia na redução da fibrogênese, por inibição da proliferação de células hepáticas estreladas, e na redução da síntese do colágeno tipo I. Inibe, de maneira dose-dependente, a síntese de leucotrienos (LT), notadamente o LTB₄, por inibição da via da 5-lipoxigenase, e também, a liberação de histamina dos mastócitos, mediada neutrófilo, auxiliando na redução dos processos inflamatórios.

A silimarina pode ser útil na intoxicação pelo paracetamol, por suas ações antioxidantes e no aumento da síntese da glutatona. É efetiva na prevenção da hepatotoxicidade causada pelo cogumelo *Amanita phalloides*, provavelmente por bloqueio dos receptores dos peptídeos deste fungo na superfície das membranas celular e nuclear do hepatócito.^{1,10}

A metionina apresenta ação antioxidante, provavelmente através da interação de seu grupo metil (ligado ao enxofre) com os radicais livres. Ela também age a nível ribossomal para iniciar a translação proteica do RNA mensageiro.

A metionina exerce ação lipotrópica, mobilizando os ácidos graxos e prevenindo a deposição destes nos hepatócitos, provavelmente através da adenosil metionina (SAMe) nas reações de transmetilação e transulfuração, no aumento da glutatona e na regulação da permeabilidade da membrana celular.

A SAMe reduz a produção do acetaldeído proveniente do metabolismo do álcool; previne a deposição de gordura nos hepatócitos e restabelece os níveis da glutatona, que, através de sua ação antioxidante, atua como agente antiesteatose.

A SAMe atua na transmetilação da fosfatidiletanolamina na formação da fosfatidilcolina, o principal fosfolípido da membrana celular e vital para a manutenção da estabilidade desta.

A SAMe promove, também, a sulfatação dos ácidos biliares, reduzindo a possibilidade de colestase.¹⁴

Referências

1. Wellington K, Jarvis B. Silymarin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. *BioDrugs*. 2001;15(7):465-489 ADIS DRUG EVALUATION.
2. Velussi M, Cernigoi AM, De Monte A, Dapas F, Caffau C, Zilli M. Longterm (12 months) treatment with an antioxidant Drug (silymarin) is effective on hyperinsulinemia, exogenous insulin need and malondialdehyde levels in cirrhotic diabetic patients. *J Hepatol*. 1997 Apr;26(4):871-879.
3. Coral G, de Mattos AA, de Mattos AZ, dos Santos DE. [Steatosis and non-alcoholic steatohepatitis in patients with chronic hepatitis due to hepatitis C virus infection]. *Arq Gastroenterol*. 2006 Oct-Dec;43(4):265-8.
4. Solhi H, Ghahremani R, Kazemifar AM, Hoseini Yazdani Z. Silymarin in treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a randomized clinical trial. *Caspian J Intern Med* 2014; 5(1): 9-12.
5. Mclean AEM and Day PA. The effect of diet on the toxicity of paracetamol and the safety of paracetamol-methionine mixtures. *Biochemical Pharmacology*, 1975 January 1; 24: 37-42.
6. Onaolapo OJ, Adekola MA, Azeez TO, Salamib K, Onaolapo AY. L-methionine and silymarin: A comparison of prophylactic protective capabilities in acetaminophen-induced injuries of the liver, kidney and cerebral cortex. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017;85: 323–333.

7. Crome P, Vale JA, Volans GN, et al. Oral methionine in the treatment of severe paracetamol (acetaminophen) overdose. *Lancet* 1976; 2: 829-30.
8. Vale JA, Meredith TJ, Goulding R. Treatment of acetaminophen poisoning. The use of oral methionine. *Arch Intern Med*, 1981; 141: 394-6.
9. Hamlyn AN, Lesna M, Record CO, et al. Methionine and cysteamine in paracetamol (acetaminophen) overdose, prospective controlled trial of early therapy. *J Int Med Res* 1981; 9: 226-31.
10. Flora K, Hahn M, Rosen H, Benner K. **Milk thistle** (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1998 Feb;93(2):139-43. Review
11. Pietrangelo A, Borella F, Casalgrandi G, Montosi G, Ceccarelli D, Gallesi D, et al. Antioxidant activity of silybin in vivo during long-term iron overload in rats. *Gastroenterology*, 1995;109: 1941-1949.
12. Abenavoli L, Capasso R, Milic N et al. Milk thistle in liver diseases: past, present, future. *Phyther. Res.* 2010;24(10): 1423–1432.
13. Saller R, Meier R, Brignoli R. The use of silymarin in the treatment of liver diseases. *Drugs*, 2001;61(14), 2035–2063.
14. Finkelstein, JD. Methionine metabolism in mammals. *J. Nutr. Biochem.* 1990 May;1:228-237.
15. Ball RO, Courtney-Martin G and Pencharz PB. The In Vivo Sparing of Methionine by Cysteine in Sulfur Amino Acid Requirements in Animal Models and Adult Humans. *J Nutr.* 2006 Jun;136(6 Suppl):1682S-1693S.
16. Moraes, J.B. e Nascimento, R.V. – Ensaio clínico experimental utilizando a associação de silimarina e metionina no tratamento de pacientes portadores de hepatopatias difusas. *Ambito Hospitalar*; 11: 57-63, 1995.

