



BISUISAN[®]

**(bicarbonato de sódio + carbonato de
cálcio + carbonato de magnésio +
carbonato básico de bismuto)**

Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Pó

649,0mg/g + 146,67mg/g + 146,67mg/g + 35,80mg/g

Granulado

586,742mg/g + 134,34mg/g + 134,34mg /g+ 32,495mg/g

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

BISUISAN®

bicarbonato de sódio + carbonato de cálcio + carbonato de magnésio + carbonato básico de bismuto

APRESENTAÇÕES

Pó. Frasco contendo 50 g.

Granulado. Cartucho contendo 12 ou 25 envelopes de 5,5 g.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Bisuisan® pó

Cada grama do pó contém:

bicarbonato de sódio.....	649,00mg
carbonato de cálcio.....	146,67mg
carbonato de magnésio.....	146,67mg
carbonato básico de bismuto.....	35,80mg
excipientes q.s.p.....	1,00g

(mentol, aroma natural de anis e manitol).

Bisuisan® granulado

Cada grama do granulado contém:

bicarbonato de sódio.....	586,742mg
carbonato de cálcio.....	134,34mg
carbonato de magnésio.....	134,34mg
carbonato básico de bismuto.....	32,495mg
excipientes q.s.p.....	1,00g

(mentol, ácido cítrico, dióxido de silício, amidoglicolato de sódio, aroma artificial de morango, celulose

microcristalina + carmelose sódica, manitol, povidona, sacarina sódica e macrogol).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado no tratamento da acidez estomacal, dor de estômago, dispesia, epigastralgia, queimação, pirose e esofagite péptica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O efeito de um antiácido contendo cálcio, sobre a secreção gástrica de ácido, foi estudado em oito pacientes com úlcera duodenal. Os resultados demonstram que o antiácido contendo cálcio na dose de 15mL, correspondente a uma potência antiácida de 49,5mEq, não provoca a estimulação da secreção gástrica ácida, nas condições do teste, quando comparado com a dose equivalente de bicarbonato de sódio, isolado.¹

Bicarbonato de sódio. Ação química: 1g de bicarbonato de sódio (NaHCO_3) neutraliza 130mL de HCl 0,1N. Age rapidamente, provocando alívio imediato dos sintomas dependentes da presença de ácido clorídrico no estômago.²

Carbonato de magnésio. Ação química: 1g de carbonato de magnésio (MgCO_3) neutraliza 200mL de HCl 0,1N.²

Carbonato de cálcio. No intestino: 1g de carbonato de cálcio (CaCO_3) neutraliza 200mL de HCl 0,1N. Ação rápida e potente, durando de 40 a 60 minutos.²

Carbonato básico de bismuto. Terapia de manutenção oral. Em um estudo, reincidência foi observada em 39% dos pacientes com úlcera duodenal mantidos sob 120mg de subcitato de bismuto coloidal por 6 meses, o que foi significativamente superior aos resultados com o placebo (80% de reincidência). Todos os pacientes neste estudo apresentaram cura da úlcera com subcitato de bismuto coloidal (480mg diariamente por 4 semanas).³

O mesmo se evidenciou em estudo para o tratamento de úlcera gástrica.⁴

Referências bibliográficas:

