



SULPAN[®]
(sulpirida + bromazepam)

Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Cápsula gelatinosa dura

25 mg+ 1 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SULPAN

sulpirida
bromazepam

APRESENTAÇÃO

Cápsulas 25 mg + 1 mg: embalagem com 20.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém 25 mg de sulpirida e 1 mg de bromazepam.
Excipientes: lactose monoidratada, talco, estearato de magnésio e hietelose.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

SULPAN é indicado para o tratamento de pacientes que apresentam sintomas de ansiedade, tensão, excitação, insônia, tristeza, depressão e inibição psicomotora. Mostra-se particularmente útil nas manifestações psicossomáticas, como as de natureza gastrintestinais, cardiológicas (inclusive neurose cardíaca), reumatológicas, geniturinárias, náuseas, cefaleia de tensão, asma, etc. Depressões reativas, neuroses, alcoolismo, labilidade emocional e afetiva e psicopatologia geriátrica são condições que respondem bem à terapêutica com SULPAN.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo realizado com pacientes sofrendo síndrome depressiva com sintomas leves a moderados, demonstrou que a sulpirida foi superior ao placebo no efeito anti-depressivo (Rüther, E.; et. al. 1999).

Estudos duplo-cego comparando o uso de amitriptilina versus sulpirida em pacientes com depressão de várias etiologias demonstrou que os pacientes que fizeram uso da sulpirida apresentaram boa resposta assim como os que fizeram uso da amitriptilina (Ravizza, L. J.; 1999; Standish-Barry et. al. 1983).

O mesmo foi identificado quando se comparou a sulpirida a imipramina no tratamento de pacientes com depressão (Lecrubier, Y.; et. al. 1997).

Bromazepam em doses orais de 6 a 30 mg/dia (dose única ou dividida) foi eficaz na neurose de ansiedade (Cherpillod, C. & Hitz, F.; 1976; Kerry, R. J.; et. al. 1972a; Kerry, R. J.; et. al.; 1974a). As doses em geral variam entre 3 a 18 mg/dia (doses divididas) para o tratamento da neurose. Reynolds, J. E. F.; 1990).

Doses únicas de 1,5 a 6 mg/dia, administradas à noite demonstraram bons resultados em pacientes ansiosos (Montandon, A. & Halpem, A.; 1977).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 - Cherpillod, C. & Hitz, F. Bromazepam (Lexotanil). Clinical trial and double-blind at different dosing with valium(R). Praxis, 1976; 65: 693-698.

2 - Kerry, R. J.; et. al. A double-blind crossover comparison of RO-3350, bromazepam, diazepam (Valium(R)) and chlordiazepoxide (Librium(R)) in the treatment of neurotic anxiety. Psychosomatics, 1972a; 13: 122-124.

3 - Kerry, R. J.; et. al. Bromazepam, medazepam, chlordiazepoxide in treatment of neurotic anxiety. Br J Psychiatry, 1974; 124: 485-486.

4 - Lecrubier, Y.; et. al. Amisulpride versus imipramine and placebo in dysthymia and major depression. Amisulpride Study Group. J Affect Disord., 1997 Apr; 43(2): 95-103.

5 - Montandon, A. & Halpem, A. Treatment of functional disorders of patients of a medical outpatient department with bromazepam in a single daily dose. Ther Umsch, 1977; 34: 701-707.

6 - Ravizza, L. J. Amisulpride in medium-term treatment of dysthymia: a six-month, double-blind safety study versus amitriptyline. Psychopharmacol., 1999; 13(3): 248-54.

7 - Reynolds, J. E. F. (Ed): Martindale: The Extra Pharmacopoeia, (electronic version). Micromedex, Inc. Denver, CO. 1990.

8 - Rüther, E.; et. al. Antidepressant action of sulpiride. Results of a placebo-controlled double-blind trial. Pharmacopsychiatry, 1999 Jul; 32(4): 127-35.

9 - Standish-Barry, et. al. A randomized double blind group comparative study of sulpiride and amitriptyline in affective disorder. Psychopharmacology (Berl), 1983; 81(3): 258-60.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O bromazepam age sobre o sistema nervoso central, particularmente no sistema límbico, centro regulador das emoções, apresentando atividade ansiolítica e tranquilizante. A sulpirida atua como neuroléptico, apresentando propriedade antidepressiva, ansiolítica e antiemética. A ação combinada das duas substâncias permite utilizar doses menores de cada uma, com potencialização dos seus efeitos terapêuticos e redução das reações adversas.

