

TARGIFOR C®
(aspartato de arginina +
ácido ascórbico)

Opella Healthcare Brazil Ltda.

Comprimido revestido

500mg + 500mg

TARGIFOR® C

aspartato de arginina 500mg + ácido ascórbico 500mg

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos 500mg + 500mg: embalagem com 30 e 60.

USO ORAL. USO ADULTO.**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém 500mg de aspartato de arginina equivalente a 283,4mg de arginina base + 500mg de ácido ascórbico (vitamina C).

Excipientes: carbonato de cálcio, povidona, croscarmelose sódica, talco, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, dióxido de titânio e corante vermelho FDC 40 laca de alumínio.

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento da astenia (fadiga e cansaço).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudo clínico randomizado, controlado, de grupos paralelos, os efeitos da administração oral da arginina (3 g/dia) associada ao ácido ascórbico (vitamina C) (1g/dia) foram avaliados em 20 pacientes do sexo masculino, com idade entre 17 e 19 anos, durante um programa de exercícios com carga, submetidos a oito semanas de treinamentos com pesos (três vezes por semana), divididos aleatoriamente em dois grupos: Um grupo recebeu 3 gramas de L-arginina mais vitamina C 1g e o outro grupo recebeu vitamina C 1g. Ao final das oito semanas, o grupo arginina mais vitamina C apresentou valores de peso corporal e massa magra significativamente maior e percentual de gordura corporal significativamente menor, além de força nos membros inferiores significativamente maior. O grupo vitamina C não apresentou diferença significativa no mesmo período (Angeli et al, 2007).

Em estudo clínico duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, a eficácia do aspartato de arginina 3g/d, via oral, por 10 semanas para o tratamento de fadiga e astenia foi avaliada em voluntários saudáveis submetidos à condição de estresse. Foram utilizados testes psicométricos e foram dosados os níveis salivares de cortisol e testosterona. Cento e vinte estudantes de medicina (idade de 20 a 27 anos) foram incluídos. As avaliações foram feitas durante seis sessões da manhã, cada uma a cada duas semanas, durante 10 semanas. Os resultados indicam que aspartato de arginina foi eficaz quando comparado ao placebo em melhorar os sentimentos subjetivos de fadiga, no final do estudo, como revelado em auto-avaliações com “Roma Burnout Inventory” (escala de exaustão física), “Wessely Modificado Fatigue Questionnaire” e “Beck Depression Inventory”. Não foram observados efeitos sobre os níveis de ansiedade. Uma redução significativa de cortisol salivar matinal foi observada nas voluntárias femininas ao final do estudo. Este efeito foi também presente nos homens sem atingir o nível estatisticamente significativo. Além disso, um aumento significativo do índice T/C, considerado como um marcador de saldo positivo anabólico/catabólico e que podem melhorar a função muscular foi encontrado (Dell'Erba et al, 2000).

Em estudo clínico de grupos paralelos, 14 pacientes do sexo masculino, em sua maioria portadores de doenças infectocontagiosas (hepatite, varicela e tétano) em período de convalescença, foram tratados com aspartato de arginina (3g/dia, divididas em duas tomadas) ou um complexo multivitamínico para melhora dos sintomas de fadiga. Como parâmetro de avaliação clínica da fadiga considerou-se os seguintes índices: sensação de cansaço, apresentação na entrevista, capacidade para o trabalho, apetite, potência sexual, sono e memória de fixação. Nenhum evento adverso relacionado ao uso do aspartato de arginina foi observado. Resultados indicam eficácia do aspartato de arginina no tratamento da astenia, em suas várias manifestações (Lima et al, 1977).

A administração de arginina na dose de 1,6g por dia durante 90 dias em 16 idosos com demência senil levou à diminuição de peroxidação lipídica, resultando em melhora da função cognitiva. Embora o mecanismo fisiológico para esse resultado não seja esclarecido, os autores sugerem aumento da concentração de óxido nítrico como neurotransmissor, ou aumento do fluxo sanguíneo cerebral, ou ainda, redução do estresse oxidativo no sistema nervoso central. Nenhum evento adverso foi registrado (Ohtsuka et al, 2000).

O efeito da ingestão de 3 gramas de arginina ao dia no processo fisiológico da fadiga muscular foi avaliado em 12 voluntários saudáveis, através do controle de exercícios musculares (extensão do joelho) por meio de aparelho apropriado. Os resultados demonstraram melhora estatisticamente significativa no movimento de extensão do joelho, em seus valores médios de uma escala de índices de fadiga. Ou seja, houve melhora da capacidade de resistência muscular a fadiga (Santos et al, 2002).

Foi avaliado o efeito da vitamina C oral em idosos de longa permanência internados conhecido por ter baixos níveis de vitamina C no plasma e leucócitos. A dose de 1g de vitamina C, administrada diariamente durante 28

dias, mostrou-se associada à pequena, mas significativa, melhora clínica e ganho de peso quando comparado com a terapia placebo (Schorah et al, 1979).

Dados de literatura relatam o uso clínico e experimental da arginina como agente terapêutico. Isto se deve ao fato de o aminoácido L-arginina ser utilizado como substrato pela enzima óxido nítrico sintase, a qual catalisa a produção de óxido nítrico nas células (Palmer et al, 1988; Moncada & Higgs, 1993).

A suplementação oral prolongada com arginina induz um aumento na atividade de óxido nítrico o qual é produzido pela conversão de L-arginina em L-citrulina, além de ser um importante mediador do tônus muscular (Giugliano et al, 1997; Clarkson et al, 1996; Hambrecht et al, 2000; Luiking et al, 1998).

Evidências atuais sugerem que o óxido nítrico atua, conjuntamente com alguns outros fatores locais, na regulação do fluxo sanguíneo muscular tanto no repouso como durante os exercícios físicos. É contestável se a contração muscular resulta em um aumento da produção de óxido nítrico, induzindo a dilatação vascular das arteríolas que suprem os músculos (Roberts et al, 1999; Hicner et al, 1997; Gavin et al, 2000).

