



**CITONEURIN<sup>®</sup>**  
**(cianocobalamina/cloridrato de piridoxina/  
nitrato de tiamina)**

**Merck S/A**

**Drágeas**  
**5.000 mcg/100 mg/100 mg**

# Citoneurin<sup>®</sup> 5.000 drágeas

**MERCK**

nitrato de tiamina, cloridrato de piridoxina, cianocobalamina

## APRESENTAÇÕES

Embalagem contendo 20, 60 ou 90 drágeas.

## USO ORAL

### USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO

Cada drágea contém:

Vitamina B1 (nittrato de tiamina) ..... 100 mg

Vitamina B6 (cloridrato de piridoxina) ..... 100 mg

Vitamina B12 (cianocobalamina) ..... 5.000 mcg

Excipientes: carbonato de cálcio, celulose microcristalina, cera alba, cera de carnaúba, galactomanan, carmelose sódica, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, dióxido de titânio, estearato de magnésio, farinha de trigo, gelatina, glicerol, goma arábica, hietelose, laca vermelha, lactose, povidona, sacarose, talco.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Citoneurin<sup>®</sup> é usado como auxiliar no tratamento de neuralgia e neurite (dor e inflamação dos nervos) que são manifestações de neuropatia e podem se evidenciar através de sintomas como: formigamento, dormência e hipersensibilidade ao toque. Citoneurin<sup>®</sup> também é indicado como suplemento de vitaminas do complexo B (B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub>) para idosos, indivíduos sob dietas restritivas e inadequadas, em diversos tipos de doenças agudas, crônicas e no período de convalescença.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foram avaliadas a segurança e a eficácia do uso de uma combinação oral das vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub> no tratamento da dor e perda de mobilidade decorrentes da osteoartrite. Um período de tratamento aberto, de quatorze dias de duração, foi adotado para pacientes apresentando osteoartrite do joelho ou quadril. Os pacientes foram submetidos a uma série de avaliações clínicas e laboratoriais antes da primeira dose do tratamento, após sete dias de tratamento e ao final do período de administração do medicamento de quatorze dias. A incidência de eventos adversos e o uso de medicamentos concomitantes também foram monitorados em cada visita do estudo. Em cada visita do estudo avaliações de osteoartrite foram realizadas incluindo uma escala visual de dor de 100 mm, e pesquisa de condição global e satisfação com o tratamento realizado por ambos os pacientes e os médicos. Ao final do estudo, uma avaliação adicional foi realizada para avaliar a disposição do paciente de continuar o tratamento de combinação das vitaminas B. A segurança clínica foi avaliada pela comparação das diferenças entre as avaliações clínicas e laboratoriais obtidas no pré-tratamento, no meio do estudo e ao final do estudo, bem como a incidência e severidade de quaisquer eventos adversos. Uma comparação entre as avaliações realizadas pelo paciente e pelo médico em cada visita do estudo foi utilizada para avaliar a eficácia do tratamento. Foram tratados com o medicamento do estudo cinquenta e quatro pacientes. Uma alteração clinicamente significativa foi observada entre as avaliações de eficácia pré-tratamento e ao final do estudo, incluindo as de dor, mobilidade e condição global da osteoartrite. As avaliações médicas da condição global dos pacientes e da

satisfação com o tratamento também apresentaram uma alteração clinicamente significativa entre o pré-tratamento e a avaliação final do estudo. Nenhuma alteração clinicamente significativa foi observada nas avaliações clínicas e laboratoriais dos pacientes durante o estudo. Baseado nos resultados deste estudo clínico, conclui-se que a combinação cianocobalamina, mononitrato de tiamina e cloridrato de piridoxina é eficaz e segura no tratamento da dor e perda de mobilidade associada com a osteoartrite.

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

De acordo com os dados da literatura técnico-científica a suplementação com as vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub> auxilia na melhora sobre o sistema cognitivo, nervoso e cardiovascular devido à ação destas vitaminas na redução da concentração sanguínea da homocisteína. Ações sobre o estresse, apesar de ainda pouco elucidadas, apresentam indícios de redução de sua severidade após a suplementação com estas vitaminas tanto a curto quanto em longo prazo.

