

EGURINEL[®] (pirfenidona)

Cápsula dura

267 mg

EGURINEL[®]
pirfenidona

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

Cápsula dura

Egurinel[®] (pirfenidona) é apresentado em embalagem contendo 270 cápsulas.**USO ORAL
USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**Cada cápsula dura de Egurinel[®] (pirfenidona) contém:

pirfenidona 267 mg

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, corante azul brilhante nº 1, dióxido de titânio, gelatina e óxido de ferro amarelo

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**Egurinel[®] (pirfenidona) está indicado para tratamento de fibrose pulmonar idiopática (FPI).**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A eficácia clínica da pirfenidona foi estudada em três estudos multinacionais, Fase 3, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo em pacientes com FPI.

O PIPF-004 e o PIPF-006 compararam o tratamento de pirfenidona 2403 mg/dia com placebo. Os critérios de inclusão do estudo foram: capacidade predita de CVF $\geq 50\%$; capacidade predita de difusão de $DL_{CO} \geq 35\%$; porcentagem da capacidade predita de CVF ou porcentagem da capacidade predita de difusão $DL_{CO} \leq 90\%$; tempo desde o diagnóstico ≤ 48 meses; $VEF_1 / CVF \geq 0,7$ e teste de caminhada de 6 minutos (TC6) $\geq 150m$ e saturação do oxigênio $\geq 83\%$ com suplementação de oxigênio ≤ 6 L/minuto durante o teste de caminhada de 6 minutos, no processo de titulação do oxigênio na triagem dos pacientes. Os estudos foram praticamente idênticos no desenho, com poucas exceções, incluindo um grupo com dose intermediária (1197 mg/dia) no PIPF-004.

Nos dois estudos, o tratamento foi administrado três vezes por dia durante 72 semanas, no mínimo. O desfecho primário nos dois estudos foi a alteração em percentual de Capacidade Vital Forçada (CVF) prevista entre o período basal e a semana 72.

No estudo PIPF-004, o declínio percentual previsto de CVF entre o período basal e a semana 72 de tratamento foi significativamente reduzido em pacientes que receberam pirfenidona (N = 174) em comparação com pacientes recebendo placebo (N = 174; p = 0,001, classificação ANCOVA). O tratamento com pirfenidona também reduziu significativamente o declínio percentual previsto de CVF entre o período basal e as semanas 24 (p = 0,014), 36 (p < 0,001), 48 (p < 0,001) e 60 (p < 0,001). Na semana 72, um declínio percentual previsto de CVF $\geq 10\%$ a partir do valor basal (um limiar indicativo do risco de mortalidade em FPI) foi observado em 20% dos pacientes que receberam pirfenidona em comparação com 35% dos que receberam placebo (Tabela 1).**Tabela 1: Avaliação por Categorias de Alteração entre o valor Basal e a semana 72 em Percentual Previsto de CVF no Estudo PIPF-004**

	pirfenidona 2403 mg/dia (N = 174)	placebo (N = 174)
Declínio $\geq 10\%$ ou óbito ou transplante de pulmão	35 (20%)	60 (34%)
Declínio menor do que 10%	97 (56%)	90 (52%)
Sem declínio (alteração de CVF > 0%)	42 (24%)	24 (14%)

Embora não exista nenhuma diferença na alteração da distância caminhada durante um teste de caminhada de seis minutos (TC6) entre pacientes recebendo pirfenidona em comparação com placebo, entre o valor basal e a semana 72 pela classificação predeterminada de ANCOVA, em uma análise *ad hoc*, 37% dos pacientes recebendo pirfenidona apresentaram um declínio de ≥ 50 m em distância TC6 em comparação com 47% dos pacientes que receberam placebo no PIPF-004.No estudo PIPF-006, o tratamento com pirfenidona (N = 171) não reduziu o declínio percentual previsto de CVF entre o período basal e a semana 72, em comparação com o placebo (N = 173; p = 0,501). No entanto, o tratamento com pirfenidona reduziu o declínio percentual previsto de CVF entre o valor basal e as semanas 24 (p < 0,001), 36 (p = 0,011) e 48 (p = 0,005). Na Semana 72, um declínio $\geq 10\%$ de CVF foi observado em 23% dos pacientes que receberam pirfenidona e 27% dos que receberam placebo (Tabela 2).**Tabela 2: Avaliação por Categoria de Alteração entre o Valor Basal e a Semana 72 em Percentual Previsto de CVF no Estudo PIPF-006**

	pirfenidona 2403 mg/dia (N = 171)	placebo (N = 173)
Declínio \geq 10% ou óbito ou transplante de pulmão	39 (23%)	46 (27%)
Declínio menor do que 10%	88 (52%)	89 (51%)
Sem declínio (Alteração CVF > 0%)	44 (26%)	38 (22%)

O declínio na distância TC6 entre o valor basal e a semana 72 foi significativamente reduzido em comparação com o placebo no estudo PIPF-006 ($p < 0,001$, classificação ANCOVA). Além disso, em uma análise *ad hoc*, 33% dos pacientes que receberam pirfenidona apresentaram um declínio \geq 50 m em distância TC6 em comparação com 47% dos pacientes recebendo placebo no PIPF-016.

Em uma análise agrupada de sobrevida no PIPF-004 e no PIPF-006, a taxa de mortalidade no grupo com pirfenidona 2403 mg/dia foi de 7,8% em comparação com 9,8% com placebo (HR 0,77 [IC 95%, 0,47-1,28]).