Um estudo para avaliar os efeitos da administração oral de arginina no processo fisiológico da fadiga muscular foi realizado e concluiu-se que houve aumento da resistência à fadiga em indivíduos sob tratamento com arginina administrada por via oral (Santos et al, 2002).

A existência da via arginina-óxido nítrico no sistema nervoso central é conhecida. A elevação nas concentrações de GMP cíclico causado por estimulação de um tipo específico de receptor de glutamato é aumentada na presença de L-arginina e bloqueada por inibidores da óxido nítrico sintase, confirmando que o óxido nítrico é realmente o mecanismo de transdução da ativação neuronal induzida por glutamato por este receptor (Moncada & Higgs, 1993; Garthwaite, 1991; Bohme et al, 1991). A óxido nítrico sintase foi detectada em quantidades variadas em todas as áreas do cérebro humano e animal (Moncada & Higgs, 1993; Forstermann et al, 1990; Brecht et al, 1990; Springall et al, 1992).

Existem evidências que o óxido nítrico atua na formação da memória (Moncada & Higgs, 1993; Bohme et al, 1991; Schuman & Madison, 1991). “In vitro”, após a estimulação de receptor específico, o óxido nítrico é liberado de uma fonte pós-sináptica para agir pré-sinápticamente em um ou mais neurônios em qualquer direção. Isto resulta em elevação adicional na liberação de glutamato e, como consequência, para o aumento estável na transmissão sináptica, em fenômeno conhecido como potencialização de longa duração, que se acredita estar associado à formação da memória (Moncada & Higgs, 1993; Collingridge et al, 1983). Experimentos em animais também sugerem que o óxido nítrico está envolvido na memória, pois quando existe inibição da síntese de óxido nítrico “in vivo” ocorre prejuízo da aprendizagem (Moncada & Higgs, 1993).

O ácido ascórbico (vitamina C) tem papel coadjuvante dos efeitos do aspartato de arginina, uma vez que o ascorbato inativa os radicais superóxido (O_2^-) e previne a peroxidação lipídica da membrana plasmática, que, de outra forma, iria diminuir os níveis de óxido nítrico tanto por reação direta do O_2^- com o óxido nítrico quanto por interrupção da síntese de óxido nítrico (Carr et al, 2000).

Referências Bibliográficas

1. Angeli G et al. Investigação dos efeitos da suplementação oral de arginina no aumento de força e massa muscular. *Rev Bras Med Esporte* 2007;13(2):129-132
2. Bohme GA, Bon C, Stutzmann J-M, Doble A, Blanchard J-C. Possible involvement of nitric oxide in long-term potentiation. *Eur J Pharmacol* 199 (1991), 379-381.
3. Brecht DS, Hwang PM, Snyder SH. Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. *Nature* 347 (1990), 768-770.
4. Carr AC, Zhu B-Z, Frei B. Potential Antiatherogenic Mechanisms of Ascorbate (Vitamin C) and alpha-tocopherol (Vitamin E). *Circulation Research*. 87 (2000), 349-354.
5. Clarkson P, Adams MR, Powe AJ, Donald AE, Mc Credie R, Robinson J, Mc Carthy SN, Keeck A, Celermajer DS, Deanfield JE. Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilation in hypercholesterolemic young adults. *J. Clin. Invest.* 97 (1996), 1989-1994.
6. Collingridge GL, Kehl SJ, McLennan H. Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. *J Physiol (Lond)* 334 (1983), 33-46.
7. Dell'Erba G, Catania D, Imperatore A, Sancesareo G. Efficacia clinica dell'aspartato di arginina nel trattamento dello stato di fatica in studenti universitari nel periodo precedente gli esami della sessione estiva: studio in doppio cieco. *Minerva Psichiatrica* 2000;41 (1): 47-58.
8. Forstermann U, Gorsky LD, Pollack JS, Schmidt HH, Heller M, Murad F. Regional distribution of EDRF/NO-synthesizing enzyme(s) in rat brain. *Biochem Biophys Res Commun* 168 (1990), 727-732.
9. Garthwaite J. Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system. *Trends Neurosci* 14 (1991), 60-67.
10. Gavin TP, Spector DA, Wagner H, Breen EC, Wagner PD. Nitric oxide synthase inhibition attenuates the skeletal muscle VEGF mRNA response to exercise. *J. Appl. Physiol.* 88 (2000), 1192-1198.

11. Giugliano DR, Marfella R, Verrazzo G. The vascular effects of L-arginine in humans. The role of endogenous insulin, *J. Clin. Invest.* 99 (1997), 433-438.
12. Hambrecht R, Hilbrich L, Erbs S, Gielen S, Fiehn E, Schoene N, Schuler G. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation, *J. Am. Coll. Cardiol.* 35 (2000), 706-713.
13. Hicner RC, Fisher JS, Ehsani AA, Kohrt WM. Role of nitric oxide in skeletal muscle blood flow at rest during dynamic exercise in humans, *Am. J. Physiol.* 42 (1997), 405-410.
14. Lima M et al. A astenia no decurso das moléstias infectocontagiosas: Emprego do aspartato de arginina no seu tratamento. *Rev Bras Med* 1997;34(10):573-575.
15. Luiking YC, Weusten BL, Portincasa P, Van Der Meer R, Smout AJ, Akkermans LM. Effects of long-term oral L-arginine on esophageal motility and gallbladder dynamics in healthy humans, *Am. J. Physiol.* 274 (1998), 984-991.
16. Moncada S, Higgs EA. The L-arginine nitric oxide pathway, *N. Engl. J. Med.* 329 (1993), 2002-2012.
17. Ohtsuka Y. Effect of oral administration of L-arginine on senile dementia. *The American Journal of Medicine* 108 (2000), 439.
18. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine, *Nature* 333 (1988), 664-666.
19. Roberts CK, Barnard RJ, Jasman A, Balon TW. Acute exercise increases nitric oxide synthase activity in skeletal muscle, *Am. J. Physiol.* 277 (1999), 390-394.
20. Santos RS et al. Study of the effect of oral administration of L-arginine on muscular performance in healthy volunteers: An isokinetic study. *Isokinetics and Exercise Science* 2002;10:153-158.
21. Schorah CJ, Newill A, Scott DL, Morgan DB. Clinical effects of vitamin C in elderly inpatients with low blood-vitamin-C levels. *Lancet.* 1979 Feb 24;1(8113):403-5
22. Schuman EM, Madison DV. A requirement for the intercellular messenger nitric oxide in long-term potentiation. *Science* 254 (1991), 1503-1506.
23. Springall DR, Riveros-Moreno V, Batty L, et al. Immunological detection of nitric oxide synthase(s) in human tissues using heterologous antibodies suggesting different isoforms. *Histochemistry* 98 (1992), 259-266.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