Farmacocinética

Os estudos farmacocinéticos da silimarina foram feitos principalmente em relação à silibina (silibina A+ silibina B), o principal componente da silimarina.

Administrada por via oral, cerca de 20-50% da silimarina é rapidamente absorvida ao nível do intestino, sendo 80% da dose excretada na bile, enquanto cerca de 10% entra na circulação entero-hepática. Estudos experimentais com silibina marcada demonstraram a presença desta na circulação, fígado, pulmões, estômago e pâncreas, meia hora, aproximadamente, após a administração, e, nos demais tecidos, após uma hora. Picos de concentração plasmática são atingidos após 2 h e a T_{1/2} de eliminação é 6 h. De 3 a 8% de um dose oral são excretados na urina; 20-40% são recuperados da bile como conjugados glucuronídeos e sulfatos. Os níveis de silibina na bile atingem seu máximo dentro de 2 a 9 h, continuando a excreção biliar por 24 h após uma única dose. A alta concentração biliar de silibina e sua baixa eliminação urinária poderiam ser explicadas por sua circulação entero-hepática, através da qual, após absorção intestinal, conjugação no fígado e excreção na bile, sofreria hidrólise por ação da flora no intestino e daí novamente absorvida. A parte não reabsorvida seria eliminada, in natura, nas fezes.

A metionina é absorvida no intestino delgado. Atinge, por transporte ativo, os enterócitos e, no interior destes, participa, já, de alguns processos metabólicos. A parte não metabolizada é transportada para o fígado pela circulação porta.

No fígado, participa, junto com outros aminoácidos, da síntese proteica ou de outras reações metabólicas, como na formação da SAME, da cisteína, da taurina e de sulfatos. A metionina pode, também, ser metabolizada para a formação da D-glicose e do glicogênio.

A metionina não metabolizada no fígado é transportada para vários outros tecidos nos quais participará de reações similares as que ocorrem no fígado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Silimalon[®] 140 é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula ou a outras espécies da Família *Asteraceae*.

Renais crônicos: A sobrecarga de racemetionina pode levar a alterações no metabolismo do nitrogênio. Portanto, este medicamento é contraindicado para pacientes portadores de insuficiência renal crônica.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes portadores de insuficiência renal crônica e portadores de insuficiência hepática grave.

Crianças: Não foram realizados, até o momento, estudos específicos com silimarina e racemetonina em crianças para o estabelecimento da segurança de seu uso neste grupo de indivíduos. Portanto, Silimalon® 140 é contraindicado para crianças.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em função da farmacodinâmica da metionina, em tratamentos prolongados ou com posologias muito superiores às recomendadas, Silimalon® 140 deve ser administrado com cautela, considerando o risco/benefício, a pacientes com:

- (1) acidose metabólica, pois a metionina pode exacerbar a acidose metabólica;
- (2) hiper-homocisteinemia, pois doses de metionina que excedam 1g/dia podem causar aumento da homocisteína sérica;
- (3) história de insuficiência hepática e com grave insuficiência hepática, pois a metionina, para outros usos que não sejam de emergência, pode agravar a toxemia hepática;
- (4) dieta lipoproteica rigorosa, pois, nesta situação, a metionina pode promover depleção da glicina.

Uso durante a gravidez e lactação: Embora seja citado na literatura o uso da silimarina por gestantes, não foram realizados estudos específicos em gestantes e lactantes para o estabelecimento da segurança do uso da silimarina nestes grupos de indivíduos. Também não há informação sobre sua excreção no leite materno.

Portanto, Silimalon® 140 só deve ser administrado a gestantes e lactantes em situações nas quais os benefícios superem os riscos e sob supervisão médica

Categoria de Risco na Gravidez: C(os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas).

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

Idosos: Não há advertências ou recomendações especiais, sobre o uso do produto por pacientes idosos.

Insuficiência hepática severa: A sobrecarga de metionina pode promover alterações no metabolismo do nitrogênio. Portanto, Silimalon® 140 deve ser administrado com cautela e consideração do risco/benefício, a pacientes apresentando insuficiência hepática severa.

Alteração na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas: Silimalon® 140 não afeta a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Foi demonstrado que a silimarina pode inibir algumas enzimas do citocromo P450 (CYP), em camundongos, e algumas enzimas CYP de microsossomos hepáticos humanos, *in vitro*.

Portanto, deve ser considerada a possibilidade de interação da silimarina com drogas metabolizadas pelas CYP3A4 e CYP2C9.