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

Stough C, Simpson T, Lomas J, McPhee G, Billings C, Myers S, Oliver C, Downey LA. Reducing occupational stress with a B-vitamin focussed intervention: a randomized clinical trial: study protocol. *Nutr J*. 2014; 13 (1): 122. Gomes AVC, Geller M, Coutinho C. Therapeutic properties of the B-complex vitamins (B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>) and their pharmacologic associations / Propriedades terapêuticas do complexo vitamínico B (B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>) e associações farmacológicas. *Revista Brasileira de Medicina São Paulo:Moreira Jr. Editora Ltda*. 2006;63 (3):111-117, ISSN: 0034-7264

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Vitamina B<sub>1</sub>**

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

#### **Vitamina B<sub>6</sub>**

A piridoxina converte-se no organismo em fosfato de piridoxal, que atua como coenzima de cerca de 60 enzimas, a maioria das quais relacionada com o metabolismo de proteínas e aminoácidos. Desempenha importante papel na síntese de neurotransmissores como a noradrenalina, dopamina, serotonina, GABA e histamina. Participa de reações de degradação de aminoácidos, em que um dos produtos finais é a acetil-coenzima A, necessária à produção de energia e à síntese de proteínas, lipídeos e acetilcolina. O fosfato de piridoxal atua como coenzima na primeira etapa da síntese de esfingosina, substância que ocupa posição chave no metabolismo dos esfingolipídeos, componentes essenciais nas membranas celulares das bainhas de mielina. Uma vez que os esfingolipídeos têm renovação metabólica muito rápida, a preservação da integridade estrutural e funcional do sistema nervoso requer síntese constante de esfingosina, dependente de vitamina B<sub>6</sub>. O fosfato de piridoxal também age como

coenzima da lisil-oxidase, enzima que induz o entrelaçamento das fibrilas de colágeno, originando tecido conjuntivo elástico e resistente. A carência de piridoxina determina alterações: na pele e mucosas - lesões seborréicas da face, glossite, estomatite; no sistema nervoso central e periférico - convulsões, depressão, neuropatia; na hematopoese - anemia microcítica hipocrômica, com reserva normal ou aumentada de ferro (anemia sideroblástica).

### **Vitamina B<sub>12</sub>**

A cianocobalamina participa do metabolismo lipídico, glicídico e proteico e da produção de energia pelas células. É necessária às reações de transmetilação, tais como, a formação de metionina a partir da homocisteína, da serina a partir da glicina e a síntese de colina a partir da metionina. Também toma parte na formação de bases pirimidínicas e no metabolismo de purina, além de estar envolvida na síntese do desoxirribosídeo do ácido nucleico. Favorece a regeneração de formas ativas de folato e a entrada de metilfolato nos eritrócitos. A vitamina B<sub>12</sub> é essencial para o crescimento normal, a hematopoese, a produção de células epiteliais e a manutenção da bainha de mielina no sistema nervoso. Ela é necessária sempre que há reprodução celular e, conseqüentemente, ocorre síntese de ácido nucleico. Sua ação sobre a síntese de ácidos nucleicos e o metabolismo do ácido fólico confere-lhe capital importância na hematopoese. A carência de vitamina B<sub>12</sub> determina anemia de tipo megaloblástico e alterações degenerativas no sistema nervoso central e periférico.

As vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub>, em seu papel de coenzimas, exercem efeito regulatório sobre a atividade metabólica enzimática. Esse mecanismo de regulação baseia-se, mesmo em condições de alimentação e metabolismo normais, em saturação parcial das apoenzimas, presentes no organismo, por suas coenzimas. Administrando-se doses de vitaminas superiores às necessidades mínimas diárias, pode-se elevar os níveis de coenzimas no organismo. A curto prazo, isso induz aumento na atividade metabólica, por elevar o grau de saturação das apoenzimas pelas coenzimas. A longo prazo, a elevação dos níveis de coenzimas resulta em liberação aumentada de apoenzimas, por indução da síntese enzimática. Isso leva a um aumento adicional na atividade metabólica. Ademais, as doses elevadas de vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub>, segundo numerosos relatos, exercem efeito antálgico em casos de neuropatias dolorosas, além de favorecerem a regeneração das fibras nervosas lesadas.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