TARGIFOR C reúne o efeito antiastênico do aspartato de arginina, complementado pela vitamina C. O aspartato de arginina (AA) é uma molécula formada por dois aminoácidos: o aspartato e a arginina. A arginina (ARG) é constituinte universal das proteínas, estando em 90% na constituição das protoaminas. Fisiologicamente a ARG aumenta a urogênese, provocando a transformação de amoníaco tóxico em ureia atóxica e diurética (ciclo da ureia). Estimula o ciclo de Krebs fornecendo energia à célula hepática e, sendo precursor metabólico da creatinina, é indispensável ao anabolismo aminado do músculo. A ARG também atua na secreção de hormônios (vasopressina - hormônio antidiurético) e modulação do sistema imunológico. Sabe-se que a deficiência de ARG por si só é capaz de produzir sintomas de astenia, semelhantes à distrofia muscular e diminui a produção de insulina, alterando o metabolismo da glicose e lipídeos no fígado. Entretanto, sua ação mais conhecida é como precursor direto do óxido nítrico (NO), um fator chave de relaxamento vascular proveniente do endotélio, revestimento interno dos vasos sanguíneos do corpo humano. A ARG tem a importante função de estimular a produção de NO e através desse é capaz de exercer efeitos benéficos em nível de sistema muscular, cardiovascular e imunológico e, também, de sistema nervoso central como potente neurotransmissor (inclusive na formação da memória), dentre outros benefícios. É utilizada no tratamento da astenia (fadiga), que atua tanto no plano físico e muscular, quanto no plano psíquico. O ácido ascórbico é indispensável para o perfeito funcionamento das células. Desempenha importante papel no metabolismo celular, participando dos processos de óxido-redução. Possui um papel coadjuvante dos efeitos do aspartato de arginina, uma vez que o ascorbato inativa os radicais superóxido (O_2^-) e previne a peroxidação lipídica da membrana plasmática; que, de outra forma, iria diminuir os níveis de NO tanto por reação direta do O_2^- com o NO quanto por interrupção da síntese de NO. Além disso, o ascorbato reduz os níveis de LDL oxidado os quais podem diminuir a síntese e a atividade biológica do NO.

Propriedades farmacocinéticas

- **Ácido ascórbico**

Uma vez ingerido, a absorção do ácido ascórbico ocorre na parte superior do intestino delgado sendo necessária a existência de sódio para a sua absorção. Calcula-se que as reservas corporais totais de ácido ascórbico cheguem a 3g sendo o ácido ascórbico eliminado totalmente pela urina quando em excesso no organismo.

- **Aspartato de arginina**

A arginina ingerida por via oral é bem absorvida no trato gastrointestinal, produzindo picos plasmáticos aproximadamente 90 minutos após o consumo. A biodisponibilidade absoluta é aproximadamente 70%. A arginina é um aminoácido metabolizado pelo fígado secundariamente à quebra do grupo guanidina pela arginase, resultando na formação de ureia e ornitina. No final, a ornitina pode ser utilizada para a produção de glicose. Nos rins, a arginina é eliminada por filtração glomerular e quase completamente reabsorvida pelos túbulos renais. A meia-vida de eliminação é de 1,2 a 2 horas.

Tempo médio de início de ação: para a arginina ocorre após 90 minutos e para o ácido ascórbico ocorre após 120 minutos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- Pacientes com hipersensibilidade (alergia) à arginina, ao ácido ascórbico ou a qualquer outro componente da fórmula;
- Pacientes com cálculos renais (pedras nos rins) acompanhada por oxalúria (presença de cristais de oxalato, geralmente de cálcio na urina) e insuficiência renal severa.

Este medicamento é contraindicado para crianças.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A ingestão de doses altas de ácido ascórbico pode causar anemia hemolítica em pacientes portadores de deficiência de G6PD e pode também aumentar a absorção de ferro em pacientes portadores de anemia sideroblástica, hemocromatose ou talassemia. A administração de doses elevadas de vitamina C pode precipitar a formação de cálculos renais de oxalato em pacientes predispostos.

Gravidez e lactação

Deve ser utilizado durante a gravidez ou lactação quando os benefícios esperados superarem os possíveis riscos.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Populações especiais

Deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença renal ou anúria, doença hepática ou diabetes. Não existem cuidados ou recomendações especiais referentes ao uso do aspartato de arginina e do ácido ascórbico por pacientes idosos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento-medicamento

Em pacientes tratados com diuréticos poupadores de potássio (espironolactona, amilorida, triamterene) o uso de arginina pode provocar hipercalemia, uma vez que a arginina induz o transporte do potássio para fora da célula, aumentando assim a concentração de potássio no meio extracelular. Monitorar os níveis plasmáticos de potássio desde o início do tratamento concomitante com estes fármacos.

