



**Tipici<sup>®</sup>**

**Comprimido revestido 103mg + 100mg + 5mg**

---

# MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE



## Tipici®

cloridrato de tiamina  
cloridrato de piridoxina  
cianocobalamina

---

### APRESENTAÇÕES

**Comprimido revestido 103mg + 100mg + 5mg**

Embalagens contendo 30, 60 e 90 comprimidos.

### USO ORAL

### USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

|                                                                    |              |
|--------------------------------------------------------------------|--------------|
| cloridrato de tiamina (equivalente a 81mg de tiamina).....         | 103mg        |
| cloridrato de piridoxina (equivalente a 82,3mg de piridoxina)..... | 100mg        |
| cianocobalamina.....                                               | 5mg          |
| Excipiente q.s.p.....                                              | 1 comprimido |

Excipientes: povidona, lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina silicificada, hidroxipropilcelulose, estearato de magnésio, Opadry Roxo (álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio, monocaprilocaprato de glicerila, laurilsulfato de sódio, corante azul de indigotina 132 laca de alumínio, corante vermelho allura 129 laca de alumínio, corante vermelho 27 laca de alumínio e óxido de ferro preto), álcool etílico e água de osmose reversa.

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

O Tipici® exerce efeito analgésico em casos de neuralgias, além de favorecer a regeneração dos nervos lesados. A administração de vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub> também auxilia na melhora sobre o sistema nervoso desempenhando papel fundamental como coenzima no metabolismo dos neurotransmissores, que é o principal suprimento de energia para as fibras nervosas. Atua como modulador da transmissão neuronal e neuromuscular, além poder exercer um papel neuroprotetor. Em decorrência da ação destas vitaminas, atua na redução da concentração sanguínea da homocisteína (que promove estresse oxidativo e dano).

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Modelos animais demonstraram que as vitaminas B produzem propriedades antinociceptivas e anti-inflamatórias e são capazes de diminuir significativamente as respostas evocadas nos neurônios nociceptivos do corno dorsal espinhal do gato. Nesse contexto, Mauro e colaboradores (2000) realizaram um ensaio clínico randomizado (ECR), duplo-cego, controlado por placebo

com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da vitamina B<sub>12</sub> (Tricortin® 1000), administrada por via intramuscular, no tratamento de dor lombar em pacientes com lombalgia mecânica ou irritativa. Sessenta pacientes com dor nas costas (lombares ou no nervo ciático) foram selecionados para participarem do estudo. A intensidade da dor foi medida pela escala visual analógica (VAS, do inglês Visual Analogic Scale) (0 mm = ausência de dor e 100 mm = dor intensa). Os pacientes foram aleatorizados em dois grupos para receber, durante duas semanas: (1) 1000 µg de vitamina B<sub>12</sub>/dia ou (2) placebo. O consumo de paracetamol foi permitido caso a dor nas costas não melhorasse (MAURO et al., 2000). Os autores observaram que houve redução na pontuação da VAS de 75,53 ± 8,9 para 9,53 ± 16,5 mm ( $P < 0,0001$ ) para os pacientes que receberam a vitamina B<sub>12</sub> e de 70,63 ± 7,9 para 36,83 ± 27,4 mm ( $P < 0,0001$ ) para os pacientes do grupo placebo. A análise do Questionário de Deficiência (DQ, do inglês Disability Questionnaire) mostrou um perfil similar. A pontuação total diminuiu de 13,27 ± 2,7 para 2,43 ± 2,6 no grupo tratado com vitamina B<sub>12</sub> ( $P < 0,0001$ ) e de 11,53 ± 2,2 para 5,80 ± 3,3 no grupo placebo ( $P < 0,0001$ ). Comparação entre os grupos ao final do período de tratamento demonstrou uma diferença significativa ( $P < 0,0002$ ) em favor da vitamina B<sub>12</sub>. Além disso, houve menor consumo de paracetamol pelos participantes que utilizaram a vitamina B<sub>12</sub> (MAURO et al., 2000).