Propriedades Farmacocinéticas

Sulpirida

A sulpirida, na apresentação do SULPAN, é absorvida em 4,5 horas. A biodisponibilidade da droga é de 25 a 35%, com variações individuais significativas. Pode haver influência da ingestão concomitante de alimentação. Suas concentrações plasmáticas são proporcionais às doses administradas, e são máximas

entre 1 e 6 horas da sua administração oral. Ocorre baixa difusão ao sistema nervoso central, onde é encontrada em maior proporção na hipófise. Sua taxa de ligação proteica é inferior a 40% e sua meia-vida plasmática é de 7 horas.

Contrariamente ao que se observa em animais, a sulpirida é muito pouco metabolizada no homem - 90% da dose administrada via intravenosa é excretada na urina sem metabolização. A eliminação do fármaco é essencialmente renal.

Bromazepam

Absorção

Para as formas convencionais, de liberação imediata, as concentrações plasmáticas máximas são atingidas 2 horas após a administração oral.

Distribuição

O bromazepam apresenta teor médio de ligação às proteínas plasmáticas de 70%. Seu volume de distribuição é de 50 litros.

Metabolismo e eliminação

O bromazepam é metabolizado no fígado. Do ponto de vista quantitativo, predominam dois metabólitos, inativos: 3-hidroxi-bromazepam e 2-(2-amino-5-bromo-3-hidroxibenzoil) piridina. A recuperação urinária de bromazepam intacto e de conjugados glicuronados do 3-hidroxi-bromazepam e da 2-(2-amino-5-bromo-3-hidroxibenzoil) piridina é de 2%, 27% e 40% da dose administrada.

O bromazepam apresenta meia-vida de eliminação de aproximadamente 20 horas. A depuração plasmática ("clearance") é de 40 mL/min.

Carcinogenicidade

Estudos de carcinogenicidade conduzidos em ratos não revelaram nenhuma evidência de um potencial carcinogênico para bromazepam.

Mutagenicidade

Bromazepam não se mostrou genotóxico em testes "in vitro" e "in vivo"

Genotoxicidade

O bromazepam não foi genotóxico em testes "in vitro" e "in vivo".

Alteração da fertilidade

A administração oral diária de bromazepam não causou nenhum efeito na fertilidade e na capacidade reprodutiva geral de ratos.

Toxicidade Crônica

Os estudos de toxicidade de longo prazo não mostraram desvios dos valores normais, com exceção de um aumento do peso do fígado. O exame histopatológico revelou uma hipertrofia hepatocelular centro lobular, considerada indicativo de indução enzimática pelo bromazepam. Os efeitos colaterais observados após a administração de altas doses foram: sedação, ataxia, eventos de convulsão (breves e isolados), aumento ocasional da fosfatase alcalina sérica e aumento limítrofe da SGPT (AL T), de gravidade leve a moderada.

Farmacocinética em populações especiais

Idosos: a meia-vida de eliminação pode ser prolongada em pacientes idosos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

SULPAN é contraindicado para uso por:

- pacientes com hipersensibilidade à sulpirida, ao bromazepam, aos benzodiazepínicos, ou a qualquer componente da fórmula;
- pacientes com tumor dependente de prolactina (ex. prolactinomas da glândula pituitária e câncer de mama);
- pacientes portadores de "miastenia gravis" e insuficiência respiratória grave;
- pacientes com diagnóstico ou suspeita de feocromocitoma;
- pacientes com insuficiência hepática grave (os benzodiazepínicos não são indicados para estes pacientes pois podem causar encefalopatia);
- pacientes com síndrome da apneia obstrutiva do sono;
- Gravidez e lactação (vide "Advertências e Precauções - Lactação");
- pacientes com glaucoma de ângulo fechado;
- utilização concomitante com levodopa ou medicamentos antiparkinsonianos (incluindo ropinirol) (vide "Interações Medicamentosas");
- pacientes que sofrem de intoxicação aguda com o uso de álcool, medicamentos hipnóticos, analgésicos ou psicotrópicos (neurolépticos, antidepressivos, lítio);

- porfiria aguda.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

A sulpirida pode induzir o prolongamento do intervalo QT (vide "Reações Adversas"). Este efeito é conhecido por potencializar o risco de arritmias ventriculares graves como torsades de pointes.