O uso concomitante de ácido ascórbico com barbitúricos, primidona ou salicilatos pode aumentar a excreção urinária de ácido ascórbico. O ácido ascórbico pode aumentar os níveis plasmáticos de etinilestradiol. O uso crônico de ácido ascórbico ou quando tomado em altas doses, pode interferir com a interação álcool-dissulfiram. O ácido ascórbico, administrado junto com deferoxamina, pode potencializar os efeitos tóxicos do ferro nos tecidos.

Interações medicamento-alimento

O ácido ascórbico aumenta a absorção do ferro. Não existem outras interações significativas na administração concomitante entre alimentos e TARGIFOR C.

Interações medicamento-exames laboratoriais e não laboratoriais

O ácido ascórbico pode interferir com os resultados de alguns exames laboratoriais para a determinação de glicemia, glicosúria e níveis séricos de transaminases, desidrogenase e bilirrubina. Também pode condicionar resultados falsamente negativos em pesquisas de sangue oculto nas fezes. Desta maneira, deve-se interromper o uso de TARGIFOR C alguns dias antes de realizar estes exames.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da umidade.

Prazo de validade: 18 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Características físicas e organolépticas: comprimidos revestidos, oblongos, biconvexos, apresentando vinco em uma das faces e coloração vermelha.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Recomenda-se ingestão de 2 comprimidos revestidos ao dia, por via oral, em séries de 15 a 30 dias. Ingerir os comprimidos com quantidade suficiente de líquido.

A Ingestão Diária Recomendada de vitamina C pode ser observada na tabela a seguir:

Posologia diária recomendada: 1000 mg	IDR*			%IDR*		
	Adultos	Gestante	Lactante	Adultos	Gestante	Lactante
Vitamina C	45 mg	55 mg	70 mg	2222%	1818%	1428%

* IDR= Ingestão Diária Recomendada

Não há estudos dos efeitos de TARGIFOR C administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Interrupção do tratamento: o tratamento pode ser interrompido sem danos aos pacientes.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A arginina pode liberar histamina, provocando reações alérgicas na pele. Pode também causar hipercalcemia em pacientes com disfunção no fígado ou nos rins ou com diabetes. Em pacientes com fibrose cística (doença genética que causa aumento da produção de muco pelas glândulas do organismo) podem ocorrer cólicas e distensão abdominal (inchaço do abdome). Nesses pacientes também foi observada significativa perda de peso. Após o uso de altas doses de ácido ascórbico, foram relatadas as seguintes reações: diarreia, rubor facial, cefaleia, disúria, náusea, vômitos, dores de estômago.

A ingestão crônica de doses muito altas de ácido ascórbico pode causar dependência; a redução abrupta para doses moderadas, normalmente adequadas, pode provocar escorbuto reflexo. Este fenômeno pode ser evitado reduzindo-se a dose de maneira gradual.

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

10. SUPERDOSE

Até o presente momento, não foi relatado nenhum sintoma decorrente de superdose.

Entretanto, em caso de superdose, os indivíduos devem ser criteriosamente monitorados, o tratamento deve ser de suporte e dirigido para o alívio dos possíveis sintomas.

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

DIZERES LEGAIS

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica.

Registro: 1.8620.0019

Registrado por: **Opella Healthcare Brazil LTDA**
Rua Conde Domingos Papaiz, 175 Suzano - SP
CNPJ: 38.391.432/0001-43

Produzido por: **Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.**
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano - SP
Industria Brasileira - Marca Registrada ®

IB201123

Atendimento ao consumidor
@sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 19/02/2024.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas ²³
27/06/2014	0509240/14-0	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	27/06/2014	0509240/14-0	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	27/06/2014	Dizeres legais	VP/VPS	500 MG + 500 MG COM REV CT FR PLAS X 30 500 MG + 500 MG COM REV CT FR PLAS X 60
12/09/2014	0758881/14-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/2014	0758881/14-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/2014	VP 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO	VP/VPS	500 MG + 500 MG COM REV CT FR PLAS X 30 500 MG + 500 MG COM REV CT FR PLAS X 60

							PODE ME CAUSAR? VPS 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR		
15/01/2016	1168173/16-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/01/2016	1168173/16-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/01/2016	VP 1. IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 1. IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	500 MG + 500 MG COM REV CT FR PLAS X 30 500 MG + 500 MG COM REV CT FR PLAS X 60
05/08/2016	2155737/16-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/08/2016	2155737/16-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	2155737/16-3	VP 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO	VP/VPS	500 MG + 500 MG COM REV CT FR PLAS X 30 500 MG + 500 MG COM REV CT FR PLAS X 60

							<p>SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>VPS</p> <p>1. INDICAÇÕES 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

							7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS		
14/09/2018	0898467/18-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2018	0898467/18-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2018	Obs: retirada da bula referente à apresentação do Targifor C Infantil (500mg + 500mg efervescente)	VP/VPS	500 MG + 500 MG COM EFEV CT STR X 16
09/04/2020	1074620/20-0	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/07/2019	0630702/19-7	1877 - ESPECÍFICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	30/09/2019	Dizeres legais	VP/VPS	500 MG + 500 MG COM REV CT FR PLAS X 30 500 MG + 500 MG COM REV CT FR PLAS X 60
30/09/2020	3352995/20-7	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –	30/09/2020	3352995/20-7	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/09/2020	Dizeres legais	VP/VPS	500 MG + 500 MG COM REV CT FR PLAS X 30 500 MG + 500 MG COM REV CT FR PLAS X 60

		RDC 60/12							
-	-	10454 - ESPECÍFICO Notificação de Alteração de Texto de Bula	31/08/2023	0925886/23-8	1876 - ESPECÍFICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	20/11/2023	VP 6. Como usar este medicamento? Dizeres legais VPS Dizeres Legais	VP/VPS	500 MG + 500 MG COM REV CT FR PLAS X 30 500 MG + 500 MG COM REV CT FR PLAS X 60

TARGIFOR C®
(aspartato de arginina +
ácido ascórbico)

Opella Healthcare Brazil Ltda.