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

**Este medicamento é contraindicado em crianças de qualquer faixa etária.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Nos pacientes com anemia macrocítica, causada por deficiência de fator intrínseco ou gastrectomia, o tratamento com Citoneurin<sup>®</sup> não deve ser interrompido bruscamente. Após alcançar valores hemáticos normais, a dose de manutenção deverá ser estabelecida individualmente, observando-se controle contínuo através de hemograma. Nos casos com comprometimento do sistema nervoso as doses iniciais poderão ser mantidas, mesmo após normalização do quadro sanguíneo, até que se obtenha melhora do estado neurológico. Há relatos de neuropatia induzida pela vitamina B<sub>6</sub> quando utilizada em doses diárias superiores a 50 mg durante uso prolongado (6-12 meses); assim, recomenda-se monitoramento regular em tratamentos de longa duração. A cianocobalamina não deve ser usada em pacientes com Atrofia Óptica Hereditária de Leber, uma vez que tem sido reportada uma atrofia rápida do nervo ótico na administração a estes pacientes. Pacientes com suspeita de estado carencial desta vitamina devem ser submetidos a um diagnóstico preciso antes de serem submetidos a um tratamento com este medicamento. Doses superiores a 10 mcg/dia de cianocobalamina

podem produzir respostas hematológicas em pacientes com deficiência de folatos, ao ponto de que o uso indiscriminado de cianocobalamina pode mascarar um diagnóstico preciso. O uso de ácido fólico no tratamento de anemia megaloblástica pode resultar numa recuperação hematológica, mas pode mascarar uma deficiência contínua de vitamina B<sub>12</sub> e permitir o desenvolvimento ou progresso de uma lesão neurológica. Este medicamento não deve ser utilizado em casos graves de neuralgia e neurite; embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança quando corretamente indicado, faltam estudos que validem o seu uso em todos os tipos e graus de manifestações clínicas possíveis incluídas nas neuralgias e neurites. Citoneurin<sup>®</sup> contém lactose e sacarose; desta forma, seu uso não é recomendado em pacientes com doenças hereditárias raras de intolerância à frutose ou galactose, má-absorção de glicose-galactose, deficiência de lactase de Lapp ou insuficiência de sacarase-isomaltase. Alterações de exames laboratoriais: a piridoxina pode provocar uma reação falsa positiva no urobilinogênio utilizando reativo de Ehrlich.

### **Gravidez e lactação**

**Gravidez:** categoria de risco B. Não são conhecidos riscos associados ao uso de vitaminas do complexo B durante a gestação, nas doses recomendadas. **Lactação:** as vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub> são secretadas para o leite materno, porém não são conhecidos riscos de superdose para a criança. Em casos individuais, altas doses de vitamina B<sub>6</sub> (superiores a 600 mg dia) podem inibir a produção de leite.

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

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

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

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Existem relatos de que a tiamina pode aumentar o efeito de bloqueadores neuromusculares, desconhecendo-se seu significado clínico. A piridoxina reforça a descarboxilação periférica da levodopa e reduz sua eficácia no tratamento da doença de Parkinson. A administração concomitante de carbidopa com levodopa previne este efeito. O cloridrato de piridoxina não deve ser administrado em doses superiores a 5 mg por dia em pacientes sob tratamento com levodopa unicamente. A administração de 200 mg ao dia de cloridrato de piridoxina durante um mês produz diminuição das concentrações séricas de fenobarbital e de fenitoína em até 50%. Antagonistas da piridoxina (isoniazida, ciclosserina, penicilamina, hidralazina) podem diminuir a eficácia da vitamina B<sub>6</sub>. A administração da piridoxina reduz os efeitos secundários neuronais decorrentes do uso destes fármacos. A utilização prolongada de penicilamina pode causar deficiência de vitamina B<sub>6</sub>. A piridoxina pode diminuir as concentrações plasmáticas da ciclosporina, quando administradas simultaneamente. A absorção da vitamina B<sub>12</sub> no sistema gastrointestinal pode ser reduzida pela administração de aminoglicosídeos, colchicina, potássio em formulação de liberação prolongada, mesalazina, anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, primidona), irritação com cobalto no intestino delgado e pela ingestão excessiva de álcool por mais de duas semanas. A administração concomitante de neomicina e colchicina incrementa a má absorção de vitamina B<sub>12</sub>. O ácido ascórbico pode destruir quantidades importantes da vitamina B<sub>12</sub> e do fator intrínseco in vitro; assim, esta possibilidade deverá ser levada em consideração quando da administração concomitante de doses altas de ácido ascórbico e de vitamina B<sub>12</sub> por via oral. Existem relatos de que a prednisona intensificou a absorção de vitamina B<sub>12</sub> e a secreção do fator intrínseco em pacientes com anemia perniciosa, porém não em pacientes com gastrectomia parcial ou total, desconhecendo-se o significado clínico destas observações. A administração concomitante de cloranfenicol e de vitamina B<sub>12</sub> pode antagonizar a resposta hematopoiética à

vitamina. Diuréticos de alça podem reduzir o nível sanguíneo da tiamina. O uso a longo prazo de agentes redutores de secreção gástrica pode levar à deficiência de vitamina B<sub>12</sub>.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