Esse estudo mostrou que a administração parenteral de vitamina B<sub>12</sub> é eficaz e segura para aliviar dor lombar e deficiência relacionada e a redução do consumo de paracetamol foi confirmado em pacientes sem sinais de deficiência nutricional (MAURO et al., 2000). A neuropatia diabética não é uma doença única, mas uma combinação de diferentes síndromes, variando de manifestações subclínicas a clínicas, dependendo das classes de fibras nervosas envolvidas. É uma das complicações crônicas mais comuns e problemáticas do diabetes mellitus e costuma ser resistente ao tratamento com analgésicos padrão. O tratamento sintomático da dor consiste na administração de antidepressivos tricíclicos ou anticonvulsivantes. Um ensaio clínico randomizado, simples cego, foi realizado por Talaei e colaboradores (2009) com o objetivo de comparar a eficácia da vitamina B<sub>12</sub> à nortriptilina para melhora sintomática da dor, parestesia, queimação, sensação de frio, agulhadas e elétricas devido a neuropatia causada por diabetes mellitus. Os pacientes foram divididos em dois grupos ( $n = 50$ ) e randomizados para receber 2000 µg de vitamina B<sub>12</sub>, administrada por via intramuscular, duas vezes por semana, ou 10 mg de nortriptilina via oral todas as noites. Após 3 meses, os pacientes foram avaliados e houve diminuição da pontuação VAS de 3,66 unidades para o grupo vitamina B<sub>12</sub> e de 0,84 unidades para o grupo nortriptilina ( $P < 0,001$ ). O escore de parestesia apresentou diminuição de 2,98 para o grupo vitamina B<sub>12</sub> e de 1,06 unidades para o grupo nortriptilina ( $P < 0,001$ ). Desta forma, a vitamina B<sub>12</sub> se mostrou mais efetiva no tratamento da neuropatia diabética do que a nortriptilina (TALAEI et al., 2009).

A complicação mais angustiante e debilitante do herpes zoster é a neuralgia pós-herpética que resulta em qualidade de vida prejudicada. As terapias de alívio da dor incluem lidocaína ou capsaicina tópica e gabapentina, pregabalina, antidepressivos tricíclicos ou analgésicos opioides por via oral. Embora tenha uma variedade de terapia disponível, muitos pacientes são submetidos a tratamentos sem redução satisfatória da dor e sofrem com os efeitos adversos dos medicamentos, principalmente os idosos. Wang e colaboradores (2018) realizaram uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia real da vitamina B<sub>12</sub> no controle de neuralgia pós-herpética. Os autores pesquisaram nas bases de dados PubMed, EMBASE, CINAHL e Cochrane. Foram usados os desfechos de três parâmetros: escala numérica de intensidade da dor de 11 pontos (NRS), escala visual analógica EuroQol e uso de analgésicos.

Apesar de muitos artigos terem sido identificados na literatura, apenas quatro ECRs atenderam aos critérios de inclusão da revisão (WANG et al., 2018).

Os estudos foram publicados entre 2013 e 2018 e tiveram tamanhos de amostras variando de 40 a 90 participantes. Os participantes de pesquisa eram predominantemente adultos. Dois estudos estratificaram seus participantes de pesquisa de acordo com os dias de início da irritação ( $\leq 3$  dias e 4 a 7 dias); ambos os grupos foram incluídos na metanálise. A eficácia da vitamina B<sub>12</sub> foi comparada à da solução de lidocaína (WANG et al., 2018).

A metanálise dos quatro ECRs mostrou que a pontuação NRS diminuiu significativamente após ingestão de vitamina B<sub>12</sub> (diferença média = -4,01, IC95% = -4,70 a -3,33). A heterogeneidade entre os estudos foi significativa (I<sup>2</sup> = 69%, P < 0,01). Além disso, os autores realizaram uma análise de subgrupo. EuroQol aumentou significativamente no grupo de ingestão de vitamina B<sub>12</sub> (diferença média = 43,51, IC95% = 38,47 a 48,55, I<sup>2</sup> = 0%). Não foi observada heterogeneidade estatística entre os estudos (I<sup>2</sup> = 0%, P = 0,82) (WANG et al., 2018).

A metanálise revelou que a administração de vitamina B<sub>12</sub> reduziu significativamente a pontuação NRS e melhorou a qualidade de vida de pacientes com neuralgia pós-herpética. O uso de pacientes que utilizaram analgésicos também reduziu significativamente após injeção de vitamina B<sub>12</sub> (WANG et al., 2018).

Como mencionado anteriormente, as vitaminas neurotrópicas (vitamina B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub>) exercem diferentes funções neuroespecíficas no sistema nervoso e todas elas são importantes para a manutenção das funções neurológicas normais devido aos seus diferentes mecanismos bioquímicos de ação, especialmente como coenzimas e podem ser efetivamente utilizados em combinação para o tratamento de neuropatia periférica (CALDERÓN-OSPINA; NAVA-MESA, 2020).