O estudo PIPF-016 comparou o tratamento com pirfenidona 2403 mg/dia com placebo. Os critérios de inclusão do estudo foram: porcentagem da capacidade predita de CVF \geq 50% e \leq 90%; porcentagem da capacidade predita de difusão $DL_{CO} \geq$ 30% e \leq 90%; tempo desde o diagnóstico \geq 6 e \leq 48 meses; $VEF_1/CVF \geq$ 0,8 e teste de caminhada de 6 minutos (TC6) \geq 150 m. O tratamento foi administrado três vezes por dia diariamente durante 52 semanas. O desfecho primário foi a alteração em percentual previsto de CVF entre o valor basal e a Semana 52.

No estudo PIPF-016, o declínio em percentual previsto de CVF entre o valor basal e a semana 52 de tratamento foi significativamente reduzido em pacientes que receberam pirfenidona (N = 278) em comparação com pacientes que receberam placebo (N = 277; $p < 0,000001$, classificação ANCOVA). O tratamento com pirfenidona também reduziu significativamente o declínio em percentual previsto de CVF entre o valor basal e as semanas 13 ($p < 0,000001$), 26 ($p < 0,000001$) e 39 ($p = 0,000002$). Na semana 52, foi observado declínio em relação ao valor basal em CVF percentual previsto \geq 10% ou óbito em 17% dos pacientes que receberam pirfenidona em comparação com 32% dos que receberam placebo (Tabela 3).

Tabela 3: Avaliação por Categoria de Alteração entre o Valor Basal e a Semana 52 em Percentual Previsto de CVF no Estudo PIPF-016

	pirfenidona 2403 mg/dia (N = 278)	placebo (N = 277)
Declínio \geq 10% ou óbito	46 (17%)	88 (32%)
Declínio menor do que 10%	169 (61%)	162 (58%)
Sem declínio (alteração de CVF > 0%)	63 (23%)	27 (10%)

O declínio em distância caminhada durante um TC6 entre o valor basal e a Semana 52 foi significativamente reduzido em pacientes que receberam pirfenidona em comparação com pacientes que receberam placebo no estudo PIPF-016 ($p = 0,036$, classificação ANCOVA); 26% dos pacientes que receberam pirfenidona apresentaram uma redução \geq 50 m na distância TC6 em comparação com 36% dos pacientes recebendo placebo.

Em uma análise agrupada predeterminada dos estudos PIPF-016, PIPF-004 e PIPF-006 no Mês 12, a mortalidade por todas as causas foi significativamente menor no grupo pirfenidona 2403 mg/dia (3,5%, 22 de 623 pacientes) comparado ao placebo (6,7%, 42 de 624 pacientes), resultando em uma redução de 48% no risco de mortalidade por todas as causas dentro dos primeiros 12 meses (HR 0,52 [IC 95%, 0,31-0,87], $p = 0,0107$, teste *log-rank*)¹.

Referências Bibliográficas

1. Clinical Study Report PIPF-016, A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study of the Efficacy and Safety of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 22 May 2014.
2. Clinical Study Report PIPF-004: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3, three-arm study of the safety and efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Report No. 1065293, June 2009.
3. Clinical Study Report PIPF-006: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of the safety and efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Report No. 1065296, June 2009.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de Ação

O mecanismo de ação da pirfenidona não foi completamente estabelecido. No entanto, os dados existentes indicam que a pirfenidona exerce tanto propriedades antifibróticas quanto anti-inflamatórias em diversos sistemas *in vitro* e modelos animais de fibrose pulmonar (fibrose induzida por bleomicina e transplante).

A FPI é uma doença pulmonar fibrótica e inflamatória crônica afetada pela síntese e liberação de citocinas pró-inflamatórias incluindo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-1-beta (IL-1 β) e pirfenidona demonstrou reduzir o acúmulo de células inflamatórias em resposta a diversos estímulos.

A pirfenidona atenua a proliferação de fibroblastos, produção de proteínas associadas à fibrose e citocinas e o aumento de biossíntese e acúmulo de matriz extracelular em resposta aos fatores de crescimento (citocinas), como fator de transformação de crescimento beta (TGF- β) e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF).

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Após a administração de uma única dose oral de 801 mg de pirfenidona, a máxima concentração plasmática observada ($C_{\text{máx}}$) foi alcançada entre 30 minutos e 4 horas (tempo mediano de 0,5 hora). Alimentos reduzem a taxa e extensão de absorção. O $T_{\text{máx}}$ mediano aumentou de 0,5 hora a 3 horas com alimento.

A administração de pirfenidona com alimentos resulta em grande redução na $C_{\text{máx}}$ (em 50%) e um menor efeito sobre ASC em comparação com a administração em jejum. Depois de administração oral de dose única de 801 mg a voluntários adultos saudáveis (50 – 66 anos de idade) no estado alimentado, a velocidade de absorção da pirfenidona é reduzida, enquanto ASC no estado alimentado foi de aproximadamente 80-85% da ASC observada no jejum. Uma incidência reduzida de eventos adversos (náuseas e tontura) foi observada em indivíduos que receberam o medicamento no estado alimentado em comparação com o grupo que tomou em jejum. Portanto, recomenda-se que pirfenidona seja administrada com alimentos para reduzir a incidência de náuseas e tontura.

A biodisponibilidade absoluta da pirfenidona não foi determinada em humanos.

Distribuição

A pirfenidona se liga às proteínas plasmáticas humanas, principalmente à albumina sérica. A ligação média geral variou de 50% a 58% em concentrações observadas em estudos clínicos (1 a 100 $\mu\text{g/mL}$). O volume médio aparente de distribuição oral no estado de equilíbrio é de aproximadamente 70 litros, indicando que a distribuição de pirfenidona para os tecidos é pequena.