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

**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: as drágeas de Citoneurin<sup>®</sup> são redondas, de cor lilás com tom violáceo.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

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

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

As drágeas de Citoneurin<sup>®</sup> devem ser ingeridas com um pouco de líquido, após às refeições.

Tratamento de neuralgia e neurite:

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

Suplementação de vitaminas do complexo B:

A dose usualmente recomendada é de uma drágea uma vez semana ou conforme orientação médica.

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

### **Duração do tratamento**

A critério médico.

### **Uso em crianças**

Citoneurin<sup>®</sup> não é recomendado para crianças.

### **Uso em idosos**

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

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

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

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

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

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

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

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

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

### **Distúrbios do sistema imunológico**

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

### **Distúrbios gastrointestinais**

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

**Distúrbios urinários e renais:**

- Frequência desconhecida: cromatúria (aparecimento de “urina avermelhada” durante as 8 primeiras horas após uma administração, desaparecendo comumente dentro de 48 horas).

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

Em casos de eventos adversos notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/notivisa](http://www.anvisa.gov.br/notivisa) ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

## 10. SUPERDOSE

Não existem relatos de superdose com vitamina B<sub>1</sub> (tiamina) ou com vitamina B<sub>12</sub> (cianocobalamina). Superdose prolongada de vitamina B<sub>6</sub> (por exemplo, mais de 1 g ao dia por mais de dois meses) pode ocasionar efeitos neurotóxicos. A neuropatia sensorial e as outras síndromes neuropáticas sensoriais produzidas pela administração de megadoses de piridoxina melhoram gradativamente com a descontinuação da vitamina, obtendo-se recuperação completa após algum tempo.

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

## DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0089.0015

Farmacêutico Responsável: Alexandre Canellas de Souza CRF-RJ nº 23277

## MERCK S.A.

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099 - Rio de Janeiro - RJ

CEP 22710-571 - Indústria Brasileira



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 23/01/2019.**



**CITONEURIN® Drágeas**

**Histórico de Alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/01/2019		10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/08/2018	0765362/18-0	1886 - ESPECÍFICO - Inclusão de Nova Apresentação Comercial	21/01/2019	Apresentações	VP/VPS	Embalagem com 20, 60 e 90 drágeas
12/03/2018	0229758/18-2	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/06/2016	1951779/16-3	1662 - ESPECÍFICO - Inclusão de Indicação Terapêutica	02/01/2018	Inclusão de informações sobre nova indicação nos itens: PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	Embalagem com 20 e 60 drágeas
13/09/2017	1961189/17-7	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Inclusão de informações de segurança nos itens: O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES	VP/VPS	Embalagem com 20 e 60 drágeas

							MEDICAMENTOSAS REAÇÕES ADVERSAS SUPERDOSE		
07/12/2016	2570719/16-1	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Dizeres legais (Farmacêutico Responsável) e atualização do logo da empresa	VP/VPS	Embalagem com 20 e 60 drágeas
24/09/2015	0851901/15-3	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/04/2015	0351911/15-2	1886 -ESPECÍFICO - Inclusão de Nova Apresentação Comercial  10141 - Especifico - Inclusão de local de embalagem	11/05/2015	Apresentações Dizeres legais	VP/VPS	Embalagem com 20 e 60 drágeas
21/08/2014	0691185/14-4	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Dizeres legais (Farmacêutico Responsável)	VP/VPS	Embalagem com 20 drágeas
04/02/2014	0084933/14-2	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Apresentações Retirada de apresentação não comercializada da solução injetável Dizeres legais Farmacêutico responsável	VP/VPS	Embalagem com 20 drágeas
11/06/2013	0462087/13-9	10461- ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	10461-ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica (versão inicial)	VP/VPS	Embalagem com 20 drágeas
			13/07/2010	596578/10-1	10273 - ESPECÍFICO - Alteração de Texto de Bula (que não possui Bula Padrão)	30/09/2010 (Ofício nº 1334/COPRE/ GTFAR/GGMED/ ANVISA)	Não se aplica (versão inicial)	VP/VPS	Embalagem com 20 drágeas Embalagens com uma e três ampolas l e