Alvarado e Navarro (2016) realizaram um estudo randomizado de fase IV, multicêntrico, de rótulo aberto, paralelo, com o objetivo de determinar a eficácia da associação gabapentina/vitamina B<sub>1</sub>/vitamina B<sub>12</sub> (GBP/B<sub>1</sub>/B<sub>12</sub>) versus a pregabalina (PGB) no tratamento de neuropatia diabética dolorosa (PDN, do inglês painful diabetic neuropathy) durante 12 semanas. O estudo foi conduzido em 270 sujeitos, com idade entre 18 e 65 anos, diabetes mellitus tipo 1 ou 2 e diagnóstico documentado de PDN sensorio-motor, moderado a grave, de acordo com a escala LANSS e cumprindo os seguintes critérios: (I) dor neuropática presente pelo menos 1 ano antes do estudo; (II) pontuação > 40 mm na VAS (triagem e visita inicial); (III) tratamento hipoglicêmico estável por pelo menos 6 semanas antes da randomização; (IV) HbA1c < 8,5% (triagem). Um grupo foi randomizado para receber comprimidos de gabapentina (300 mg), tiamina (100 mg) e cianocobalamina (0,20 mg) (n = 147), por via oral, iniciando com 300 mg/dia (dia 1), seguido por 900 mg/dia (visita 1), 1800 mg/dia (visita 2), 2700 mg/dia (visita 3) e 3600 mg/dia (visitas 4 e 5). O outro grupo recebeu cápsulas de pregabalina (n = 123), por via oral, sendo 75 mg/dia a cada 12 horas (visita 1), seguida por 300 mg/dia a cada 12 horas (visita 2) e 600 mg/dia (visitas 3, 4 e 5). No caso de intolerância do paciente ao aumento da dose, os pacientes foram mantidos pelo resto do estudo com a dose prévia tolerada (ALVARADO; NAVARRO, 2016).

A intensidade de dor na visita inicial era de  $7 \pm 1,5$  para o grupo GBP/B<sub>1</sub>/B<sub>12</sub> e  $7,1 \pm 1,7$  para o grupo PGB, medida pela pontuação VAS. Ambos os tratamentos diminuíram a intensidade da dor igualmente, sem diferença significativa entre os tratamentos (P > 0,05). A redução da intensidade da dor (de pelo menos 30%) foi 78% para o grupo GBP/B<sub>1</sub>/B<sub>12</sub> e 85% para o grupo PGB, sem diferença significativa (P = 0,133) (ALVARADO; NAVARRO, 2016).

A Impressão de Mudança Global do Paciente (PGIC, do inglês Patients' Global Impression of Change) mostrou uma redução significativa ao longo do tempo por visita e dose, em ambos os

tratamentos ( $P \leq 0,0001$ ). A respeito da questão na visita 5 “Desde o início do estudo, minha saúde melhorou muito ou muito mais”, nenhuma diferença significativa foi observada entre os dois grupos (ALVARADO; NAVARRO, 2016).

Os eventos adversos ocorreram em 44% dos pacientes com pregabalina e 43% dos pacientes com gabapentina/B<sub>1</sub>/B<sub>12</sub>. Vertigem foi menos comum no grupo GBP/B<sub>1</sub>/B<sub>12</sub>, com diferença significativa ( $P = 0,014$ ), possivelmente relacionada a menor dose de GBP usada. A associação, além do efeito sinérgico das vitaminas B<sub>1</sub> e B<sub>12</sub>, permitiu a redução da dose de GBP necessária para reduzir a intensidade da dor, atingindo uma maior margem de segurança e tolerabilidade. Comparando os eventos adversos por dose usada, 11% apresentaram tontura no grupo PGB (300 mg/dia) e 3% no grupo GBP, com doses de 1800 mg/dia, e diferença significativa ( $P = 0,0206$ ) (ALVARADO; NAVARRO, 2016).

Os resultados mostraram que a GBP administrada junto com as vitaminas B<sub>1</sub> e B<sub>12</sub> é tão efetiva quanto a PGB para o tratamento da dor. A redução da intensidade de dor foi alcançada com uma dose de 300 a 1800 mg/dia de GBP/B<sub>1</sub>/B<sub>12</sub> e na mesma proporção que 600 mg de PGB (dose máxima) (ALVARADO; NAVARRO, 2016).