Metabolismo

Estudos de metabolismo *in vitro* com microsomos hepáticos indicam que pirfenidona é metabolizada principalmente através de CYP1A2 com menor contribuição de outras isoenzimas CYP, incluindo CYP2C9, 2C19, 2D6 e 2E1. Estudos *in vitro* e *in vivo* até hoje não detectaram nenhuma atividade do principal metabólito (5-carboxi-pirfenidona), mesmo em concentrações ou doses muito acima das associadas com a atividade da pirfenidona.

Eliminação

A depuração oral da pirfenidona parece ser discretamente saturável. Em um estudo de múltiplas doses, com pesquisa de dose em adultos idosos saudáveis que receberam doses variando de 267 mg a 1335 mg três vezes por dia, a média de depuração diminuiu em aproximadamente 25% acima da dose de 801 mg três vezes por dia. Depois de uma administração de dose única de pirfenidona em adultos idosos saudáveis, a meia-vida média de eliminação terminal aparente foi de aproximadamente 2,4 horas.

Aproximadamente 80% de uma dose administrada por via oral de pirfenidona é eliminada na urina em 24 horas após a administração. A maior parte da pirfenidona é excretada na forma do metabólito 5-carboxi-pirfenidona (> 95% do que foi recuperado), com menos de 1% de pirfenidona excretada inalterada na urina.

Farmacocinética em Populações Especiais

Insuficiência Hepática

A farmacocinética da pirfenidona e do metabólito 5-carboxi-pirfenidona foi comparada em indivíduos com insuficiência hepática moderada (Classe B de *Child-Pugh*) e indivíduos com função hepática normal. Os resultados mostraram que houve um aumento médio de 60% na exposição à pirfenidona após administração de dose única de 801 mg de pirfenidona (3 x cápsulas de 267 mg) em pacientes com insuficiência hepática moderada. A pirfenidona deve ser utilizada com cautela em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada e os pacientes devem ser acompanhados de perto em relação a sinais de toxicidade, especialmente se estiverem recebendo concomitantemente um inibidor conhecido de CYP1A2 (vide itens “Posologia e Modo de Usar” e “Advertências e Precauções”).

Insuficiência Renal

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da pirfenidona em indivíduos com insuficiência renal leve a grave em comparação com indivíduos com função renal normal. A droga original é metabolizada predominantemente para 5-carboxi-pirfenidona. A $ASC_{0-\infty}$ da 5-carboxi-pirfenidona foi significativamente maior nos grupos com insuficiência renal moderada ($p = 0,009$) e grave ($p < 0,0001$) comparado ao grupo com função renal normal. A quantidade prevista de acúmulo de metabólitos no estado de equilíbrio não é importante farmacodinamicamente, porque a meia-vida de eliminação terminal é de apenas 1 a 2 horas nesses indivíduos. Análises de farmacocinética populacional de 4 estudos incluindo indivíduos saudáveis ou indivíduos com insuficiência renal e um estudo incluindo pacientes com FPI não mostraram nenhum efeito clinicamente relevante de idade, sexo ou tamanho corporal sobre a farmacocinética da pirfenidona.

Segurança Pré-Clínica

Dados não clínicos não revelam nenhum risco especial para o ser humano com base em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade com doses repetidas, genotoxicidade e potencial carcinogênico.

Carcinogenicidade

Em estudos de toxicidade com doses repetidas, foram observados aumentos no peso do fígado em camundongos, ratos e cães; isto foi frequentemente acompanhado de hipertrofia centrolobular hepática. Foi observada reversibilidade depois da descontinuação do tratamento. Observou-se aumento da incidência de tumores hepáticos em estudos de carcinogenicidade conduzidos em ratos e camundongos. Esses achados hepáticos são compatíveis com uma indução de enzimas microsossomais hepáticas, um efeito que não foi observado em pacientes que estavam recebendo pirfenidona. Esses achados não são considerados relevantes para o ser humano.

Um aumento estatisticamente significativo de tumores uterinos foi observado em ratos fêmeas que receberam 1500 mg/kg/dia, 37 vezes a dose humana, de 2403 mg/dia. Os resultados de estudos mecanísticos indicam que a ocorrência de tumores uterinos está

provavelmente relacionada com um desequilíbrio crônico de hormônios sexuais mediado por dopamina envolvendo um mecanismo endócrino espécie-específico no rato, que não está presente no ser humano.

Mutagenicidade

Não foi demonstrada nenhuma indicação de atividade mutagênica nem genotóxica da pirfenidona em uma bateria padronizada de testes e, quando testada sob exposição UV, não foi mutagênica. A pirfenidona foi positiva em um ensaio fotoclastogênico em células de pulmão de hamster chinês, quando testada sob exposição UV.

Comprometimento da fertilidade

Em animais, a transferência placentária de pirfenidona e/ou dos seus metabólitos ocorre com o potencial para acúmulo de pirfenidona e/ou seus metabólitos no líquido amniótico. Em doses elevadas (> 450 mg/kg/dia), os ratos apresentaram um prolongamento do ciclo estral e uma incidência elevada de ciclos irregulares. Em doses elevadas (> 1000 mg/kg/dia), os ratos apresentaram um prolongamento de gestação e redução da viabilidade fetal. Estudos em ratas em lactação indicam que a pirfenidona e/ou seus metabólitos são excretados no leite, com o potencial para acúmulo de pirfenidona e/ou seus metabólitos no leite.