					- adequação à RDC 47/2009				uma e três ampolas II
--	--	--	--	--	------------------------------	--	--	--	--------------------------



**CITONEURIN<sup>®</sup>**  
**(cianocobalamina/cloridrato de piridoxina/  
cloridrato de tiamina)**

**Merck S/A**

**Solução injetável**  
**5.000 mcg/100 mg/100 mg**  
**1.000 mcg/100 mg/100 mg**

# Citoneurin® 1.000 Solução Injetável

# Citoneurin® 5.000 Solução Injetável

**MERCK**

cloridrato de tiamina, cloridrato de piridoxina, cianocobalamina

## APRESENTAÇÕES

Citoneurin® 1000 Solução injetável

Citoneurin® 5000 Solução injetável

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

## USO INTRAMUSCULAR

### USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO

### Citoneurin® 1000

Cada ampola I (1 ml) contém:

cloridrato de tiamina (vitamina B1) ..... 100 mg

cloridrato de piridoxina (vitamina B6) ..... 100 mg

Excipiente: água para injeção.

Cada ampola II (1 ml) contém:

cianocobalamina (vitamina B12) ..... 1.000 mcg

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

### Citoneurin® 5000

Cada ampola I (1 ml) contém:

cloridrato de tiamina (vitamina B1) ..... 100 mg

cloridrato de piridoxina (vitamina B6) ..... 100 mg

Excipiente: água para injeção.

Cada ampola II (1 ml) contém:

cianocobalamina (vitamina B12) ..... 5.000 mcg

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

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Citoneurin® injetável é usado como auxiliar no tratamento de neuralgia e neurite (dor e inflamação dos nervos) que são manifestações de neuropatia e podem se evidenciar através de sintomas como: formigamento, dormência e hipersensibilidade ao toque. Citoneurin® também é indicado como suplemento de vitaminas do complexo B (B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub>) para idosos, indivíduos sob dietas restritivas e inadequadas, em diversos tipos de doenças agudas, crônicas e no período de convalescença.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo clínico foi realizado para avaliar a segurança e eficácia do uso de uma combinação intramuscular das vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub> no tratamento dos sinais e sintomas de neuralgia plantar e neuralgia trigêmea. Os pacientes foram submetidos a um período de tratamento aberto com duração de nove dias, com três administrações do medicamento do estudo. Foi realizada uma série de avaliações clínicas e laboratoriais antes da primeira dose de tratamento e em cada uma das três visitas seguintes ao centro de estudo. A incidência de eventos adversos e o uso de medicamentos concomitantes foram monitorados em cada visita durante o estudo, quando as avaliações de eficácia foram também realizadas, que incluíram uma avaliação VAS de 100 mm de dor, bem como avaliações globais e de satisfação completados pelo paciente e o médico investigador. Adicionalmente, ao final do período de tratamento, os pacientes foram solicitados a avaliarem a sua disposição de continuar o tratamento com o medicamento do estudo. Uma comparação de diferenças nas avaliações laboratoriais de cada visita bem como a incidência e severidade dos eventos adversos foram utilizadas para avaliar a segurança clínica. A eficácia clínica foi avaliada com a comparação entre as visitas do estudo das avaliações realizadas pelos pacientes e o médico investigador. Um total de cinquenta e oito pacientes foi incluído no estudo. Para todas as avaliações de eficácia, uma melhora clinicamente significativa foi observada do pré-tratamento em relação à avaliação realizada ao final do estudo. Nenhuma alteração clinicamente significativa foi observada nas avaliações clínicas realizadas durante o período de tratamento. Com base nos resultados deste estudo clínico, conclui-se que a administração intramuscular da combinação de cianocobalamina, cloridrato de piridoxina e cloridrato de tiamina é segura e eficaz no tratamento dos sinais e sintomas de neuralgia plantar e neuralgia do trigêmeo.