A dor pós-operatória por lesão tecidual e trauma cirúrgico está associada às respostas neuroendócrinas ao estresse, liberação de catecolaminas e mediadores inflamatórios e à sensibilização central, que é considerada um dos mecanismos responsáveis pela persistência da dor pós-operatória. A prevenção da sensibilização central com intervenções analgésicas multimodais pode reduzir a intensidade ou até mesmo eliminar a hiperalgesia da dor aguda pós-operatória e a dor crônica após a cirurgia. Um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para comparar os efeitos analgésicos pós-operatórios da gabapentina administrada como monoterapia e gabapentina associada a vitaminas do complexo B foi realizada por Khezri, Nasseh e Soltanian (2017). Nesse estudo, 128 pacientes com idade entre 17 e 40 anos, submetidas a cesariana sob raquianestesia foram randomizadas para receberem gabapentina 300 mg, por via oral (grupo G) ( $n = 64$ ), ou gabapentina 300 mg associada a 2 comprimidos de vitamina do complexo B (grupo GB) ( $n = 64$ ), também por via oral, 30 minutos antes da cirurgia. Cada comprimido de vitaminas do complexo B contém 5 mg de tiamina, 2 mg de riboflavina, 2 mg de piridoxina e 30 mg de nicotinamida. O desfecho primário desse estudo foi avaliar o tempo entre a injeção intratecal da solução anestésica e a primeira exigência de analgésico e o consumo total de analgésico nas primeiras 12 horas pós-operatórias. A intensidade da dor dos pacientes foi avaliada utilizando a VAS ao final da anestesia na sala de recuperação e então 2, 4, 8 e 12 horas após a cirurgia. Os desfechos secundários desse estudo incluíram a avaliação do nível de sedação e a incidência de vômito (KHEZRI; NASSEH; SOLTANIAN, 2017).

A diferença de tempo médio para a primeira requisição de analgésico no grupo GB ( $5,06 \pm 3,19$  horas) versus grupo G ( $4,48 \pm 2,24$  horas) foi insignificante (IC95%: 4,14 – 5,48;  $P = 0,377$ ). Entretanto, a quantidade total de consumo do analgésico opioide petidina dentro das 12 horas após a cirurgia foi significativamente menor no grupo GB quando comparado ao grupo G ( $P = 0,029$ ). Em outras palavras, 98,5% dos pacientes do grupo GB não exigiram petidina e a intensidade da sua dor foi baixa ( $VAS \leq 4$ ) ou reduzida pela administração de diclofenaco de sódio, enquanto 58,5% dos pacientes no grupo G pediram analgesia em adição ao diclofenaco de sódio (KHEZRI; NASSEH; SOLTANIAN, 2017).

Além disso, a frequência de analgésico requerido pelos pacientes foi significativamente menor no grupo GB quando comparado ao grupo G (IC95%: 1,07-1,24;  $P = 0,034$ ) e a intensidade de dor no grupo GB foi menor do que no grupo G durante as 12 horas após a cirurgia (IC95%: 1,4-2,2;  $P < 0,001$ ) (KHEZRI; NASSEH; SOLTANIAN, 2017).

A incidência de pacientes que apresentaram vômito foi similar entre os dois grupos ( $P = 0,206$ ) e não houve diferença significativa do nível de sedação, de acordo com a pontuação de sedação de Ramsay, entre os dois grupos ( $P = 0,82$ ). Nenhum recém-nascido apresentou evento adverso e a pontuação Apgar não revelou diferença estatística entre os dois grupos no primeiro minuto ( $P = 0,97$ ) e 5 minutos após o nascimento ( $P = 0,98$ ) (KHEZRI; NASSEH; SOLTANIAN, 2017).

Portanto, os autores concluíram que a pré-medicação dos pacientes com a associação de gabapentina e vitaminas do complexo B reduziu o consumo total de analgésico nas primeiras 12 horas pós-cirúrgicas quando comparada à gabapentina como monoterapia. Além disso, os pacientes tratados com gabapentina e vitaminas do complexo B sentiram dor de menor intensidade nas primeiras 12 horas pós-operatórias (KHEZRI; NASSEH; SOLTANIAN, 2017).