Comprimido efervescente

1000mg + 1000mg

TARGIFOR® C

aspartato de arginina 1g + ácido ascórbico 1g

APRESENTAÇÃO

Comprimidos efervescentes 1000mg + 1000mg: embalagem com 16.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido efervescente contém 1000mg de aspartato de arginina equivalente a 567mg de arginina base + 1000mg de ácido ascórbico (vitamina C).

Excipientes: ácido cítrico anidro, ácido tartárico, carbonato de sódio, sacarina sódica di-hidratada, macrogol 4000, macrogol 6000 e corante amarelo crepúsculo FDC 6.

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento da astenia (fadiga e cansaço).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudo clínico randomizado, controlado, de grupos paralelos, os efeitos da administração oral da arginina (3 g/dia) associada ao ácido ascórbico (vitamina C) (1g/dia) foram avaliados em 20 pacientes do sexo masculino, com idade entre 17 e 19 anos, durante um programa de exercícios com carga, submetidos a oito semanas de treinamentos com pesos (três vezes por semana), divididos aleatoriamente em dois grupos: Um grupo recebeu 3 gramas de L-arginina mais vitamina C 1g e o outro grupo recebeu vitamina C 1g. Ao final das oito semanas, o grupo arginina mais vitamina C apresentou valores de peso corporal e massa magra significativamente maior e percentual de gordura corporal significativamente menor, além de força nos membros inferiores significativamente maior. O grupo vitamina C não apresentou diferença significativa no mesmo período (Angeli et al, 2007).

Em estudo clínico duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, a eficácia do aspartato de arginina 3g/d, via oral, por 10 semanas para o tratamento de fadiga e astenia foi avaliada em voluntários saudáveis submetidos à condição de estresse. Foram utilizados testes psicométricos e foram dosados os níveis salivares de cortisol e testosterona. Cento e vinte estudantes de medicina (idade de 20 a 27 anos) foram incluídos. As avaliações foram feitas durante seis sessões da manhã, cada uma a cada duas semanas, durante 10 semanas. Os resultados indicam que aspartato de arginina foi eficaz quando comparado ao placebo em melhorar os sentimentos subjetivos de fadiga, no final do estudo, como revelado em auto-avaliações com “Roma Burnout Inventory” (escala de exaustão física), “Wessely Modificado Fatigue Questionnaire” e “Beck Depression Inventory”. Não foram observados efeitos sobre os níveis de ansiedade. Uma redução significativa de cortisol salivar matinal foi observada nas voluntárias femininas ao final do estudo. Este efeito foi também presente nos homens sem atingir o nível estatisticamente significativo. Além disso, um aumento significativo do índice T/C, considerado como um marcador de saldo positivo anabólico/catabólico e que podem melhorar a função muscular foi encontrado (Dell’Erba et al, 2000).

Em estudo clínico de grupos paralelos, 14 pacientes do sexo masculino, em sua maioria portadores de doenças infectocontagiosas (hepatite, varicela e tétano) em período de convalescença, foram tratados com aspartato de arginina (3g/dia, divididas em duas tomadas) ou um complexo multivitamínico para melhora dos sintomas de fadiga. Como parâmetro de avaliação clínica da fadiga considerou-se os seguintes índices: sensação de cansaço, apresentação na entrevista, capacidade para o trabalho, apetite, potencia sexual, sono e memória de fixação. Nenhum evento adverso relacionado ao uso do aspartato de arginina foi observado. Resultados indicam eficácia do aspartato de arginina no tratamento da astenia, em suas várias manifestações (Lima et al, 1977).

A administração de arginina na dose de 1,6g por dia durante 90 dias em 16 idosos com demência senil levou à diminuição de peroxidação lipídica, resultando em melhora da função cognitiva. Embora o mecanismo fisiológico para esse resultado não seja esclarecido, os autores sugerem aumento da concentração de óxido nítrico como neurotransmissor, ou aumento do fluxo sanguíneo cerebral, ou ainda, redução do estresse oxidativo no sistema nervoso central. Nenhum evento adverso foi registrado (Ohtsuka et al, 2000).

O efeito da ingestão de 3 gramas de arginina ao dia no processo fisiológico da fadiga muscular foi avaliado em 12 voluntários saudáveis, através do controle de exercícios musculares (extensão do joelho) por meio de aparelho apropriado. Os resultados demonstraram melhora estatisticamente significativa no movimento de extensão do joelho, em seus valores médios de uma escala de índices de fadiga. Ou seja, houve melhora da capacidade de resistência muscular a fadiga (Santos et al, 2002).

Foi avaliado o efeito da vitamina C oral em idosos de longa permanência internados conhecido por ter baixos níveis de vitamina C no plasma e leucócitos. A dose de 1g de vitamina C, administrada diariamente durante 28 dias, mostrou-se associada à pequena, mas significativa, melhora clínica e ganho de peso quando comparado com a terapia placebo (Schorah et al, 1979).

Dados de literatura relatam o uso clínico e experimental da arginina como agente terapêutico. Isto se deve ao fato de o aminoácido L-arginina ser utilizado como substrato pela enzima óxido nítrico sintase, a qual catalisa a produção de óxido nítrico nas células (Palmer et al, 1988; Moncada & Higgs, 1993).

A suplementação oral prolongada com arginina induz um aumento na atividade de óxido nítrico o qual é produzido pela conversão de L-arginina em L-citrulina, além de ser um importante mediador do tônus muscular (Giugliano et al, 1997; Clarkson et al, 1996; Hambrecht et al, 2000; Luiking et al, 1998).