Referência: Higashi, Rafael; Krymchantowski, Abouch Valenty; Cohen, Jose Carlos; Nunes, Carlos Pereira; Boulanger, Ari; Geller, Mauro. Evaluation of the safety and efficacy of an injectable B-vitamin combination in acute neuralgias. RBM Rev. Bras. Med; 64 (3): 138-141, mar, 2007.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Vitamina B<sub>1</sub>**

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

#### **Vitamina B<sub>6</sub>**

A piridoxina converte-se no organismo em fosfato de piridoxal, que atua como coenzima de cerca de 60 enzimas, a maioria das quais relacionada com o metabolismo de proteínas e aminoácidos. Desempenha importante papel na síntese de neurotransmissores como a noradrenalina, dopamina, serotonina, GABA e histamina. Participa de reações de degradação de aminoácidos, em que um dos produtos finais é a acetil-coenzima A, necessária à produção de energia e à síntese de proteínas, lipídeos e acetilcolina. O fosfato de piridoxal atua como coenzima na primeira etapa da síntese de esfingosina, substância que ocupa posição chave no metabolismo dos esfingolipídeos, componentes essenciais nas membranas celulares das bainhas de mielina. Uma vez que os esfingolipídeos têm renovação metabólica muito rápida, a preservação da integridade estrutural e funcional do sistema nervoso requer síntese constante

de esfingosina, dependente de vitamina B<sub>6</sub>. O fosfato de piridoxal também age como coenzima da lisil-oxidase, enzima que induz o entrelaçamento das fibrilas de colágeno, originando tecido conjuntivo elástico e resistente. A carência de piridoxina determina alterações: na pele e mucosas - lesões seborréicas da face, glossite, estomatite; no sistema nervoso central e periférico - convulsões, depressão, neuropatia; na hematopoese - anemia microcítica hipocrômica, com reserva normal ou aumentada de ferro (anemia sideroblástica).

### **Vitamina B<sub>12</sub>**

A cianocobalamina participa do metabolismo lipídico, glicídico e proteico e da produção de energia pelas células. É necessária às reações de transmetilação, tais como, a formação de metionina a partir da homocisteína, da serina a partir da glicina e a síntese de colina a partir da metionina. Também toma parte na formação de bases pirimidínicas e no metabolismo de purina, além de estar envolvida na síntese do desoxirribosídeo do ácido nucleico. Favorece a regeneração de formas ativas de folato e a entrada de metilfolato nos eritrócitos. A vitamina B<sub>12</sub> é essencial para o crescimento normal, a hematopoese, a produção de células epiteliais e a manutenção da bainha de mielina no sistema nervoso. Ela é necessária sempre que há reprodução celular e, conseqüentemente, ocorre síntese de ácido nucleico. Sua ação sobre a síntese de ácidos nucleicos e o metabolismo do ácido fólico confere-lhe capital importância na hematopoese. A carência de vitamina B<sub>12</sub> determina anemia de tipo megaloblástico e alterações degenerativas no sistema nervoso central e periférico.

As vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub>, em seu papel de coenzimas, exercem efeito regulatório sobre a atividade metabólica enzimática. Esse mecanismo de regulação baseia-se, mesmo em condições de alimentação e metabolismo normais, em saturação parcial das apoenzimas, presentes no organismo, por suas coenzimas. Administrando-se doses de vitaminas superiores às necessidades mínimas diárias, pode-se elevar os níveis de coenzimas no organismo. A curto prazo, isso induz aumento na atividade metabólica, por elevar o grau de saturação das apoenzimas pelas coenzimas. A longo prazo, a elevação dos níveis de coenzimas resulta em liberação aumentada de apoenzimas, por indução da síntese enzimática. Isso leva a um aumento adicional na atividade metabólica. Ademais, as doses elevadas de vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub>, segundo numerosos relatos, exercem efeito antálgico em casos de neuropatias dolorosas, além de favorecerem a regeneração das fibras nervosas lesadas.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

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

**Este medicamento é contraindicado em crianças de qualquer faixa etária.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Nos pacientes com anemia macrocítica, causada por deficiência de fator intrínseco ou gastrectomia, o tratamento com Citoneurin<sup>®</sup> injetável não deve ser interrompido bruscamente. Após alcançar valores hemáticos normais, a dose de manutenção deverá ser estabelecida individualmente observando-se controle contínuo através de hemograma. Nos casos com comprometimento do sistema nervoso, as doses iniciais poderão ser mantidas, mesmo após normalização do quadro sanguíneo, até que se obtenha melhora do estado neurológico. Há relatos de neuropatia induzida pela vitamina B<sub>6</sub> quando utilizada em doses diárias superiores a 50 mg durante uso prolongado (6-12 meses); assim, recomenda-se monitoramento regular em tratamentos de longa duração. A cianocobalamina não deve ser usada em pacientes com Atrofia Óptica Hereditária de Leber, uma vez que tem sido reportada uma atrofia rápida do nervo óptico na administração a estes pacientes. Pacientes com suspeita de estado carencial desta vitamina devem ser submetidos a um diagnóstico preciso antes de serem submetidos a