Antes da administração de SULPAN e, se possível, de acordo com o estado clínico do paciente, recomenda-se o monitoramento de fatores que podem favorecer a ocorrência dessas arritmias, como por exemplo:

- bradicardia (menor que 55 bpm);
- desequilíbrio eletrolítico, em particular hipocalemia;
- prolongamento congênito do intervalo QT;
- tratamento concomitante com medicamentos que podem causar bradicardia considerável (< 55 bpm);
- hipocalemia;
- condução intra cardíaca diminuída ou prolongamento do intervalo QT (vide "Interações Medicamentosas").

O paciente deve ser verificado regularmente no início do tratamento para reduzir a dosagem e/ou frequência de administração e evitar uma sobredosagem causada pelo acúmulo.

Acidente Vascular Cerebral

Em estudos clínicos randomizados versus placebo realizados em uma população de pacientes idosos com demência e tratados com fármacos antipsicóticos atípicos foi observado um aumento de 3 vezes no risco da ocorrência de eventos cerebrovasculares. O mecanismo pelo qual ocorre esse aumento não é conhecido. Um aumento no risco com a administração de outros fármacos antipsicóticos ou outras populações de pacientes não pode ser excluído. A sulpirida deve ser usada com cautela em pacientes com fatores de risco para acidente vascular cerebral.

Assim como com outros neurolépticos, pode ocorrer Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM), uma complicação potencialmente fatal, caracterizada por hipertermia, rigidez muscular e disfunção autonômica. Foram observados casos com características atípicas, tais como hipertermia sem rigidez muscular ou hipertonia. Em caso de hipertermia de origem desconhecida, que pode ser considerada como um sinal/sintoma precoce de SNM ou como um SNM atípica, a sulpirida deve ser descontinuada prontamente com supervisão médica.

Devido ao aumento do risco de desenvolvimento/agravamento dos sintomas extrapiramidais, sulpirida deve ser usada somente quando for absolutamente necessário em pacientes portadores do mal de Parkinson ou demência por corpos de Lewy.

Pacientes idosos com demência

Os pacientes idosos com psicose relacionada à demência e tratados com medicamentos antipsicóticos apresentam aumento do risco de morte. A análise de 17 estudos placebo-controlados (duração modal de 10 semanas), majoritariamente em pacientes utilizando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelou um risco de óbito entre 1,6 a 1,7 vezes maior em pacientes tratados com o medicamento do que em pacientes tratados com placebo. Durante o curso de um típico estudo controlado por 10 semanas, a taxa de óbito em pacientes tratados com o medicamento foi de aproximadamente 4,5%, comparado com a taxa de aproximadamente 2,6% no grupo recebendo placebo. Embora os casos de óbito em ensaios clínicos com antipsicóticos atípicos sejam variados, a maioria dos óbitos parece ter ocorrido naturalmente por problemas cardiovasculares (exemplo: insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecciosos (exemplo: pneumonia). Estudos observacionais sugerem que, similarmente aos medicamentos antipsicóticos atípicos, o tratamento com medicamentos antipsicóticos convencionais pode aumentar a mortalidade. Não está claro o quanto este achado de mortalidade aumentada pode ser atribuído ao medicamento antipsicótico ao invés de algumas características dos pacientes.

Tromboembolismo venoso

Casos de tromboembolismo venoso, algumas vezes fatais, foram reportados com medicamentos antipsicóticos. Portanto, SULPAN deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de riscos para tromboembolismo (vide "Reações Adversas").

Câncer de mama

A sulpirida pode aumentar os níveis de prolactina. Portanto, recomenda-se precaução e os pacientes com história ou uma história familiar de câncer de mama devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento.

Reações anafiláticas graves

Reações anafiláticas/anafilactoides graves foram reportadas com o uso de benzodiazepínicos. Foram notificados casos de angioedema envolvendo a língua, glote ou laringe em pacientes após o uso da primeira dose ou de doses subsequentes de benzodiazepínicos. Alguns pacientes que utilizaram benzodiazepínicos apresentaram sintomas adicionais, como dispneia, aperto na garganta, náuseas e vômitos. Alguns pacientes necessitaram de tratamento emergencial. Se o angioedema afetar a língua, glote ou laringe, poderá ocorrer obstrução das vias aéreas, podendo ser fatal. Pacientes que desenvolvem angioedema após o tratamento com benzodiazepínicos não devem ser tratados com o medicamento novamente.