Teratogenicidade

Estudos de toxicologia reprodutiva não demonstraram eventos adversos em fertilidade masculina e feminina, nem sobre o desenvolvimento pós-natal de crias em ratos; não houve nenhuma evidência de teratogenicidade em ratos (1000 mg/kg/dia) ou coelhos (300 mg/kg/dia).

Outros

Fototoxicidade e irritação foram observadas em cobaias depois da administração oral de pirfenidona e com a exposição à luz UVA/UVB. A gravidade das lesões fototóxicas foi reduzida pela aplicação de filtro solar.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Egurinel® (pirfenidona) está contraindicado nos casos de:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou qualquer um de seus componentes.
- Histórico de angioedema devido ao uso de pirfenidona (vide item “Advertências e precauções”).
- Insuficiência hepática grave ou doença hepática terminal (vide itens “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”).
- Insuficiência renal grave (CrCl < 30mL/min) ou doença renal terminal com necessidade de diálise (vide itens “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”).

O uso concomitante de fluvoxamina e Egurinel® (pirfenidona) está contraindicado (vide item “Interações Medicamentosas”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Função Hepática

Lesão hepática induzida por medicamento (DILI) na forma de elevação transitória e clinicamente silenciosa de transaminases tem sido comumente reportada em pacientes tratados com pirfenidona. Incomumente, estas elevações foram associadas com elevação concomitante da bilirrubina e consequências clínicas sérias, incluindo casos isolados com desfecho fatal reportados pós-comercialização. Provas de função hepática (ALT, AST e bilirrubinas) devem ser realizadas antes do início do tratamento com Egurinel® (pirfenidona) e subsequentemente em intervalos mensais nos 6 primeiros meses e depois a cada 3 meses a partir de então. Adicionalmente, provas de função hepática devem ser imediatamente realizadas em pacientes que reportem sintomas que possam indicar lesão hepática, incluindo fadiga, anorexia, desconforto no quadrante superior direito abdominal, urina escura ou icterícia. No caso de elevação significativa de aminotransferases hepáticas ou sinais clínicos e sintomas de lesão hepática, a dose de Egurinel® (pirfenidona) deve ser ajustada ou o tratamento descontinuado de acordo com as orientações apresentadas no item “Posologia e Modo de Usar”. Para pacientes com elevações confirmadas de ALT, AST ou bilirrubinas durante o tratamento, podem ser necessários ajustes da dose (vide item “Posologia e Modo de Usar”).

Reação de hipersensibilidade e erupção cutânea

A exposição direta à luz solar (incluindo bronzeamento artificial) deve ser evitada ou reduzida durante o tratamento com pirfenidona. Os pacientes devem ser orientados a usar bloqueador solar eficaz diariamente, usar roupas que protejam contra a exposição solar e evitar outros medicamentos que reconhecidamente provoquem fotossensibilidade. Os pacientes devem ser orientados a reportar sintomas de fotossensibilidade ou erupção cutânea ao seu médico. Ajustes de dose ou descontinuação temporária de tratamento podem ser necessários no caso de reação de fotossensibilidade ou erupção (vide item “Posologia e Modo de Usar”).

Reações cutâneas graves

Síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), que podem causar risco de vida ou serem fatais, foram relatadas na pós-comercialização do tratamento com pirfenidona. Se ocorrerem sinais e sintomas suspeitos dessas reações, o tratamento com pirfenidona deve ser interrompido imediatamente. Caso o paciente desenvolva SSJ ou NET pelo uso de pirfenidona, o tratamento não deve ser iniciado novamente e deverá ser descontinuado permanentemente.

Angioedema/anafilaxia

Há relatos de angioedema (alguns sérios) tais como inchaço da face, lábios e / ou língua, que podem ser associados com dificuldade para respirar ou respiração ofegante em associação com o uso de pirfenidona no período de pós-comercialização. Também foram recebidos relatos de reações anafiláticas. Assim, os pacientes que desenvolvam sinais ou sintomas de angioedema ou reação alérgica severa após a administração de pirfenidona devem interromper imediatamente o tratamento. Os pacientes com angioedema ou reação alérgica grave, devem ser manejados de acordo com padrão de tratamento. A pirfenidona não deve ser utilizada em pacientes com história de angioedema ou hipersensibilidade devido a pirfenidona (vide item “Contraindicações”).

Tontura

Tonturas têm sido relatadas em pacientes tomando pirfenidona. Portanto, os pacientes devem saber como eles reagem a este medicamento antes de se envolver em atividades que exigem prontidão ou coordenação mentais (vide item “Advertências e precauções - Capacidade para dirigir e operar máquinas”). Em estudos clínicos, a maioria dos pacientes que apresentaram tontura tinham um

único evento, e a maioria dos eventos resolvidos, com uma duração média de 22 dias. Se a tontura não melhorar ou se agravar, pode ser necessário um ajuste da dose ou até mesmo a interrupção de pirfenidona.

Fadiga

Fadiga tem sido relatada em pacientes tomando pirfenidona. Portanto, os pacientes devem saber como eles reagem a este medicamento antes de se envolver em atividades que exigem prontidão ou coordenação mental (vide item “Advertências e precauções - Capacidade para dirigir e operar máquinas”).

Perda de peso

A perda de peso tem sido relatada em pacientes tratados com pirfenidona (vide item “Reações adversas”). Os médicos devem monitorar o peso dos pacientes, e, quando necessário, incentivar o desenvolvimento do consumo de calorias se a perda de peso for considerada de importância clínica.