A polineuropatia alcóolica é um distúrbio do sistema nervoso periférico que interfere nas funções sensoriais, motoras e nervosas. As características clínicas da polineuropatia alcóolica são semelhantes às do beribéri (deficiência de tiamina) e afeta principalmente os sistemas muscular, cardiovascular, gastrointestinal e nervoso. Seus sintomas iniciais são geralmente encontrados nas extremidades inferiores e podem se estender progressivamente para as extremidades proximais inferiores e superiores distais, com os pacientes apresentando degeneração dos axônios e redução da mielinização das fibras neurais. Peters e colaboradores (2006) realizaram um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da associação entre vitaminas B<sub>1</sub> (tiamina) (250 mg), B<sub>2</sub> (riboflavina) (10 mg), B<sub>6</sub> (piridoxina) (250 mg), B<sub>9</sub> (ácido fólico) (1 mg) e B<sub>12</sub> (cianocobalamina) (0,02 mg) (Formulação nova de Befact<sup>®</sup> Forte) e associação entre vitaminas B<sub>1</sub> (250 mg), B<sub>2</sub> (10 mg), B<sub>6</sub> (250 mg) e B<sub>12</sub> (0,02 mg) (Formulação antiga de Befact<sup>®</sup> Forte) no tratamento de sintomas sensoriais de polineuropatia alcóolica. Os participantes foram randomizados (razão 1:1:1) para receber, por via oral, por um período de 12 semanas: (1) formulação nova de Befact<sup>®</sup> Forte, (2) formulação antiga de Befact<sup>®</sup> Forte ou (3) placebo, administradas 3 vezes ao dia. Foram avaliados o limiar de percepção da vibração, a intensidade da dor e a pontuação geral de sintomas da neuropatia (PETERS et al., 2006).

Para a população com intenção de tratamento (ITT), o desfecho primário de eficácia - limiar de percepção de vibração no dedão do pé (pernas direita e esquerda) - mostraram uma diferença significativa entre os grupos de tratamento na semana 6 ( $P < 0,001$ ) e semana 12 ( $P < 0,001$ ) quando comparadas ao grupo placebo (PETERS et al., 2006).

Cento e vinte e sete pacientes (39,1%) experienciaram 506 eventos adversos (EAs), sendo que a maioria dos EAs foram leves ( $n = 359$ ) ou moderados ( $n = 146$ ) com apenas um EA grave (grupo placebo). O evento adverso mais frequente foi a cefaleia, que não mostrou diferença significativa entre os grupos de tratamento ( $P = 0,326$ , teste do qui-quadrado) (PETERS et al., 2006).

O presente estudo mostrou que o tratamento com vitaminas do complexo B (com e sem ácido fólico) significativamente melhora os sintomas da polineuropatia alcóolica e, portanto, sugere que a função neural prejudicada (sensorial e motor) pode ser revertida (PETERS et al., 2006).

O diclofenaco apresenta eficácia anti-inflamatória e analgésica comprovada experimental e clinicamente e é o anti-inflamatório não esteroide (AINE) mais usado em todo o mundo para o alívio sintomático da dor nociceptiva em uma dosagem diária que varia de 75 a 150 mg. Seu principal mecanismo analgésico é a supressão da síntese de prostaglandinas pela inibição das ciclooxigenases (COX). Estudos realizados mostraram uma ação sinérgica das vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub> com o diclofenaco no tratamento de dor lombar, osteoartrite e dor aguda após fratura do membro inferior e cirurgia (CALDERON-OSPINA; NAVA-MESA; ARIZA, 2020; MAGAÑA-VILLA et al., 2013; MIBIELLI et al., 2009; PONCE-MONTER et al., 2012).

Em um estudo randomizado prospectivo, Mibielli e colaboradores (2009) compararam a eficácia do diclofenaco (50 mg) associado à vitamina B<sub>1</sub> (50 mg), B<sub>6</sub> (50 mg) e B<sub>12</sub> (1 mg) versus o diclofenaco (50 mg) administrado como monoterapia no tratamento de pacientes com episódio agudo de dor lombar. Foram randomizados 372 sujeitos entre 18 e 65 anos de idade, com apresentação clínica de lombalgia aguda não-traumática de duração não superior a 3 dias, e com uma pontuação VAS entre 20 mm e 80 mm. Os participantes foram divididos em dois grupos: (1) sujeitos tratados com diclofenaco associado a vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub> (grupo DB, n = 187) e (2) sujeitos tratados apenas com diclofenaco (grupo D, n = 185) (MIBIELLI et al., 2009).

Os resultados mostraram que 46,5% dos sujeitos do grupo DB encerraram o tratamento após 3 dias de terapia (visita 2) versus 29,7% dos sujeitos do grupo D, o que resultou em uma diferença significativa de 16,8% ( $\chi^2$ : 12,32; P = 0,0005). Similar à visita 2, um maior número de sujeitos no grupo DB finalizou o estudo na visita 3 devido ao sucesso no tratamento (71/87; 82% vs. 52/120; 43% do grupo D) ( $\chi^2$ : 30,6; P < 0,000; IC95%: 0,26-0,5). Na visita 4 (após 7 dias de tratamento), 87,5% e 86,76% dos sujeitos remanescentes no grupo DB e grupo D, respectivamente, concluíram o estudo com sucesso no tratamento (MIBIELLI et al., 2009).