Tolerância

Pode ocorrer alguma redução na resposta aos efeitos dos benzodiazepínicos, após uso repetido por algumas semanas.

Dependência

O uso de benzodiazepínicos pode levar ao desenvolvimento de dependência física e psíquica. O risco de dependência pode aumentar com a dose e a duração do tratamento; também é maior em pacientes com histórico de abuso de drogas ou álcool.

Portanto, os benzodiazepínicos devem ser usados com extrema cautela em pacientes com histórico de abuso de álcool ou drogas. A possibilidade de dependência é reduzida quando o bromazepam é usado na dose apropriada com um tratamento de curto prazo.

Abstinência

Uma vez desenvolvida a dependência física, a interrupção repentina do tratamento será acompanhada por sintomas de abstinência. Estes podem consistir em dores de cabeça, diarreia, dores musculares, ansiedade extrema, tensão, inquietação, confusão e irritabilidade. Em casos graves, podem ocorrer os seguintes sintomas: desrealização, despersonalização, hiperacusia, dormência e formigamento das extremidades, hipersensibilidade à luz, ruído e contato físico, alucinações ou ataques epiléticos. Outros sintomas são: depressão, insônia, sudorese, zumbido persistente, movimentos involuntários, vômitos, parestesia, alterações perceptivas, câibras abdominais e musculares, tremor, mialgia, agitação, palpitações, taquicardia, ataques de pânico, vertigem, hiperreflexia, perda de memória de curto prazo, hipertermia.

Insônia e Ansiedade de rebote

Durante a descontinuação do tratamento o paciente pode apresentar síndrome transitória, durante a qual os sintomas que o levaram ao tratamento com benzodiazepínicos reaparecem de forma intensificada. Pode ser acompanhada por outras reações, incluindo alterações de humor, ansiedade, inquietação ou dificuldade para dormir. Uma vez que o risco dos sintomas de abstinência é maior após a interrupção súbita do tratamento, recomenda-se que a dosagem seja reduzida gradualmente.

Amnésia

Os benzodiazepínicos podem induzir amnésia anterógrada. Esta condição ocorre geralmente algumas horas após a administração do medicamento e, desta forma, para reduzir este risco, deve-se garantir que os pacientes tenham um sono ininterrupto de 7-8 horas.

Amnésia anterógrada pode ocorrer com doses terapêuticas elevadas (documentadas com 6 mg), havendo aumento do risco com doses maiores.

Reações psiquiátricas e "paradoxais"

As reações paradoxais, como inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, ansiedade, delírio, raiva, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inadequado e outros efeitos comportamentais adversos podem ocorrer ao utilizar benzodiazepínicos. Caso isso ocorra, o uso do medicamento deve ser descontinuado. Essas reações são mais propensas a ocorrer em crianças e em idosos, bem como em pacientes com síndrome orgânica cerebral.

PRECAUÇÕES

Uma vez que existem relatos de hiperglicemia em pacientes tratados com fármacos antipsicóticos atípicos, os pacientes que estão iniciando o tratamento com sulpirida e que apresentam diagnóstico estabelecido de diabetes mellitus ou fatores de risco para diabetes, devem receber um monitoramento glicêmico adequado. Os neurolépticos podem diminuir o limiar epileptogênico e alguns casos de convulsão foram reportados com o uso de sulpirida (vide "Reações Adversas"). Portanto, os pacientes com histórico de epilepsia devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento com a sulpirida.

Em pacientes com comportamento agressivo ou agitação com impulsividade, a sulpirida pode ser administrada com um sedativo.

Foram reportadas leucopenia, neutropenia e agranulocitose no tratamento com medicamentos antipsicóticos, incluindo SULPAN. Infecções inexplicáveis ou febre podem ser evidências de discrasias sanguíneas (vide "Reações Adversas") e requerem investigação hematológica imediata.

SULPAN deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de glaucoma, íleo paralítico, estenose digestiva congênita, retenção urinária ou hiperplasia de próstata.

SULPAN deve ser utilizado com cautela em pacientes hipertensos, especialmente em pacientes idosos, devido ao risco de crise hipertensiva. Monitoramento adequado deve ser realizado.

SULPAN deve ser utilizado com cautela e sua prescrição deve ser limitada a pacientes com sinais e sintomas de depressão ou tendências suicidas.