1. Ribeiro TC, Coelho LG, Avelar CD, et al. Efeito de antiácido contendo cálcio sobre a secreção gástrica de ácido em pacientes com úlcera duodenal. Arq Gastroenterol. 1984; 21(3):113-5.
2. Corbett CE. Farmacodinâmica. 5 ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 1997; p.541-3.
3. Wagstaff AJ, Benfield P, Monk JP. Colloidal bismuth subcitrate: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in peptic ulcer disease. Drugs. 1988; 36:132-57.
4. Lazzaroni M, Petrillo M, Bianchi Porro G. Comparison of qid and bd administration of DeNol in the short-term treatment of duodenal ulcer. Br J Clin Pract. 1989;43:151-5.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Em face de sua rápida solubilidade, o **bicarbonato de sódio** tem eficácia imediata no estômago, sendo rapidamente absorvido por via oral, entrando na corrente sanguínea sob a forma de íons bicarbonato e sódio. A neutralização do ácido clorídrico no estômago é rápida, formando cloreto de sódio, dióxido de carbono e água. O bicarbonato de sódio, que não é metabolizado, é filtrado e reabsorvido pelos rins, enquanto que o excesso de íons bicarbonato, é absorvido pelo intestino delgado. Ação química: 1g de bicarbonato de sódio (NaHCO_3) neutraliza 130mL de HCl 0,1N.

O **carbonato de cálcio** é um antiácido, empregado isoladamente ou em mistura contendo bicarbonato de sódio, sais de magnésio e de bismuto. O cálcio estimula a secreção de gastrina, o que justifica o uso de carbonato de cálcio no tratamento da úlcera péptica. Após a administração oral, cerca de 50% do cálcio permanece na forma ionizada ativa. Aproximadamente 10% formam complexos com íons fosfato, citrato e outros ânions circulantes na corrente sanguínea, enquanto que os 40% restantes ligam-se a proteínas, em especial, a albumina. O cálcio não absorvido é excretado nas fezes. A excreção renal depende principalmente da filtração glomerular e da reabsorção tubular de cálcio, o que corresponde acerca de 98% do total absorvido. Esse processo é regulado pela vitamina D, na sua forma ativa, e do paratormônio (PTH). A quantidade que é excretada através da urina (em torno de 20%) varia de acordo com o grau de absorção de cálcio, a taxa de "turnover" ósseo e a função renal. A eliminação do cálcio por essa via é comumente utilizada em estudos clínicos para avaliação da sua biodisponibilidade. No intestino: 1g de carbonato de cálcio (CaCO_3) neutraliza 200mL de HCl 0,1N.

O **carbonato de magnésio** é um composto insolúvel, que não é absorvido em quantidade significativa, a partir do estômago ou do intestino. Reage com o ácido clorídrico no estômago para formar cloreto de magnésio, água e dióxido de carbono. Essa reação provoca a neutralização da secreção gástrica, elevando assim o pH. O aumento do pH gástrico inibe a ação proteolítica da pepsina, efeito considerado importante em pacientes com úlcera péptica. Cerca de 15-30% do carbonato de magnésio é absorvido e rapidamente eliminado através dos rins em pacientes com ausência de disfunção renal. O magnésio que não é absorvido permanece no trato gastrintestinal, sendo excretado posteriormente pelas fezes. Ação química: 1g de carbonato de magnésio ($MgCO_3$) neutraliza 200mL de HCl 0,1N.

O **carbonato de bismuto**, como outros sais de bismuto insolúveis, possui propriedades adsorventes, principalmente em disfunção gastrintestinal como diarreia e dispepsia.

Por essa ação, protege as ulcerações presentes na mucosa gástrica e intestinal, em processos inflamatórios. É amplamente convertido em óxido, hidróxido e clorato de bismuto no meio ácido estômago. Apesar de ser fracamente solúvel, o aumento do pH provocado pelas outras substâncias presentes na associação pode induzir a uma melhor absorção do bismuto. O bismuto que não é absorvido é distribuído através dos tecidos, como tecido ósseo, e excretado, de forma lenta, através da urina e da bile. Sua meia-vida plasmática leva em torno de 5 dias, e a eliminação pode levar ainda cerca de 12 semanas após a conclusão da terapia com este antiácido.

Os sinais de melhora nos sintomas podem ocorrer em um prazo variável de dias, após o início do tratamento.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes com história de hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Este medicamento é contraindicado nos estados edematosos, nas nefrites, na alcalose, na albuminúria e nas anemias.