A metionina e a silimarina podem reduzir o efeito da levodopa, principalmente em doses altas. A metionina pode, também, alterar o efeito de outros medicamentos, como a losartana potássica, varfarina sódica, fenitoína e celecoxibe. Se o paciente estiver tomando um desses medicamentos talvez haja necessidade de ajustar a doses deles.

A metionina pode diminuir o pH urinário e também levar a um resultado falso-positivo na pesquisa de acetonúria.

A farmacocinética da silimarina ou da metionina não se modifica na presença de alimentos. Até o momento, não foram descritos casos de interação com alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Silimalon® 140 deve ser guardado na sua embalagem original, temperatura entre 15° e 30°C, protegido da umidade e luz solar direta. Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de 24 (vinte e quatro) meses, a partir da data de fabricação.

Número do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide embalagem.

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

Características físicas e organolépticas

Silimalon[®] 140 é um comprimido revestido oblongo, de cor laranja e com odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

Os comprimidos de Silimalon[®] 140 devem ser ingeridos com um pouco de água ou outro líquido na dose e horários recomendados pelo médico. O intervalo entre as duas doses diárias deve ser de 8-12 horas.

Posologia:

A dose de Silimalon[®] 140 deve ser ajustada individualmente. As doses aqui recomendadas servem como uma orientação inicial, mas poderão ser modificadas pelo médico, de acordo com a necessidade do paciente.

Adultos:

A dose média recomendada é de 1 a 2 comprimidos duas vezes ao dia, por 30 dias. A dose máxima diária não deve exceder a 6 comprimidos.

Crianças:

Este medicamento é contraindicado para crianças.

Idosos

Não há advertências ou recomendações especiais, sobre o uso do produto por pessoas idosas.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

De modo geral, Silimalon[®] 140 é bem tolerado e os eventos adversos observados com o uso da silimarina e da racemtionina foram, quase sempre, raros, não graves e desapareceram com a suspensão do tratamento.

Os eventos descritos, por ordem de frequência, foram:

- Reação comum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): náuseas, vômitos e diarreia.
- Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): cefaleia, dispepsia / sensação de plenitude gástrica, cólica abdominal e reações cutâneas de hipersensibilidade (eritema / urticária e prurido).
- Reação rara ($> 1/10.000$ e < 1.000): vertigem e alteração dos níveis pressóricos (hipotensão ou hipertensão).
- Reação muito rara ($< 1/10.000$): anafilaxia.

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

10. SUPERDOSE

Até o momento, não existem relatos de casos de uso de uma quantidade maior deste medicamento do que a indicada. Entretanto, na eventualidade de uma superdose, o paciente poderá apresentar náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, irritabilidade ou sonolência.

Até a obtenção de socorro médico, as seguintes medidas de urgência devem ser tomadas: não provocar vômito, lavar e enxaguar a boca do paciente para retirar qualquer resto de vômito e administrar 5 ml por kg de peso corporal (até 200 ml) de água para diluição do que já foi engolido.

Se o paciente ainda estiver vomitando, ponha-o sentado, com o tronco e a cabeça inclinados para frente ou, se ele não estiver totalmente consciente, coloque-o deitado de lado (lado

esquerdo), com a cabeça mais baixa que o resto do corpo, se possível, para manter a via aérea aberta e prevenir aspiração do vômito para o pulmão. Mantenha-o quieto.

O tratamento básico consiste em manter uma via aérea patente (orofaríngea ou nasofaríngea), se necessário.

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

III. DIZERES LEGAIS

Nº de Registro M.S. 1.5651.0077

Farmacêutica Responsável: Roberta Lopes Nazareth

CRF-RJ no 12.133

Fabricado por:

Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda

Rua Jaime Perdigão, 431/445

Ilha do Governador – Rio de Janeiro – RJ

CEP: 21920-240

CNPJ: 05.254.971/0008-58

Indústria Brasileira

Registrado por:

Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda

Av. das Américas nº 3434 – BL07 - salas 502 e 503

Barra da Tijuca – Rio de Janeiro – RJ

CEP: 22.640-102

CNPJ: 05.254.971/0001-81

Serviço de Atendimento ao Cliente

☎ 0800 282 99 11

www.zydusbrasil.com

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 19/08/2019.



Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/Notificação que Altera Bula			Dados das Alterações de Bulas		
Data do Expediente	No. Expediente	Assunto	Data do Expediente	No. Expediente	Assunto	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/08/2021	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	VP/VPS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	140 MG + 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 140 MG + 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 140 MG + 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 60
13/09/2021	3621258213	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	VP/VPS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	140 MG + 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 140 MG + 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 140 MG + 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 60
14/04/2021	1430535216	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	VPS REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	140 MG + 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 140 MG + 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 140 MG + 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 60
05/11/2020	3877333203	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	APRESENTAÇÕES	VP/VPS	140 MG + 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 140 MG + 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 140 MG + 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 60
16/10/2019	2513755/19-7	Inclusão Inicial de Texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	140 MG + 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 140 MG + 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30