um tratamento com este medicamento. Doses superiores a 10 mcg/dia de cianocobalamina podem produzir respostas hematológicas em pacientes com deficiência de folatos, ao ponto de que o uso indiscriminado de cianocobalamina pode mascarar um diagnóstico preciso. O uso de ácido fólico no tratamento de anemia megaloblástica pode resultar numa recuperação hematológica, mas pode mascarar uma deficiência contínua de vitamina B<sub>12</sub> e permitir o desenvolvimento ou progresso de uma lesão neurológica. Este medicamento não deve ser utilizado em casos graves de neuralgia e neurite; embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança quando corretamente indicado, faltam estudos que validem o seu uso em todos os tipos e graus de manifestações clínicas possíveis incluídas nas neuralgias e neurites. Há relatos de neuropatia induzida pela vitamina B<sub>6</sub> quando utilizada em doses diárias superiores a 50 mg durante uso prolongado (6-12 meses); assim, recomenda-se monitoramento regular em tratamentos de longa duração.

### **Gravidez e lactação**

Gravidez: categoria de risco B. Não são conhecidos riscos associados ao uso de vitaminas do complexo B durante a gestação nas doses recomendadas. Lactação: as vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub> são secretadas para o leite materno, porém não são conhecidos riscos de superdose para a criança. Em casos individuais, altas doses de vitamina B<sub>6</sub> (superiores a 600 mg dia) podem inibir a produção de leite.

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

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

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

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Existem relatos de que a tiamina pode aumentar o efeito de bloqueadores neuromusculares, desconhecendo-se seu significado clínico. A piridoxina reforça a descarboxilação periférica da levodopa e reduz sua eficácia no tratamento da doença de Parkinson. A administração concomitante de carbidopa com levodopa previne este efeito. O cloridrato de piridoxina não deve ser administrado em doses superiores a 5 mg por dia em pacientes sob tratamento com levodopa unicamente. A administração de 200 mg ao dia de cloridrato de piridoxina durante um mês produz diminuição das concentrações séricas de fenobarbital e de fenitoína em até 50%. Antagonistas da piridoxina (isoniazida, ciclosserina, penicilamina, hidralazina) podem diminuir a eficácia da vitamina B<sub>6</sub>. A administração da piridoxina reduz os efeitos secundários neuronais decorrentes do uso destes fármacos. A utilização prolongada de penicilamina pode causar deficiência de vitamina B<sub>6</sub>. A piridoxina pode diminuir as concentrações plasmáticas da ciclosporina, quando administradas simultaneamente. A administração concomitante de cloranfenicol e de vitamina B<sub>12</sub> pode antagonizar a resposta hematopoiética à vitamina. Diuréticos de alça podem reduzir o nível sanguíneo da tiamina. O uso prolongado de agentes redutores da secreção gástrica pode levar à deficiência de vitamina B<sub>12</sub>.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

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

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

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

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

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

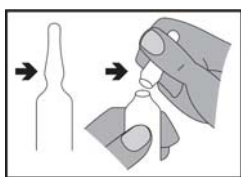
**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Citoneurin® 1.000 e Citoneurin® 5.000**

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

Modo de quebrar a ampola



-Neurites e neuralgias

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

-Anemia perniciosa

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

-Suplementação de vitaminas do complexo B:

Citoneurin® 1000 injetável: uma injeção (ampola I + ampola II – solução vermelha) uma vez por dia ou conforme orientação médica.

Citoneurin® 5000 injetável: uma injeção (ampola I + ampola II – solução vermelha) uma vez por semana ou conforme orientação médica.

### **Duração do tratamento**

A critério médico.

### **Uso em crianças**

Citoneurin® injetável não é recomendado para crianças.

### **Uso em idosos**

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

### **Práticas seguras para utilização de injetáveis**

**Não reutilizar seringas e agulhas. Seringas e agulhas devem ser descartadas imediatamente após o uso.**

**Seringas e agulhas usadas não devem ser descartadas em cestos de lixo e/ou vasos sanitários. Elas devem ser descartadas em compartimentos especiais para objetos cortantes.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

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

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

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

### Distúrbios do sistema imunológico

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

### Distúrbios gastrintestinais

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

### Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

- Frequência desconhecida: casos isolados de acne ou eczema foram reportados após doses parenterais elevadas de vitamina B<sub>12</sub>. Reações no local de aplicação.