Por conter bicarbonato de sódio, BISUISAN® é contraindicado para uso em pacientes com alcalose metabólica pré-existente e em pacientes com hipocalcemia devido ao risco de desenvolver tetania induzida pela alcalose.

A terapia com carbonato de cálcio é contraindicada em pacientes com hipercalcemia pré-existente, inclusive por hiperparatireoidismo, neoplasias ou sarcoidose, em pacientes com doença renal ou desidratação (pelo risco de desenvolverem calcinose). Já em função da presença do carbonato de magnésio e do carbonato de bismuto, BISUISAN® é contraindicado em pacientes com doença renal, incluindo insuficiência renal e comprometimento renal grave.

Também é contraindicado em pacientes com colite ulcerativa, em pacientes com colostomia, diverticulite e ileostomia. Também deve ser evitado em pacientes com história de porfiria aguda.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A administração deste medicamento deve ser cuidadosa em pacientes portadores de doenças crônicas, sob rigorosa supervisão médica.

Em função do bicarbonato de sódio, a terapia antiácida com BISUISAN® deve ser cuidadosamente administrada em pacientes com acidose ou alcalose respiratória pré-existentes, pois os sintomas podem ser agravados nessas condições. Também deve ser cautelosa em pacientes com hipocalcemia pré-existente, pois a ingestão de bicarbonato de sódio pode aumentar o risco de desenvolvimento de arritmia em função do rápido deslocamento dos íons potássio do meio extracelular para o espaço intracelular, levando à alcalose. Deve-se evitar o uso prolongado de bicarbonato de sódio a fim de evitar o risco de hipernatremia.

O uso prolongado de bicarbonato de sódio com cálcio ou leite pode causar a síndrome Milk-alkali caracterizada pela hipercalcemia, acidose metabólica, insuficiência renal, confusão mental, anorexia, náuseas, vômitos e cefaleia.

Em pacientes com histórico de nefrolitíase ou hipercalciúria, a excreção urinária de cálcio deve ser monitorada periodicamente em pacientes fazendo o uso de antiácidos contendo carbonato de cálcio. Além disso, uso deste medicamento contendo bicarbonato de cálcio e carbonato de magnésio deve ser cuidadoso em pacientes com obstipação pré-existente ou com histórico de impactação fecal, sangramento no fíleo ou hemorroidas, obstrução gastrintestinal ou diminuição da motilidade gástrica: é possível que essas condições sejam agravadas, e esses pacientes possam desenvolver sepse, peritonite ou isquemia intestinal.

Antiácidos contendo carbonato de magnésio, como BISUISAN®, deve ser utilizado com cuidado em pacientes idosos e com dano renal leve a moderado (devido ao risco elevado de desenvolver

hipermagnesemia e toxicidade por magnésio), além de pacientes com dieta restrita de sódio, pacientes com insuficiência cardíaca, edema ou doença hepática grave.

Gravidez - Categoria de risco – C: Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

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

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação do risco/benefício. Quando utilizado, pode ser necessária monitorização clínica e/ou laboratorial do lactente.

Uso em idosos – Não foram relatadas restrições quanto ao uso do produto em pacientes maiores de 65 anos de idade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Interações medicamento-medicamento:

O uso de BISUISAN® deve ser feito com cautela quando associado aos seguintes medicamentos:

cefpodoxima: a absorção de cefpodoxima pode ser alterada pelo uso concomitante de bicarbonato de sódio e carbonato de cálcio, alterando seus efeitos esperados.

cetoconazol e itraconazol: antiácidos, podem diminuir a absorção e, consequentemente, os efeitos desses agentes; recomenda-se a administração de antiácidos 4 horas antes ou 3 horas após o uso desses fungicidas.

digoxina: a absorção oral de digoxina e outros glicosídeos cardíacos pode ser diminuída quando administrados com antiácidos, reduzindo sua eficácia.