Pacientes que fazem uso de SULPAN devem ser examinados regularmente no início do tratamento, a fim de reduzir a dosagem e / ou a frequência da administração e prevenir a sobredosagem causada pelo acúmulo no organismo.

Gravidez

Estudos em animais não indicaram efeitos danosos diretos ou indiretos com respeito à teratogenicidade e embriofetotoxicidade. Estudos em animais são insuficientes em relação aos transtornos do desenvolvimento neurológico em filhotes. A sulpirida atravessa a placenta.

Em humanos, existem dados clínicos muito limitados sobre a exposição de mulheres grávidas à sulpirida. O uso de sulpirida não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes, a menos que os benefícios justifiquem os riscos potenciais.

Os neonatos expostos a medicamentos antipsicóticos, incluindo SULPAN, durante o terceiro trimestre da gravidez correm o risco de apresentar reações adversas incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de abstinência que podem variar em severidade e duração após o parto (vide "Reações Adversas"). Existem relatos de agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, dificuldade respiratória ou distúrbios de alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser monitorados cuidadosamente.

Embora não existam dados clínicos específicos disponíveis para bromazepam, uma grande quantidade de dados gerados a partir de estudos indica que a exposição aos benzodiazepínicos durante o primeiro trimestre da gravidez não está associado a um aumento do risco de malformação grave. Entretanto, alguns estudos epidemiológicos observacionais iniciais apresentaram um aumento no risco de formação do lábio leporino. O tratamento com altas doses de benzodiazepínicos durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez, mesmo quando utilizado em baixas doses, pode levar a uma diminuição dos movimentos fetais e uma variabilidade da frequência cardíaca fetal.

Categoria de risco na gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Fertilidade

Foi observada uma diminuição na fertilidade ligada aos efeitos farmacológicos do fármaco (efeito mediado pela prolactina) nos animais tratados.

Lactação

A sulpirida é excretada no leite materno. A amamentação é contraindicada.

Populações especiais

Pacientes idosos: SULPAN deve ser usada com cautela em pacientes idosos, pois a sensibilidade ao produto está aumentada nessa faixa etária. No caso de pacientes idosos com demência (vide "Advertências e Precauções"). O seu uso pode estar associado a um aumento de risco de quedas e fraturas devido a efeitos colaterais como ataxia, fraqueza muscular, tontura, sonolência, cansaço e fadiga, portanto, é recomendado tratar pacientes idosos com cautela. Em idosos a dose deve ser reduzida.

Pacientes com insuficiência renal: deve-se reduzir a dose de sulpirida em casos de insuficiência renal. Bromazepam deve ser realizado com cautela.

Pacientes com insuficiência respiratória crônica: deve-se ter particular cuidado devido ao risco de depressão respiratória.

Pacientes com insuficiência hepática grave: O uso de SULPAN pode desencadear episódios de encefalopatia hepática em pacientes com insuficiência hepática grave.

Pacientes com insuficiência cardíaca e baixa pressão arterial: Os pacientes devem ser submetidos a exames regulares durante a terapia com SULPAN (como é recomendado para outros benzodiazepínicos e outros agentes psicofarmacológicos).

Crianças: a segurança e eficácia de sulpirida não foram completamente investigadas em crianças. Por essa razão, deve-se ter cautela ao prescrever sulpirida a crianças.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Mesmo quando utilizado da maneira recomendada, a sulpirida pode causar sedação.

Bromazepam pode causar sedação, amnésia, concentração prejudicada e função muscular prejudicada que pode, adversamente, afetar a capacidade de dirigir ou operar máquinas. A ingestão simultânea de álcool pode agravar este efeito.

Caso a duração de sono seja insuficiente, aumenta a probabilidade de prejudicar

Durante o tratamento o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, de deficiência Lapp de lactase ou má absorção glicose/galactose não devem tomar este medicamento pois contém lactose.

Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA (na composição da cápsula) que pode causar reações de natureza alérgica, ente as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento-medimento

Associação contraindicada

Levodopa, medicamentos antiparkinsonianos (incluindo ropinirol): antagonismo recíproco dos efeitos entre levodopa ou medicamentos antiparkinsonianos (incluindo ropinirol) e neurolépticos.