Hiponatremia

Hiponatremia tem sido relatada em pacientes tratados com pirfenidona (vide item “Reações adversas”). Como os sintomas de hiponatremia podem ser sutis e mascarados pela presença de morbidades concomitantes, recomenda-se o monitoramento regular dos parâmetros laboratoriais relevantes, especialmente na presença de sinais e sintomas sugestivos como náusea, dor de cabeça ou tontura.

Distúrbios gastrointestinais

Nos estudos clínicos, os eventos adversos gastrointestinais como náuseas, diarreia, dispepsia, vômitos, doença do refluxo gastroesofágico e dor abdominal foram mais frequentemente relatados pelos pacientes nos grupos de tratamento com pirfenidona do que naqueles que receberam o placebo. Foi necessária a redução de dose ou interrupção por eventos gastrointestinais em 18,5% dos pacientes no grupo de 2.403 mg/dia, em comparação com 5,8% dos pacientes no grupo com placebo; 2,2% dos pacientes do grupo com pirfenidona 2.403 mg/dia descontinuaram o tratamento, devido a um evento gastrointestinal, em comparação com 1,0% no grupo do placebo. Os eventos gastrointestinais mais comuns (> 2%) que levaram à redução da dose ou interrupção foram náuseas, diarreia, vômitos e dispepsia.

A incidência de eventos gastrointestinais foi mais elevada no início do curso do tratamento (com maior incidência ocorrendo durante os primeiros 3 meses) e diminuiu ao longo do tempo. Modificações de dosagem podem ser necessárias em alguns casos de reações adversas do trato gastrointestinal.

Capacidade para dirigir e operar máquinas

A pirfenidona pode provocar tonturas e fadiga, o que poderia influenciar na capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Uso em Populações Especiais

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: C

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

Efeitos Teratogênicos

Não existem dados sobre uso de pirfenidona em gestantes.

Em animais, a transferência placentária de pirfenidona e/ou seus metabólitos ocorre com o potencial para acúmulo de pirfenidona e/ou seus metabólitos no líquido amniótico.

Em doses elevadas (> 1000 mg/kg/dia), ratas apresentaram prolongamento de gestação e redução de viabilidade fetal. Como medida de cautela, é preferível evitar o uso de pirfenidona durante a gravidez.

Fertilidade

Não foram observados eventos adversos sobre a fertilidade em estudos pré-clínicos (vide “Segurança Pré-Clínica” do item “Características Farmacológicas”).

Lactação

Não se sabe se a pirfenidona ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Dados farmacocinéticos em animais mostraram a excreção de pirfenidona e/ou seus metabólitos no leite, com potencial para acúmulo de pirfenidona e/ou seus metabólitos no leite (vide “Segurança Pré-Clínica” do item “Características Farmacológicas”). Não se pode afastar o risco para a criança em aleitamento. Deve-se optar entre descontinuar a amamentação ou descontinuar a terapia com pirfenidona, considerando o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia com pirfenidona para a mãe.

Uso em pediatria

A segurança e eficácia de pirfenidona não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

Uso em idosos

Não é necessário ajuste da dose de acordo com a idade.

Insuficiência Renal

A pirfenidona deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal leve a moderada.

A segurança, eficácia e farmacocinética de pirfenidona não foram estudadas em pacientes com insuficiência renal grave (CrCl < 30 mL/min) ou doença renal terminal com necessidade de diálise. Dessa forma, pirfenidona não deve ser usado nesses pacientes.

Insuficiência Hepática

A pirfenidona deve ser utilizada com cautela em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. A segurança, eficácia e farmacocinética de pirfenidona não foram estudadas em pacientes com insuficiência hepática grave ou doença hepática terminal, dessa forma, pirfenidona não deve ser administrada nesses pacientes.

Até o momento, não há informações de que a pirfenidona possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações com outros medicamentos e outras formas de interação

A pirfenidona é metabolizada principalmente através de CYP1A2, com mínimas contribuições de outras isoenzimas CYP, incluindo CYP2C9, 2C19, 2D6 e 2E1.

Fluvoxamina e inibidores da CYP1A2

Em um estudo Fase 1, a coadministração de pirfenidona e fluvoxamina (um potente inibidor de CYP1A2 com efeitos inibitórios sobre outras isoenzimas CYP [CYP2C9, 2C19 e 2D6]) resultou em um aumento de 4 vezes na exposição a pirfenidona em não fumantes.

Egurinel® (pirfenidona) é contraindicado para pacientes em uso concomitante de fluvoxamina (vide item “Contraindicações”). A fluvoxamina deve ser descontinuada antes do início da terapia com Egurinel® (pirfenidona) e evitada durante o tratamento, devido à depuração reduzida da pirfenidona.

Extrapolações *in vitro* e *in vivo* indicam que inibidores potentes e seletivos de CYP1A2 têm o potencial para aumentar a exposição a pirfenidona em aproximadamente 2 a 4 vezes. Se o uso concomitante de Egurinel® (pirfenidona) com um inibidor potente e seletivo de CYP1A2 não puder ser evitado, a dose de Egurinel® (pirfenidona) deve ser reduzida para 801 mg por dia (uma cápsula, três vezes por dia). Os pacientes devem ser monitorados com cuidado em relação à emergência de reações adversas associadas com a terapia de Egurinel® (pirfenidona).

Descontinue Egurinel® (pirfenidona), se necessário (vide itens “Posologia e Modo de Usar” e “Advertências e Precauções”).