Além disso, um maior número de sujeitos do grupo DB (63,1%) apresentou melhora na pontuação VAS quando comparado ao grupo tratado com apenas diclofenaco (43,8%) (MIBIELLI et al., 2009).

Após os primeiros 3 dias de tratamento, houve uma melhora na mobilidade dos participantes do grupo DB comparado ao grupo D ( $\chi^2$ : 3,86; P < 0,05), o que está correlacionado diretamente com o declínio na intensidade da dor. Uma diferença média de 3 cm foi calculada entre os dois grupos de tratamento em relação à distância dedo ao chão (FFD) na visita 3 (P < 0,001) (MIBIELLI et al., 2009).

Também foi visto melhora da funcionalidade dos sujeitos tratados com a associação entre diclofenaco e vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub>, sendo correlacionado com a redução da pontuação VAS (MIBIELLI et al., 2009).

Os EAs registrados durante o período de tratamento podem ser considerados como típicos do tratamento com AINEs (MIBIELLI et al., 2009).

O estudo mostrou que a associação entre diclofenaco com vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub> foi superior na analgesia quando comparado à monoterapia com diclofenaco, em termos de início do alívio da dor e satisfação dos pacientes após 3 e 5 dias de tratamento. Considerando que a dor lombar é uma síndrome multifacetada, o tratamento com um único fármaco, tal como o diclofenaco, pode não render analgesia suficiente ou pode requerer um tempo de tratamento mais longo para atingir os resultados desejados. Em contraste, a associação entre diclofenaco e as vitaminas B sugere uma melhora da eficácia, encurtando o período de tratamento e, assim, diminuindo potencialmente o risco para eventos adversos (MIBIELLI et al., 2009).

Calderon-Ospina, Nava-Mesa e Ariza (2020) realizaram uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e meta-análise com o objetivo de avaliar a evidência clínica sobre a eficácia e segurança da TPC (tiamina, piridoxina e cianocobalamina) associada ao diclofenaco para o tratamento de dor lombar. Todas as evidências publicadas e não-publicadas disponíveis foram compiladas e a descontinuação prematura da medicação devido ao alívio completo da dor foi utilizada como medida de desfecho primário. Foram pesquisadas as seguintes bases de dados: MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), EMBASE, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Latin American and Caribbean Health Science Information Database (LILACS), International Standard Randomized Controlled Trial Registry (ISRCTN), ClinicalTrials.gov, e International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (CALDERON-OSPINA; NAVA-MESA; ARIZA, 2020).

Foram incluídos todos os ensaios clínicos randomizados que foram realizados em pacientes de qualquer idade sofrendo de lombalgia aguda ou crônica; primária ou secundária; de intensidade leve, moderada ou grave; de natureza nociceptiva, neuropática ou nociplástica. O tratamento de interesse foi diclofenaco associado à TPC (grupo intervenção) versus monoterapia com diclofenaco (grupo controle). Um resumo da triagem e seleção dos artigos está descrito na (CALDERON-OSPINA; NAVA-MESA; ARIZA, 2020).

Foram incluídos 5 ECRs de pacientes com dor lombar (n = 1207 participantes). Somente um dos estudos utilizou a benfotiamina, um derivado lipossolúvel da tiamina, ao invés da tiamina. As doses de diclofenaco variaram de 25 mg/8 h a 150 mg/dia, divididas em duas ou três doses. As doses de tiamina e piridoxina variaram de 50 mg/12 h a 150 mg/12 h para cada um desses compostos e as doses de cianocobalamina variaram de 0,25 mg/8 h a 1 mg/12 h (CALDERON-OSPINA; NAVA-MESA; ARIZA, 2020).

Os autores conduziram uma meta-análise de efeitos aleatórios em que um total de 189 de 548 pacientes atingiu o desfecho primário no grupo experimental (diclofenaco associado a TPC), versus 128 dos 560 pacientes no grupo controle (monoterapia de diclofenaco). Os seguintes resultados foram obtidos, em favor do grupo intervenção: razão de chances (OR) = 1,87; IC95% = 1,28 a 2,72; P = 0,001; risco relativo (RR) = 1,52, IC95% = 1,19 a 1,93; P = 0,0007; número necessário para tratar e beneficiar (NNTB) = 9; IC95% = 6-16; e diferença de risco (RD) = 12%; IC95% = 4% a 20%; P = 0,003 (CALDERON-OSPINA; NAVA-MESA; ARIZA, 2020).