### Distúrbios urinários e renais

- Frequência desconhecida: Cromatúria (aparecimento de “urina avermelhada” durante as 8 primeiras horas após uma administração, desaparecendo comumente dentro de 48 horas).

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

Em casos de eventos adversos notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/notivisa](http://www.anvisa.gov.br/notivisa) ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

## 10. SUPERDOSE

Reações alérgicas deverão ser tratadas com anti-histamínicos e/ou corticóides. Nas reações anafiláticas, utilizar adrenalina (subcutânea ou endovenosa) e corticóides endovenosos, promover reposição hídrica e alcalinização com bicarbonato de sódio. Superdose prolongada de vitamina B<sub>6</sub> (por exemplo, mais de 1 g ao dia por mais de dois meses) pode ocasionar efeitos neurotóxicos. Neuropatias sensoriais e outras síndromes neuropáticas que podem ser ocasionadas pela administração de altas doses de piridoxina por longo tempo têm seus efeitos

melhorados gradativamente com a suspensão de uso da vitamina, obtendo-se recuperação completa após algum tempo.

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

**DIZERES LEGAIS**

M.S. 1.0089.0015

Farmacêutico Responsável: Alexandre Canellas de Souza CRF-RJ nº 23277

Importado por: **MERCK S.A.**

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099 - Rio de Janeiro - RJ

CEP 22710-571 - Indústria Brasileira

Fabricado e embalado por:

Merck, S.A. de C.V.

Naucalpan de Juárez - México - DF



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 02/01/2018.**



**CITONEURIN® Injetável**

**Histórico de Alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/03/2018	0229758/18-2	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/06/2016	1951779/16-3	1662 - ESPECÍFICO - Inclusão de Indicação Terapêutica	02/01/2018	Inclusão de informações sobre nova indicação nos itens: PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	Embalagem contendo uma ampola I (1 ml) e uma ampola II (1 ml – solução vermelha) ou três ampolas I (1 ml) e três ampolas II (1 ml – solução vermelha).
13/09/2017	1961189/17-7	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Inclusão de informações de segurança nos itens: O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTA MEDICAMENTO? ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS REAÇÕES ADVERSAS SUPERDOSE	VP/VPS	Embalagem contendo uma ampola I (1 ml) e uma ampola II (1 ml – solução vermelha) ou três ampolas I (1 ml) e três ampolas II (1 ml – solução vermelha).
05/10/2016	2358008/16-9	10454 - ESPECÍFICO -	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Dizeres legais (Farmacêutico Responsável e logo)	VP/VPS	Embalagem contendo uma

		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12							ampola I (1 ml) e uma ampola II (1 ml – solução vermelha) ou três ampolas I (1 ml) e três ampolas II (1 ml – solução vermelha).
05/02/2015	0109569/15-2	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	<b>Apresentações</b> Inclusão de apresentação já registrada	VP/VPS	Embalagem contendo uma ampola I (1 ml) e uma ampola II (1 ml – solução vermelha) ou três ampolas I (1 ml) e três ampolas II (1 ml – solução vermelha).
21/08/2014	0691185/14-4	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Dizeres legais (Farmacêutico Responsável)	VP/VPS	Embalagem com três ampolas I e três ampolas II
04/02/2014	0084933/14-2	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	<b>Apresentações</b> Retirada de apresentação não comercializada da solução injetável <b>Dizeres legais</b> Farmacêutico responsável	VP/VPS	Embalagem com três ampolas I e três ampolas II
11/06/2013	0462087/13-9	10461- ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica (versão inicial)	VP/VPS	Embalagens com uma e três ampolas I e uma e três ampolas II
			13/07/2010	596578/10-1	10273 - ESPECÍFICO - Alteração de Texto de Bula (que não possui Bula Padrão) -	30/09/2010 (Ofício nº 1334/COPRE/GTFAR/GGMED/ANVISA)	Não se aplica (versão inicial)	VP/VPS	Embalagens com uma e três ampolas I e uma e três ampolas II

					adequação à RDC 47/2009				
--	--	--	--	--	----------------------------	--	--	--	--