Evidências atuais sugerem que o óxido nítrico atua, conjuntamente com alguns outros fatores locais, na regulação do fluxo sanguíneo muscular tanto no repouso como durante os exercícios físicos. É contestável se a contração muscular resulta em um aumento da produção de óxido nítrico, induzindo a dilatação vascular das arteríolas que suprem os músculos (Roberts et al, 1999; Hicner et al, 1997; Gavin et al, 2000).

Um estudo para avaliar os efeitos da administração oral de arginina no processo fisiológico da fadiga muscular foi realizado e concluiu-se que houve aumento da resistência à fadiga em indivíduos sob tratamento com arginina administrada por via oral (Santos et al, 2002).

A existência da via arginina-óxido nítrico no sistema nervoso central é conhecida. A elevação nas concentrações de GMP cíclico causado por estimulação de um tipo específico de receptor de glutamato é aumentada na presença de L-arginina e bloqueada por inibidores da óxido nítrico sintase, confirmando que o óxido nítrico é realmente o mecanismo de transdução da ativação neuronal induzida por glutamato por este receptor (Moncada & Higgs, 1993; Garthwaite, 1991; Bohme et al, 1991). A óxido nítrico sintase foi detectada em quantidades variadas em todas as áreas do cérebro humano e animal (Moncada & Higgs, 1993; Forstermann et al, 1990; Bredt et al, 1990; Springall et al, 1992).

Existem evidências que o óxido nítrico atua na formação da memória (Moncada & Higgs, 1993; Bohme et al, 1991; Schuman & Madison, 1991). “In vitro”, após a estimulação de receptor específico, o óxido nítrico é liberado de uma fonte pós-sináptica para agir pré-sinápticamente em um ou mais neurônios em qualquer direção. Isto resulta em elevação adicional na liberação de glutamato e, como consequência, para o aumento estável na transmissão sináptica, em fenômeno conhecido como potencialização de longa duração, que se acredita estar associado à formação da memória (Moncada & Higgs, 1993; Collingridge et al, 1983). Experimentos em animais também sugerem que o óxido nítrico está envolvido na memória, pois quando existe inibição da síntese de óxido nítrico “in vivo” ocorre prejuízo da aprendizagem (Moncada & Higgs, 1993).

O ácido ascórbico (vitamina C) tem papel coadjuvante dos efeitos do aspartato de arginina, uma vez que o ascorbato inativa os radicais superóxido (O_2^-) e previne a peroxidação lipídica da membrana plasmática, que, de outra forma, iria diminuir os níveis de óxido nítrico tanto por reação direta do O_2^- com o óxido nítrico quanto por interrupção da síntese de óxido nítrico (Carr et al, 2000).

Referências Bibliográficas

1. Angeli G et al. Investigação dos efeitos da suplementação oral de arginina no aumento de força e massa muscular. *Rev Bras Med Esporte* 2007;13(2):129-132
2. Bohme GA, Bon C, Stutzmann J-M, Doble A, Blanchard J-C. Possible involvement of nitric oxide in long-term potentiation. *Eur J Pharmacol* 199 (1991), 379-381.
3. Bredt DS, Hwang PM, Snyder SH. Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. *Nature* 347 (1990), 768-770.
4. Carr AC, Zhu B-Z, Frei B. Potencial Antiatherogenic Mechanisms of Ascorbate (Vitamin C) and alpha-tocopherol (Vitamin E). *Circulation Research*. 87 (2000), 349-354.
5. Clarkson P, Adams MR, Powe AJ, Donald AE, Mc Credie R, Robinson J, Mc Carthy SN, Keeck A, Celermajer DS, Deanfield JE. Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilation in hypercholesterolemic young adults. *J. Clin. Invest.* 97 (1996), 1989-1994.
6. Collingridge GL, Kehl SJ, McLennan H. Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. *J Physiol (Lond)* 334 (1983), 33-46.
7. Dell'Erba G, Catania D, Imperatore A, Sancesareo G. Efficacia clinica dell'aspartato di arginina nel trattamento dello stato di fatica in studenti universitari nel periodo precedente gli esami della sessione estiva: studio in doppio cieco. *Minerva Psichiatrica* 2000;41 (1): 47-58.
8. Forstermann U, Gorsky LD, Pollack JS, Schmidt HH, Heller M, Murad F. Regional distribution of EDRF/NO-synthesizing enzyme(s) in rat brain. *Biochem Biophys Res Commun* 168 (1990), 727-732.
9. Garthwaite J. Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system. *Trends Neurosci* 14 (1991), 60-67.