Essa revisão sistemática resume as evidências disponíveis em relação à associação de diclofenaco com TPC para dor lombar. É baseada em evidências de qualidade moderada a alta, que revelou uma redução na duração do tratamento de aproximadamente 50% nos pacientes com dor lombar aguda que receberam a terapia combinada. Assim, os autores propõem que a adição dessas vitaminas poderia funcionar como um coadjuvante analgésico útil no tratamento de pacientes com dor lombar aguda (CALDERON-OSPINA; NAVA-MESA; ARIZA, 2020).

Ponce-Monter e colaboradores (2012) realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo cego, prospectivo, unicêntrico com o objetivo de comparar a eficácia e tolerabilidade do diclofenaco associado a vitaminas B (tiamina, piridoxina e cianocobalamina) no tratamento de dor aguda após fratura do membro inferior e cirurgia ao diclofenaco como monoterapia. Foram incluídos participantes com idade entre 18 e 55 anos, com dor aguda  $\geq 5$  cm de acordo com a pontuação VAS e com boa saúde determinada por histórico clínico e exames laboratoriais. Os pacientes foram randomizados em um dos dois grupos para receber, duas vezes ao dia, por via intramuscular: (I) diclofenaco (75 mg) (n = 62) ou (II) diclofenaco (75 mg) associado a vitaminas B (tiamina: 100 mg, piridoxina: 100 mg e cianocobalamina: 1 mg) (n = 60). A intensidade da dor foi avaliada pelo paciente em dois períodos: 24 h antes da cirurgia e 24 h após a cirurgia. A cirurgia foi realizada 24 h após a primeira administração do fármaco. No final do estudo, a melhora no nível de dor foi avaliada pela escala Likert (PONCE-MONTER et al., 2012).

O diclofenaco associado a vitaminas B foi mais efetivo em reduzir a dor do que o diclofenaco sozinho (P < 0,05). O valor na escala Likert do diclofenaco associado a vitaminas B foi de  $1,37 \pm 0,5$ , sendo estatisticamente diferente do valor de  $1,56 \pm 0,5$  para o grupo diclofenaco. Nenhuma diferença estatística foi encontrada quando se compara os grupos de acordo com o gênero e tipo de fratura (P > 0,05) (PONCE-MONTER et al., 2012).

Para determinar se vitaminas do complexo B melhoram o perfil analgésico pré-operatório do diclofenaco em pacientes com osteoartrite programados para artroplastia total do joelho, Magaña-Villa e colaboradores (2013) realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego. Foram selecionados 48 pacientes (24 homens e 24 mulheres) com osteoartrite grave (nível de dor  $\geq 7$ ). Todos os pacientes incluídos no estudo foram tratados com 500 mg de paracetamol a cada 8



horas antes de iniciar o estudo. Após obtenção do termo de consentimento por escrito, os pacientes foram randomizados em um dos dois grupos, 48 horas antes da cirurgia, para receberem: (I) injeção intramuscular única de diclofenaco de sódio (75 mg) como monoterapia, ou (II) injeção intramuscular de diclofenaco de sódio (75 mg) associado a tiamina (100 mg), piridoxina (100 mg) e cianocobalamina (5 mg) (MAGAÑA-VILLA et al., 2013).

O tratamento com diclofenaco associado a vitaminas B reduziu significativamente a dor (VAS de  $1,41 \pm 0,35$  cm vs.  $3,66 \pm 0,17$  cm para o grupo do diclofenaco sozinho) ( $P \leq 0,05$ ) com início após 30 min (MAGAÑA-VILLA et al., 2013).

O perfil global de percepção do alívio da dor favoreceu o grupo tratado com a associação entre o AINE e as vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub>. Ambos os tratamentos foram bem tolerados, uma vez que os pacientes somente reportaram dor leve a moderada durante a injeção (MAGAÑA-VILLA et al., 2013).