A coadministração de Egurinel® (pirfenidona) e ciprofloxacino 750 mg (inibidor moderado e seletivo de CYP1A2) aumentou a exposição a pirfenidona em 81%. Se o uso de ciprofloxacino 750 mg duas vezes por dia não puder ser evitado, a dose de Egurinel® (pirfenidona) deve ser reduzida para 1602 mg por dia (duas cápsulas, três vezes por dia). Egurinel® (pirfenidona) deve ser usado com cautela quando o ciprofloxacino for utilizado em dose de 250 mg ou 500 mg, uma ou duas vezes por dia.

Egurinel® (pirfenidona) deve ser utilizado com cautela em pacientes tratados com outros inibidores moderados de CYP1A2.

Agentes ou combinações de agentes que sejam inibidores moderados ou potentes de CYP1A2 e também uma ou mais das outras isoenzimas CYP envolvidas no metabolismo da pirfenidona (CYP2C9, 2C19, 2D6 e 2E1) devem ser evitados durante o tratamento com Egurinel® (pirfenidona).

Uso de cigarro e indutores de CYP1A2

Um estudo Fase 1 de interação avaliou o efeito do cigarro (indutor CYP1A2) sobre a farmacocinética de pirfenidona. A exposição à pirfenidona em tabagistas foi 50% da observada em não fumantes. O tabagismo tem o potencial para induzir a produção de enzimas hepáticas e por isso aumenta a depuração e reduz a exposição ao Egurinel® (pirfenidona). O uso concomitante de indutores potentes de CYP1A2, incluindo o fumo, deve ser evitado durante a terapia com Egurinel® (pirfenidona) com base na relação observada entre o uso de cigarro e seu potencial para induzir CYP1A2. Os pacientes devem ser estimulados a descontinuar o uso de indutores potentes de CYP1A2 e interromper o tabagismo antes e durante o tratamento com pirfenidona.

No caso de indutores moderados de CYP1A2 (p.ex., omeprazol), o uso concomitante pode teoricamente resultar em redução dos níveis plasmáticos de pirfenidona.

A coadministração de medicamentos que atuem como indutores potenciais tanto de CYP1A2 quanto de outras isoenzimas CYP envolvidas no metabolismo da pirfenidona (p.ex., rifampicina) pode resultar em redução significativa dos níveis plasmáticos de pirfenidona. Esses medicamentos devem ser evitados sempre que possível.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Egurinel® (pirfenidona) apresenta prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, devendo ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

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

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

Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com data de validade vencida

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

Características físicas e organolépticas: Cápsulas duras de gelatina nº 0, de corpo amarelo opaco e tampa celeste opaca, contendo um granulado de cor branca a amarelo claro.

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de Administração

Egurinel® (pirfenidona) deve ser administrado inteiro com água e com alimento para reduzir a possibilidade de náuseas e tontura (vide item “Reações Adversas” e “Propriedades Farmacocinéticas do item “Características Farmacológicas”).

Posologia

Adultos

Ao iniciar o tratamento, a dose deve ser escalonada em um período de 14 dias até a dose diária recomendada de nove cápsulas por dia, como se segue:

Dias 1 a 7: uma cápsula, três vezes por dia (801 mg/dia)

Dias 8 a 14: duas cápsulas, três vezes por dia (1602 mg/dia)

Dias 15 em diante: três cápsulas, três vezes por dia (2403 mg/dia)

A dose diária recomendada de Egurinel® (pirfenidona) para pacientes com FPI é de três cápsulas de 267 mg três vezes por dia com alimentos até um total de 2403 mg/dia.

Doses acima de 2403 mg/dia não são recomendadas para nenhum paciente (vide item “Superdose”).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Conduta em caso de esquecimento

Pacientes que perderem 14 dias consecutivos ou mais de tratamento com Egurinel® (pirfenidona) devem reiniciar a terapia se submetendo ao esquema de escalonamento inicial de 2 semanas até a dose diária recomendada.

Para interrupção de tratamento de menos de 14 dias consecutivos, a dose pode ser reiniciada na dose diária recomendada previamente sem escalonamento.

Ajustes de dose e outras considerações

Eventos gastrointestinais:

Em pacientes que apresentarem intolerância à terapia por efeitos colaterais gastrointestinais, eles devem ser orientados a ingerir o medicamento com alimentos. Se os sintomas persistirem, o tratamento com Egurinel® (pirfenidona) pode ser reduzido para 1-2 cápsulas (267 mg – 534 mg), 2-3 vezes/dia com alimentos, com reescalonamento até a dose diária recomendada conforme a tolerância. Se os sintomas persistirem, os pacientes podem ser orientados para interromper o tratamento durante 1 ou 2 semanas para permitir que os sintomas sejam resolvidos.

Reação de Fotossensibilidade ou erupção cutânea:

Os pacientes que apresentarem reação de fotossensibilidade ou erupção cutânea leve a moderada devem ser orientados sobre a necessidade de usar bloqueador solar diariamente e evitar a exposição ao sol (vide item “Advertências e Precauções”). A dose de Egurinel® (pirfenidona) pode ser reduzida para 3 cápsulas/dia (1 cápsula três vezes por dia). Se a erupção persistir depois de 7 dias, Egurinel® (pirfenidona) deve ser descontinuado durante 15 dias, com reescalonamento até a dose diária recomendada da mesma forma que o período de escalonamento de dose.

Os pacientes que apresentarem reação de fotossensibilidade ou erupção graves devem ser orientados a interromper o tratamento e buscar atendimento médico (vide item “Advertências e Precauções”). Depois de resolvida a erupção, Egurinel® (pirfenidona) pode ser reintroduzido e reescalonado até a dose diária recomendada, a critério do médico.