Associações não recomendadas

Uso concomitante com medicamentos que podem causar o prolongamento do intervalo QT ou induzir torsades de pointes (vide "Advertências e Precauções"):

- Medicamentos que induzem bradicardia como betabloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio (diltiazem, verapamil), clonidina, guanfacina e digitálicos.
- Medicamentos que induzem hipocalemia: diuréticos hipocalêmicos, laxativos, anfotericina B, glicocorticoides e tetracosactídeos. A hipocalemia deve ser corrigida.
- Antiarrítmicos classe Ia como quinidina e disopiramida.
- Antiarrítmicos classe III como amiodarona e sotalol.
- Outros medicamentos como pimozida, sultoprida, haloperidol, tioridazina, metadona, antidepressivos imipramínicos, lítio, bepridil, cisaprida, eritromicina IV, vincamina IV, halofantrina, pentamidina, esparfloxacino.

Associações que devem ser consideradas

Agentes anti-hipertensivos: efeito anti-hipertensivo e possibilidade de hipotensão ortostática aumentada (efeito aditivo).

Depressores do SNC incluindo narcóticos, analgésicos, anti-histamínicos HI sedativos, barbitúricos, benzodiazepínicos e outros ansiolíticos, clonidina e derivados. O uso concomitante com drogas depressoras do SNC, incluindo álcool, causam aumento no efeito sedativo na respiração e nos parâmetros hemodinâmicos.

Antiácidos e sucralfato: quando coadministrados ocorre a diminuição da absorção da sulpirida. Portanto, SULPAN deve ser administrado no mínimo duas horas antes destes fármacos.

Lítio: aumenta o risco de reações adversas extrapiramidais. A descontinuação dos dois medicamentos é recomendada aos primeiros sinais de neurotoxicidade.

Opioides (analgésicos, antitussígenos e tratamentos de substituição): devem ser utilizados com cautela, especialmente em idosos, devido a depressão da função respiratória. O uso concomitante com narcóticos pode causar aumento dos sintomas de euforia, podendo levar a um aumento de dependência psíquica.

Cimetidina: quando coadministrados pode prolongar a meia-vida de eliminação de bromazepam.

Teofilina e aminofilina: quando coadministrados podem reduzir os efeitos dos benzodiazepínicos.

Inibidores do citocromo P450: os compostos que inibem certas enzimas hepáticas (particularmente o citocromo P450) podem aumentar a atividade dos benzodiazepínicos. Em menor grau, isto também se aplica aos benzodiazepínicos que são metabolizadas apenas por conjugação.

Inibidores da enzima CYP3A4: Interações farmacocinéticas podem ocorrer quando bromazepam é administrado com medicamentos que inibem a enzima hepática CYP3A4 devido aos níveis aumentados de bromazepam. A coadministração de bromazepam com inibidores potentes de CYP3A4 (por ex., antifúngicos azólicos, inibidores da protease ou alguns macrolídeos) devem ser administrados com cautela e a redução da dose inicial deve ser considerada.

Interações medicamento-substância química

Associação não recomendada

Álcool: o álcool aumenta o efeito sedativo dos neurolépticos. Bebidas alcoólicas e medicamentos contendo álcool, não devem ser ingeridos durante o tratamento com SULPAN.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Deve-se evitar calor excessivo (temperatura superior a 40°C), proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 36 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

Cápsula dura de gelatina, cor amarelo ouro opaco, com gravação na cor preta, SULPAN, na tampa e nenhuma gravação no corpo, contendo pó fino branco, praticamente inodoro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tornar as cápsulas com líquido, por via oral.

3 a 4 cápsulas diárias, podendo atingir 6 cápsulas em casos severos. As doses de manutenção situam-se entre 1 e 2 cápsulas.

A posologia deve ser ajustada pelo médico conforme a resposta de cada paciente.

Não há estudos dos efeitos de SULPAN 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

Pacientes sob tratamentos prolongados ou com altas doses do produto não devem interromper o seu uso abruptamente. A suspensão do uso do produto antes do período indicado pelo médico pode resultar no insucesso do tratamento.

Ansiedade: O tratamento de pacientes com ansiedade deve ser realizado no menor período de tempo possível. O paciente deve ser reavaliado regularmente sendo necessário realizar avaliação da necessidade de continuação do tratamento, especialmente se o paciente não apresentar sintomas. A duração total do tratamento, em geral, não deve exceder 8 a 12 semanas, e seu processo de redução deve ocorrer de forma gradual. Em certos casos, pode ser necessário a extensão do uso além do período máximo de tratamento; nesse caso, não deve ocorrer sem uma reavaliação da condição do paciente.