### Referências:

- AURO, G. L. et al. Vitamin B<sub>12</sub> in low back pain: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 4, p. 53–58, 2000.
- ALVARADO, A. M.; NAVARRO, S. A. Clinical trial assessing the efficacy of gabapentin plus B complex (B<sub>1</sub>/B<sub>12</sub>) versus pregabalin for treating painful diabetic neuropathy. **Journal of Diabetes Research**, n. 4078695, 2016.
- CALDERÓN-OSPINA, C. A.; NAVA-MESA, M. O. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. **CNS Neuroscience and Therapeutics**, v. 26, p. 5–13, 2020.
- CALDERON-OSPINA, C. A.; NAVA-MESA, M. O.; ARIZA, C. E. A. Effect of combined diclofenac and B vitamins (thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin) for low back pain management: Systematic review and meta-analysis. **Pain Medicine**, v. 21, n. 4, p. 766–781, 2020.
- KHEZRI, M. B.; NASSEH, N.; SOLTANIAN, G. The comparative preemptive analgesic efficacy of addition of vitamin B complex to gabapentin versus gabapentin alone in women undergoing cesarean section under spinal anesthesia: A prospective randomized double-blind study. **Medicine**, v. 96, n. 15, p. e6545, 2017.
- MAGAÑA-VILLA, M. C. et al. B-vitamin mixture improves the analgesic effect of diclofenac in patients with osteoarthritis: A double blind study. **Drug Research**, v. 63, p. 289–292, 2013.
- MIBIELLI, M. A. et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: The DOLOR study. **Current Medical Research and Opinion**, v. 25, n. 11, p. 2589–2599, 2009.
- PETERS, T. J. et al. Treatment of alcoholic polyneuropathy with vitamin B complex: A randomised controlled trial. **Alcohol and Alcoholism**, v. 41, n. 6, p. 636–642, 2006.
- PONCE-MONTER, H. A. et al. Effect of diclofenac with B vitamins on the treatment of acute pain originated by lower-limb fracture and surgery. **Pain Research and Treatment**, p. 104782, 2012.
- TALAEI, A. et al. Vitamin B12 may be more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v. 60, n. S5, p. 71–76, 2009.
- WANG, J. Y. et al. Vitamin B12 for herpetic neuralgia: A meta-analysis of randomised controlled trials. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 41, p. 277–282, 2018.

### 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**

Tipici® é 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 Tipici® 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.

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.

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

**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.

**uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou 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.

**Atenção: contém 43,80 mg de lactose (tipo de açúcar)/comprimido.**

**Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.**

**Atenção: Contém os corantes azul de indigotina 132 laca de alumínio, vermelho allura 129 laca de alumínio, vermelho 27 laca de alumínio e óxido de ferro preto.**

## **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**

ARMAZENAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (DE 15°C A 30°C). PROTEGER DO CALOR E DA UMIDADE.

Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de sua 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:** Comprimido circular biconvexo sem vinco com núcleo de cor rosa, mosqueado e revestimento de cor roxa.

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

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

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

Os comprimidos revestidos de Tipici® devem ser ingeridas com um pouco de líquido, após às refeições.

### **Tratamento de neuralgia e neurite:**

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

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

### **Uso em crianças**

Tipici® não é recomendado para crianças.

### **Uso em idosos**

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

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Como todos os medicamentos, Tipici® pode causar algumas reações desagradáveis; no entanto, estas não ocorrem em todas as pessoas. Caso você tenha uma reação alérgica, deve parar de tomar o medicamento. Podem ocorrer as seguintes reações desagradáveis, nas frequências descritas a seguir:

| Frequência das Reações Adversas                                   | Parâmetros         |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento | Reação muito comum |

|                                                                       |                                    |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento     | Reação muito comum                 |
| Ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento    | Reação incomum                     |
| Ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento | Reação incomum                     |
| Ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento  | Reação muito rara                  |
| Não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis                  | Reação com frequência desconhecida |

### **Distúrbios do sistema imunológico**

Frequência desconhecida: certas reações de hipersensibilidade (alérgicas) como sudação, frequência cardíaca acelerada, ou reações cutâneas com coceira e urticária.

### **Distúrbios gastrintestinais**

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

### **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).

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

## **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**

Registro nº 1.0370.0811

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659

**Registrado e produzido por:**

**LABORATÓRIO TEUTO**

**BRASILEIRO S/A.**

CNPJ – 17.159.229/0001 -76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA

CEP 75132-140 – Anápolis – GO



**SAC** | 0800 62 18 001  
**teuto.com.br**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

## HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

| Dados da submissão eletrônica |                   |                                                                                   | Dados da petição/notificação que altera bula |                   |                                                                                   |                   | Dados das alterações de bulas |                  |                                                                                            |
|-------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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                                                                 |
| 18/02/2026                    | -                 | 10461 -<br>ESPECÍFICO -<br>Inclusão Inicial<br>de Texto de<br>Bula - RDC<br>60/12 | 18/02/2026                                   | -                 | 10461 -<br>ESPECÍFICO -<br>Inclusão Inicial<br>de Texto de<br>Bula - RDC<br>60/12 | 18/02/2026        | Versão inicial                | VPS              | - Cpr. Rev 103/100/5mg x 30<br>- Cpr. Rev 103/100/5mg x 60<br>- Cpr. Rev 103/100/5mg x 90) |