Função hepática:

Se um paciente apresentar uma elevação das aminotransferases > 3 a < 5 vezes o LSN sem elevação da bilirrubina depois de iniciar a terapia com Egurinel® (pirfenidona), outras causas devem ser excluídas e o paciente monitorado com cuidado. Deve-se considerar a descontinuação de outros medicamentos associados a toxicidade hepática. Se for clinicamente adequado, a dose de Egurinel® (pirfenidona) deve ser reduzido ou o tratamento interrompido. Depois que as provas de função hepática estiverem dentro dos limites normais, Egurinel® (pirfenidona) pode ser reescalonado até a dose diária recomendada, se tolerada.

Se um paciente apresentar uma elevação de aminotransferase > 3 a < 5 vezes o LSN acompanhada de hiperbilirrubinemia ou sinais clínicos ou sintomas indicativos de lesão hepática, o tratamento com Egurinel® (pirfenidona) deve ser descontinuado e o paciente não deve receber o medicamento novamente.

Se um paciente apresentar uma elevação de aminotransferase ≥ 5 vezes o LSN, Egurinel® (pirfenidona) deve ser descontinuado e o paciente não deve receber o medicamento novamente.

Modificações de dose devido a interação com medicamentos:

- Forte inibidor da CYP1A2 (por exemplo, fluvoxamina): reduzir a dose de Egurinel® (pirfenidona) para 3 cápsulas/dia (1 cápsula três vezes ao dia).

- Moderado inibidor da CYP1A2 (por exemplo, ciprofloxacino): com o uso de ciprofloxacino na dose de 750 mg duas vezes ao dia, reduzir a dose de Egurinel® (pirfenidona) para 6 cápsulas/dia (2 cápsulas três vezes por dia).

Populações Especiais

Idosos

Não é necessário ajuste em pacientes com 65 anos de idade ou mais (vide item “Características Farmacológicas”)

Insuficiência Hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (Classe A e B de *Child-Pugh*). No entanto, como os níveis plasmáticos de pirfenidona podem aumentar em alguns indivíduos com insuficiência hepática leve a moderada, deve-se ter cautela no tratamento com Egurinel® (pirfenidona) nesta população. Os pacientes devem ser monitorados rigorosamente em relação a sinais de toxicidade, especialmente se estiverem recebendo concomitantemente um inibidor conhecido de CYP1A2 (vide

item “Interações Medicamentosas” e “Características Farmacológicas”). A pirfenidona não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave ou com doença hepática terminal e não deve ser utilizado em pacientes com essas condições. Recomenda-se monitorar a função hepática durante o tratamento, podendo ser necessários ajustes de dose em caso de elevações (vide item “Advertências e Precauções” e “Farmacocinética em Populações Especiais” do item “Características Farmacológicas”).

Insuficiência Renal

Não é necessário nenhum ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve. Egurinel® (pirfenidona) deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal moderada (CrCl 30 – 50 mL/min (vide item “Farmacocinética em Populações Especiais”). A terapia com Egurinel® (pirfenidona) não deve ser usada em pacientes com insuficiência renal grave (CrCl < 30 ml/min) nem doença renal terminal com necessidade de diálise (vide “Farmacocinética em Populações Especiais” do item “Características Farmacológicas”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos Clínicos

A segurança da pirfenidona foi avaliada em 623 pacientes, a partir de três estudos clínicos Fase 3.

A Tabela 4 resume as reações adversas ao medicamento (RAM) que foram reportadas em associação com o uso de pirfenidona em estudos clínicos. As reações adversas ao medicamento estão listadas de acordo com a classe de sistemas de órgãos. As categorias de frequências são: Muito comum ($\geq 1/10$) e Comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).

Tabela 4: Reações adversas que ocorreram em pacientes tratados com pirfenidona em estudos clínicos

RAM (MedDRA)	Pirfenidona (n=623)	
Duração do Estudo	52-72 semanas	
Classe de sistema de órgãos	Todos os graus (%)	Categoria de frequência
Infecções e Infestações		
Infecção do trato respiratório superior	26,8%	Muito comum
Infecção do trato urinário	7,1%	Comum
Distúrbios do Metabolismo e da Nutrição		
Redução do apetite	20,7%	Muito comum
Redução de peso	10,1%	Muito comum
Distúrbios Psiquiátricos		
Insônia	10,4%	Muito comum
Distúrbios do Sistema Nervoso		
Cefaleia	22,0%	Muito comum
Tontura	18,0%	Muito comum
Disgeusia	5,8%	Comum
Sonolência	3,5%	Comum
Letargia	2,4%	Comum
Distúrbios vasculares		
Fogacho	4,0%	Comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinos		
Tosse	27,8%	Muito comum
Dispneia	16,9%	Muito comum
Tosse produtiva	5,3%	Comum
Distúrbios Gastrointestinais		
Náuseas	36,1%	Muito comum
Diarreia	25,8%	Muito comum
Dispepsia	18,5%	Muito comum
Vômitos	13,3%	Muito comum
Doença do refluxo gastroesofágico	11,1%	Muito comum
Constipação	10,6%	Muito comum