Insônia: O tratamento de pacientes com insônia deve ser realizado no menor período de tempo possível. A duração do tratamento pode variar entre de alguns dias a duas semanas, até o máximo de quatro semanas, incluindo um período de suspensão gradual. Em determinados casos, pode ser necessário a extensão do uso além do período máximo de tratamento; em caso afirmativo, não deve ocorrer sem uma reavaliação da condição do paciente. O tratamento deve ser iniciado com a dose mais baixa recomendada. A dose máxima não deve ser excedida.

Populações especiais

Pacientes com insuficiência renal: deve-se reduzir a dose de sulpirida em casos de insuficiência renal.

Pacientes Idosos e Pacientes com Insuficiência Hepática: a dose deve ser determinada cuidadosamente pelo seu médico, que terá de considerar uma possível redução das dosagens anteriores, caso necessário.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($\geq 1/10$);

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$);

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$);

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$);

Reação muito rara ($< 1/10.000$);

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

Distúrbios autonômicos

Crises hipertensivas (em hipertensos ou portadores de feocromocitomas).

Distúrbios do sangue e sistema linfático (vide Advertências e Precauções)

Incomum: leucopenia.

Desconhecido: neutropenia, agranulocitose.

Distúrbios do sistema imunológico

Desconhecido: reações anafiláticas: urticária, dispneia, hipotensão, choque anafilático, e angioedema.

Distúrbios endócrinos

Comum: hiperprolactinemia.

Distúrbios psiquiátricos

Comum: insônia.

Desconhecido: confusão, distúrbios emocionais, alterações na libido, dependência e abuso, síndrome de abstinência, depressão, inquietação e agitação, irritabilidade, agressão, delírios e alucinações, raiva, pesadelos, psicose, comportamento anormal e outros comportamentos adversos, comprometimento da memória e amnésia anterógrada.

Distúrbios oculares

Desconhecido: diplopia e visão embaçada.

Distúrbios do sistema nervoso

Comum: sedação ou sonolência, distúrbios extrapiramidais (estes sintomas geralmente são reversíveis após administração de medicamentos antiparkinsonianos), parkinsonismo, tremor, acatisia.

Incomum: hipertonia, discinesia, distonia.

Raro: crises oculóginas.

Desconhecido: Síndrome Neuroléptica Maligna, hipocinesia, discinesia tardia (tem sido reportada, como com todos os neurolépticos, após a administração de neuroléptico por mais de 3 meses. Medicação antiparkinsoniana é ineficaz ou pode induzir o agravamento dos sintomas), convulsão, cefaleia, tontura, alerta reduzido, ataxia.

Distúrbios metabólicos e de nutrição

Desconhecido: hiponatremia, síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH).

Distúrbios cardíacos

Raro: arritmia ventricular, fibrilação ventricular, taquicardia ventricular.

Desconhecido: prolongamento do intervalo QT, parada cardíaca, torsades de pointes, morte súbita (vide "Advertências e Precauções"), insuficiência cardíaca.

Distúrbios vasculares

Incomum: hipotensão ortostática.

Desconhecido: tromboembolismo venoso, embolismo pulmonar, trombose venosa profunda, aumento da pressão arterial (vide "Advertências e Precauções").

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Desconhecido: pneumonia aspirativa (principalmente em associação com outros depressores do Sistema Nervoso Central), depressão respiratória (o nível da depressão respiratória irá depender da dose utilizada, os casos mais graves ocorrem com o uso de dose mais elevadas), apneia e agravamento da apneia do sono.

Distúrbios gastrintestinais

Comum: constipação, distúrbios gastrointestinais.

Incomum: hipersecreção salivar.

Desconhecido: náusea, vômito.

Distúrbios renais e urinários

Desconhecido: retenção urinária.

Distúrbios hepatobiliares

Comum: aumento das enzimas do fígado.

Desconhecido: lesão hepatocelular, colestática ou mista.

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos

Comum: rash maculopapular.

Desconhecido: prurido.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo

Desconhecido: torcicolo, trismo, rabdomiólise, fraqueza muscular.

Gravidez e condições no puerpério e perinatais

Desconhecido: sintomas extrapiramidais e síndrome de abstinência neonatal (vide "Advertências e Precauções - Gravidez").