10. Gavin TP, Spector DA, Wagner H, Breen EC, Wagner PD. Nitric oxide synthase inhibition attenuates the skeletal muscle VEGF mRNA response to exercise, *J. Appl. Physiol.* 88 (2000), 1192-1198.
11. Giugliano DR, Marfella R, Verrazzo G. The vascular effects of L-arginine in humans. The role of endogenous insulin, *J. Clin. Invest.* 99 (1997), 433-438.
12. Hambrecht R, Hilbrich L, Erbs S, Gielen S, Fiehn E, Schoene N, Schuler G. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation, *J. Am. Coll. Cardiol.* 35 (2000), 706-713.
13. Hicner RC, Fisher JS, Ehsani AA, Kohrt WM. Role of nitric oxide in skeletal muscle blood flow at rest during dynamic exercise in humans, *Am. J. Physiol.* 42 (1997), 405-410.
14. Lima M et al. A astenia no decurso das moléstias infectocontagiosas: Emprego do aspartato de arginina no seu tratamento. *Rev Bras Med* 1997;34(10):573-575.
15. Luiking YC, Weusten BL, Portincasa P, Van Der Meer R, Smout AJ, Akkermans LM. Effects of long-term oral L-arginine on esophageal motility and gallbladder dynamics in healthy humans, *Am. J. Physiol.* 274 (1998), 984-991.
16. Moncada S, Higgs EA. The L-arginine nitric oxide pathway, *N. Engl. J. Med.* 329 (1993), 2002-2012.
17. Ohtsuka Y. Effect of oral administration of L-arginine on senile dementia. *The American Journal of Medicine* 108 (2000), 439.
18. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine, *Nature* 333 (1988), 664-666.
19. Roberts CK, Barnard RJ, Jasman A, Balon TW. Acute exercise increases nitric oxide synthase activity in skeletal muscle, *Am. J. Physiol.* 277 (1999), 390-394.
20. Santos RS et al. Study of the effect of oral administration of L-arginine on muscular performance in healthy volunteers: An isokinetic study. *Isokinetics and Exercise Science* 2002;10:153-158.
21. Schorah CJ, Newill A, Scott DL, Morgan DB. Clinical effects of vitamin C in elderly inpatients with low blood-vitamin-C levels. *Lancet.* 1979 Feb 24;1(8113):403-5
22. Schuman EM, Madison DV. A requirement for the intercellular messenger nitric oxide in long-term potentiation. *Science* 254 (1991), 1503-1506.
23. Springall DR, Riveros-Moreno V, Batty L, et al. Immunological detection of nitric oxide synthase(s) in human tissues using heterologous antibodies suggesting different isoforms. *Histochemistry* 98 (1992), 259-266.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

TARGIFOR C reúne o efeito antiastênico do aspartato de arginina, complementado pela vitamina C. O aspartato de arginina (AA) é uma molécula formada por dois aminoácidos: o aspartato e a arginina. A arginina (ARG) é constituinte universal das proteínas, estando em 90% na constituição das protoaminas. Fisiologicamente a ARG aumenta a urogênese, provocando a transformação de amoníaco tóxico em ureia atóxica e diurética (ciclo da ureia). Estimula o ciclo de Krebs fornecendo energia à célula hepática e, sendo precursor metabólico da creatinina, é indispensável ao anabolismo aminado do músculo. A ARG também atua na secreção de hormônios (vasopressina - hormônio antidiurético) e modulação do sistema imunológico. Sabe-se que a deficiência de ARG por si só é capaz de produzir sintomas de astenia, semelhantes à distrofia muscular e diminui a produção de insulina, alterando o metabolismo da glicose e lipídeos no fígado. Entretanto, sua ação mais conhecida é como precursor direto do óxido nítrico (NO), um fator chave de relaxamento vascular proveniente do endotélio, revestimento interno dos vasos sanguíneos do corpo humano. A ARG tem a importante função de estimular a produção de NO e através desse é capaz de exercer efeitos benéficos em nível de sistema muscular, cardiovascular e imunológico e, também, de sistema nervoso central como potente neurotransmissor (inclusive na formação da memória), dentre outros benefícios. É utilizada no tratamento da astenia (fadiga), que atua tanto no plano físico e muscular, quanto no plano psíquico. O ácido ascórbico é indispensável para o perfeito funcionamento das células. Desempenha importante papel no metabolismo celular, participando dos processos de óxido-redução. Possui um papel coadjuvante dos efeitos do aspartato de arginina, uma vez que o ascorbato inativa os radicais superóxido (O_2^-) e previne a peroxidação lipídica da membrana plasmática; que, de outra forma, iria diminuir os níveis de NO tanto por reação direta do O_2^- com o NO quanto por interrupção da síntese de NO. Além disso, o ascorbato reduz os níveis de LDL oxidado os quais podem diminuir a síntese e a atividade biológica do NO.

Propriedades farmacocinéticas

- **Ácido ascórbico**

Uma vez ingerido, a absorção do ácido ascórbico ocorre na parte superior do intestino delgado sendo necessária a existência de sódio para a sua absorção. Calcula-se que as reservas corporais totais de ácido ascórbico cheguem a 3g sendo o ácido ascórbico eliminado totalmente pela urina quando em excesso no organismo.

- **Aspartato de arginina**

A arginina ingerida por via oral é bem absorvida no trato gastrointestinal, produzindo picos plasmáticos aproximadamente 90 minutos após o consumo. A biodisponibilidade absoluta é aproximadamente 70%. A arginina é um aminoácido metabolizado pelo fígado secundariamente à quebra do grupo guanidina pela arginase, resultando na formação de ureia e ornitina. No final, a ornitina pode ser utilizada para a produção de glicose. Nos rins, a arginina é eliminada por filtração glomerular e quase completamente reabsorvida pelos túbulos renais. A meia-vida de eliminação é de 1,2 a 2 horas.

Tempo médio de início de ação: para a arginina ocorre após 90 minutos e para o ácido ascórbico ocorre após 120 minutos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- Pacientes com hipersensibilidade (alergia) à arginina, ao ácido ascórbico ou a qualquer outro componente da fórmula;
- Pacientes com cálculos renais (pedras nos rins) acompanhada por oxalúria (presença de cristais de oxalato, geralmente de cálcio na urina) e insuficiência renal severa.

Este medicamento é contraindicado para crianças.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A ingestão de doses altas de ácido ascórbico pode causar anemia hemolítica em pacientes portadores de deficiência de G6PD e pode também aumentar a absorção de ferro em pacientes portadores de anemia sideroblástica, hemocromatose ou talassemia. A administração de doses elevadas de ácido ascórbico pode precipitar a formação de cálculos renais de oxalato em pacientes predispostos.