Desconforto estomacal	8,5%	Comum
Dor abdominal superior	7,2%	Comum
Distensão abdominal	6,9%	Comum
Dor abdominal	6,3%	Comum
Flatulência	5,5%	Comum
Desconforto abdominal	3,7%	Comum
Gastrite	2,7%	Comum
Distúrbios Hepatobiliares		
Gama glutamyl transferase (GGT) aumentada	3,9%	Comum
ALT aumentada	3,2%	Comum
AST aumentada	2,7%	Comum
Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo		
Erupção cutânea	30,3%	Muito comum
Reação de fotossensibilidade	9,3%	Comum
Prurido	7,9%	Comum
Eritema	4,0%	Comum
Pela seca	3,4%	Comum
Rash macular	2,1%	Comum
Rash com prurido	2,1%	Comum
Erupção cutânea eritematosa	1,6%	Comum
Distúrbios Músculo-Esqueléticos e do Tecido Conectivo		
Artralgia	10,0%	Muito comum
Mialgia	4,0%	Comum
Distúrbios Gerais e Condições do Local de Administração		
Fadiga	26,0%	Muito comum
Astenia	6,4%	Comum
Dor no peito não-cardíaca	5,1%	Comum
Dano por envenenamento e complicações de procedimento		
Queimadura de sol	3,7%	Comum

Pós-Comercialização

Além das reações adversas identificadas a partir de estudos clínicos, as seguintes reações adversas foram identificadas durante a utilização pós-aprovação de pirfenidona. Como essas reações podem ser reportadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar confiavelmente sua frequência.

Tabela 5: Reações adversas identificadas durante a experiência pós-comercialização

Classe de sistema de órgãos	Incidência (%)	Categoria de frequência
Distúrbios do sangue e sistema linfático		
Agranulocitose	0,5% ²	Incomum
Distúrbios de sistema imunológico		
Angioedema	0,5% ²	Incomum
Anafilaxia	N/A	Desconhecida
Distúrbios hepatobiliares		
Bilirrubina aumentada em combinação com aumentos de ALT e AST	0,2% ¹	Incomum
Lesão hepática induzida por medicação clinicamente relevante, incluindo relatos isolados com desfecho fatal	0,5% ²	Incomum

¹ Maior incidência observada durante os estudos clínicos pivotais.

² A categoria de incidência e frequência das RAMs observadas somente na pós-comercialização é definida como limite superior do intervalo de confiança de 95% calculado com base no total de pacientes expostos a pirfenidona nos estudos clínicos.

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

10. SUPERDOSE

A experiência clínica com superdosagem é muito limitada. Múltiplas doses de Egurinel® (pirfenidona) até uma dose total de 4806 mg/dia foram administradas na forma de seis cápsulas de 267 mg três vezes por dia a voluntários adultos saudáveis durante um período de escalonamento de dose de 12 dias. As reações adversas foram leves, transitórias e compatíveis com as reações adversas mais frequentemente reportadas para Egurinel® (pirfenidona).

No caso de uma suspeita de superdosagem, devem ser fornecidos cuidados médicos de suporte de sinais vitais e observação cuidadosa da situação clínica do paciente.

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

DIZERES LEGAIS

MS n°: 1.2214.0114

Farm. Resp.: Marcia da Costa Pereira
CRF-SP n°: 32700

Fabricado por:

Asofarma S.A.I. y C.
Cidade Autónoma de Buenos Aires- Argentina

Importado por:

Adium S.A.
Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3400
Água Preta- Pindamonhangaba- SP
CNPJ 55.980.684/0001-27

SAC: 0800 016 6575
www.adium.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 06/06/2022.



Código interno VPS 0037/03

Histórico de Alteração da Bula²⁰

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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações relacionadas ²³
01/09/20	2957430/20-7	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12					SUBMISSÃO INICIAL	VP /VPS 344621A	267 MG CAP DURA CT BL AL PLAST TRANS ACLAR X 270
03/03/21	0834294216	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<p>Bula paciente:</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>Bula profissional:</p> <p>1. RESULTADOS DE EFICÁCIA</p> <p>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS</p>	VP /VPS 344621A/1	267 MG CAP DURA CT BL AL PLAST TRANS ACLAR X 270

23/03/2021	1114021216	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Bula paciente: 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? Bula profissional: 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENT O DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP /VPS 344621B	267 MG CAP DURA CT BL AL PLAST TRANS ACLAR X 270
02/04/2021	1342037/21- 2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Bula paciente: DIZERES LEGAIS Bula profissional: DIZERES LEGAIS	VP /VPS 344621C	267 MG CAP DURA CT BL AL PLAST TRANS ACLAR X 270
29/11/2021	4700000210	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração	NA	NA	NA	NA	Bula do profissional de saúde: - Reações Adversas	VP/VPS 344621D	267 MG CAP DURA CT BL AL PLAST TRANS ACLAR X 270

		de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12					Bula do paciente: - Quais os males que este medicamento pode me causar?		
06/09/2022	4656350/22-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Bula paciente: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? Bula profissional: 5. Advertências e precauções	VP /VPS 0037/02	267 MG CAP DURA CT BL AL PLAST TRANS ACLAR X 270
09/01/2023	Será gerado após conclusão do fluxo de peticionamento eletrônico	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres legais	VP/VPS	267 MG CAP DURA CT BL AL PLAST TRANS ACLAR X 270

²⁰ Informar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bula, pois apenas o

procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bula.

²¹ Informar quais Itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09:

- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
- APRESENTAÇÕES
- COMPOSIÇÃO
- PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
- COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
- QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
- ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
- COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
- O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
- QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
- O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?
- INDICAÇÕES
- RESULTADOS DE EFICÁCIA
- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
- CONTRA-INDICAÇÕES
- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
- CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
- POSOLOGIA E MODO DE USAR
- REAÇÕES ADVERSAS
- SUPÉRDOSE
- DIZERES LEGAIS

²² Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

²³ Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.