Distúrbios do sistema reprodutivo e mama

Comum: dor nas mamas, galactorreia.

Incomum: aumento das mamas, amenorreia, orgasmo anormal, disfunção erétil.

Desconhecido: ginecomastia.

Distúrbios gerais e Condições do local de administração

Comum: aumento de peso.

Sensação de fadiga.

Raro: aumento da bilirrubina, icterícia, aumento da fosfatase alcalina, trombocitopenia, agranulocitose, e pancitopenia.

Desconhecido: hipertermia (vide "Advertências e Precauções").

Lesões, intoxicações e complicações de procedimento

Desconhecido: quedas e fraturas.

Investigações

Desconhecido: creatina fosfoquinase sanguínea aumentada.

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

10. SUPERDOSE

A superdosagem manifesta-se por intensificação dos efeitos do produto: sonolência, estados confusionais, perda da consciência. Podem ainda ocorrer hipotensão grave, arritmias cardíacas, convulsões, depressão, hipotermia, reações extrapiramidais. A experiência em superdosagem com a sulpirida é limitada. Podem ocorrer manifestações discinéticas com torcicolo espasmódico, protusão da língua e trismo. Alguns pacientes podem desenvolver manifestações parkinsonianas que podem levar ao coma e até a morte.

Desfechos fatais foram relatados principalmente em combinação com outros agentes psicotrópicos.

A sulpirida é parcialmente removida com hemodiálise.

A superdosagem de bromazepam pode levar a arreflexia, apneia, hipotensão, depressão cardiorrespiratória, raramente coma e muito raramente morte. O coma, caso ocorra, normalmente tem duração de poucas horas; porém, ele pode ser prolongado e cíclico, particularmente em pacientes idosos. Os efeitos de depressão respiratória são mais sérios em pacientes com doença respiratória. A superdosagem de bromazepam com uso concomitante de outros depressores do SNC (incluindo álcool) pode apresentar risco de vida ao paciente.

O tratamento é sintomático, não existe um antídoto específico. Caso a ingestão tenha ocorrido em até uma hora, deve-se induzir o vômito se o paciente estiver consciente ou realizar lavagem gástrica com vias aéreas protegidas se o paciente estiver inconsciente. Se não houver vantagem em esvaziar o estômago, deve-se evitar absorção adicional utilizando-se um método apropriado como tratamento em 1 a 2 horas com carvão ativado. Recomenda-se lavagem gástrica e medidas de suporte apropriadas devem ser instituídas e a supervisão das funções vitais e monitoramento cardíaco (risco do prolongamento do intervalo QT e consequente arritmia ventricular) são recomendados até que o paciente se recupere.

Reações extrapiramidais graves podem ser tratadas com medicamentos antiparkinsonianos ou anti-histamínicos por via venosa.

Caso ocorram sintomas extrapiramidais severos, deve-se administrar anticolinérgicos.

Caso a depressão do sistema nervoso central seja grave, deve-se considerar o uso de flumazenil, um antagonista específico do receptor benzodiazepínico. O flumazenil deve ser administrado somente sob rigorosas condições de monitoramento.

Flumazenil apresenta meia-vida curta (cerca de uma hora). Portanto, os pacientes que receberem flumazenil precisarão de monitoramento após a diminuição dos seus efeitos. O flumazenil deve ser usado com extremo cuidado na presença de medicamentos que reduzem o limiar de convulsões (por exemplo, antidepressivos tricíclicos).

Consulte a bula de flumazenil para mais informações sobre o uso correto deste medicamento.

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

III – DIZERES LEGAIS

Registro M.S. nº 1.7817.0939

Farm. Responsável: Luciana Lopes da Costa - CRF-GO nº 2.757

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

O ABUSO DESTES MEDICAMENTOS PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.



Registrado por: Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Rua Bonnard (Green Valley I) nº 980 - Bloco 12, Nível 3, Sala A - Alphaville Empresarial - Barueri - SP

CEP 06465-134 - C.N.P.J.: 61.082.426/0002-07 - Indústria Brasileira

Fabricado por: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP - CNPJ 10.588.595/0010-92

Indústria Brasileira



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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/12/2022		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	19/04/2022	2463664/22-3	11203 - SIMILAR - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	12/09/2022	III – Dizeres legais	VP/VPS	Cápsula gelatinosa dura