Gravidez e lactação

Deve ser utilizado durante a gravidez ou lactação quando os benefícios esperados superarem os possíveis riscos.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Populações especiais

Deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença renal ou anúria, doença hepática ou diabetes. Não existem cuidados ou recomendações especiais referentes ao uso do aspartato de arginina e do ácido ascórbico por pacientes idosos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento-medicamento

Em pacientes tratados com diuréticos poupadores de potássio (espironolactona, amilorida, triamterene) o uso de arginina pode provocar hipercalemia, uma vez que a arginina induz o transporte do potássio para fora da célula, aumentando assim a concentração de potássio no meio extracelular. Monitorar os níveis plasmáticos de potássio desde o início do tratamento concomitante com estes fármacos.

O uso concomitante de ácido ascórbico com barbitúricos, primidona ou salicilatos pode aumentar a excreção urinária de vitamina C. O ácido ascórbico pode aumentar os níveis plasmáticos de etinilestradiol. O uso crônico de ácido ascórbico ou quando tomado em altas doses, pode interferir com a interação álcool-dissulfiram. A vitamina C, administrada junto com deferoxamina, pode potencializar os efeitos tóxicos do ferro nos tecidos.

Interações medicamento-alimento

O ácido ascórbico aumenta a absorção do ferro. Não existem outras interações significativas na administração concomitante entre alimentos e TARGIFOR C.

Interações medicamento-exames laboratoriais e não laboratoriais

O ácido ascórbico pode interferir com os resultados de alguns exames laboratoriais para a determinação de glicemia, glicosúria e níveis séricos de transaminases, desidrogenase e bilirrubina. Também pode condicionar

resultados falsamente negativos em pesquisas de sangue oculto nas fezes. Desta maneira, deve-se interromper o uso de TARGIFOR C alguns dias antes de realizar estes exames.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da umidade.

Prazo de validade: 18 meses a partir da data de fabricação.

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: comprimidos cilíndricos, chanfrados, de cor salmão. Solúveis em água com efervescência, resultando em uma solução laranja.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tomar, 1 comprimido ao dia, em séries de 15 a 30 dias. Dissolver o comprimido em meio copo de água e beber imediatamente após o término da dissolução, de preferência durante uma das refeições.

A Ingestão Diária Recomendada de vitamina C pode ser observada na tabela a seguir:

Posologia diária recomendada: 1000 mg	IDR*			%IDR*		
	Adultos	Gestante	Lactante	Adultos	Gestante	Lactante
Vitamina C	45 mg	55 mg	70 mg	2222%	1818%	1428%

* IDR= Ingestão Diária Recomendada

Não há estudos dos efeitos de TARGIFOR C administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Interrupção do tratamento: o tratamento pode ser interrompido sem danos aos pacientes.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A arginina pode liberar histamina, provocando reações alérgicas na pele. Pode também causar hipercalemia em pacientes com disfunção no fígado ou nos rins ou com diabetes. Em pacientes com fibrose cística (doença genética que causa aumento da produção de muco pelas glândulas do organismo) podem ocorrer cólicas e distensão abdominal (inchaço do abdome). Nesses pacientes também foi observada significativa perda de peso. Após o uso de altas doses de ácido ascórbico, foram relatadas as seguintes reações: diarreia, rubor facial, cefaleia, disúria, náusea, vômitos, dores de estômago.

A ingestão crônica de doses muito altas de ácido ascórbico pode causar dependência; a redução abrupta para doses moderadas, normalmente adequadas, pode provocar escorbuto reflexo. Este fenômeno pode ser evitado reduzindo-se a dose de maneira gradual.

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

10. SUPERDOSE

Até o presente momento, não foi relatado nenhum sintoma decorrente de superdose.

Entretanto, em caso de superdose, os indivíduos devem ser criteriosamente monitorados, o tratamento deve ser de suporte e dirigido para o alívio dos possíveis sintomas.

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

DIZERES LEGAIS

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica.

Registro: 1.8620.0019

Registrado por: **Opella Healthcare Brazil LTDA**
Rua Conde Domingos Papaiz, 175 Suzano - SP
CNPJ: 38.391.432/0001-43

Produzido por: **Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.**
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano - SP
Industria Brasileira - Marca Registrada ®

IB201123

 *Atendimento ao consumidor*
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 19/02/2024.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas ²³
27/06/2014	0509240/14-0	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	27/06/2014	0509240/14-0	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	27/06/2014	Dizeres legais	VP/VPS	1 G + 1 G COM EFEV CT TB PLAS X 16
12/09/2014	0758881/14-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/2014	0758881/14-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/2014	VP 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 3. CARACTERÍSTICAS	VP/VPS	1 G + 1 G COM EFEV CT TB PLAS X 16

							FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR		
15/01/2016	1168173/16-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/01/2016	1168173/16- 0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/01/2016	1. IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO	VP/VPS	1 G + 1 G COM EFEV CT TB PLAS X 16
05/08/2016	2155737/16-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/08/2016	2155737/16- 3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/08/2016	VP 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO	VP/VPS	1 G + 1 G COM EFEV CT TB PLAS X 16

							<p>GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS</p> <p>1. INDICAÇÕES 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

14/09/2018	0898467/18-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2018	0898467/18-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2018	Obs: retirada da bula referente à apresentação do Targifor C Infantil (500mg + 500mg efervescente)	VP/VPS	500 MG + 500 MG COM EFEV CT STR X 16
09/04/2020	1074620/20-0	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/07/2019	0630702/19-7	1877 - ESPECÍFICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	30/09/2019	Dizeres legais	VP/VPS	1 G + 1 G COM EFEV CT TB PLAS X 16
30/09/2020	3352995/20-7	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/09/2020	3352995/20-7	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/09/2020	Dizeres legais	VP/VPS	1 G + 1 G COM EFEV CT TB PLAS X 16
-	-	10454 - ESPECÍFICO Notificação de Alteração de Texto de Bula	31/08/2023	0925886/23-8	1876 - ESPECÍFICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	20/11/2023	VP 6. Como usar este medicamento? Dizeres legais VPS Dizeres Legais	VP/VPS	1 G + 1 G COM EFEV CT TB PLAS X 16