Antimuscarínicos (atropina, escopolamina, glicopirrolato, ipratrópio), captopril, clordiazepóxido, delavirdina, indometacina, penicilina, fenitoína e fenotiazinas (principalmente clorpromazina): antiácidos podem inibir a absorção oral dessas drogas, diminuindo seus efeitos; assim, a administração simultânea deve ser evitada, separando as doses em, no mínimo, 2 horas, para evitar a interação.

anfetamina e derivados, compostos de lítio, salicilatos, clorpropamida e quinidina: o clearance renal destas drogas pode ser afetado devido à alcalinização da urina, aumentando o tempo de meia-vida pela reabsorção tubular, portanto, o ajuste da dose pode ser necessário.

flecainida: há uma redução do clearance renal para a flecainida, resultando em aumento da meia-vida de eliminação e da área sob a curva de concentração plasmática (AUC); o ajuste da dose pode ser necessário.

tetraciclinas: alguns estudos relatam a redução de absorção oral causada pelo aumento da excreção e/ou pela quelação das moléculas em função dos ativos do Bisuisan®; as doses de tetraciclinas devem se administradas entre 1 a 2 horas após o uso de antiácidos. O monitoramento da eficácia antimicrobiana pode ser necessário.

Quinolonas (ciprofloxacino e norfloxacino): para pacientes utilizando esses antibióticos, antiácidos como o Bisuisan® podem alcalinizar a urina levando à cristalúria ocasionando nefotoxicidade (toxicidade renal), além de aumentar a absorção dessas drogas, aumentando seus efeitos; as doses orais de quinolonas devem ser administradas, no mínimo, 4 horas antes ou 2 horas depois do uso de antiácidos.

memantina: antiácidos podem diminuir a eliminação da memantina, resultando no acúmulo desta droga no organismo e em toxicidade potencial.

metenamina: agentes alcalinizantes (antiácidos) podem inibir a eficácia da metenamina.

quinina: a alcalinização da urina pode diminuir o clearance renal dessa droga, aumentando os níveis plasmáticos, e consequentemente, o risco de toxicidade.

Compostos contendo sódio: alimentos ou medicamentos podem aumentar o risco de complicações pelo excesso de sódio, quando administrados juntamente com antiácidos contendo bicarbonato de sódio.

metilfenidato e dexmetilfenidato: a liberação destas drogas, em apresentações de liberação controlada, pode ser alterada pela alcalinização do pH gastrintestinal.

tolmetina: por ter seus efeitos diminuídos, afetando sua eficácia, recomenda-se o uso de antiácido contendo hidróxido de alumínio para minimizar a irritação gastrintestinal, se necessário.

mefloquina: antiácidos podem aumentar o risco de reações adversas, especialmente em pacientes com histórico de doenças neurológicas e psiquiátricas.

raltegravir: o aumento do pH gástrico pode aumentar a concentração plasmática devido ao aumento da solubilidade de raltegravir em pH mais elevado.

bisacodil: antiácidos podem afetar a dissolução e os efeitos de comprimidos de bisacodil, por isso, deve-se manter um intervalo de 1 hora em relação ao uso de antiácidos.

sucralfato: pode ter sua eficácia diminuída pelos antiácidos; um intervalo de, no mínimo, 30 minutos, é necessário.

calcitonina, calcitriol, calpotrieno, vitamina D e tiazidas: antiácidos contendo sais de cálcio devem ser evitados com esses medicamentos, por elevarem a concentração no sangue de cálcio e antagonizar seu efeito no tratamento da osteoporose; por outro lado, pode haver uma indução de hipercalcemia em alguns pacientes, sendo necessário o monitoramento dos níveis séricos de cálcio.

Bisfosfonatos (alendronato, risendronato, etidronato e tiludronato): a administração simultânea com antiácidos pode interferir na absorção oral dos bisfosfonatos; assim, recomenda-se um intervalo de, no mínimo, 2 horas para administração entre esses dois medicamentos.

Corticosteroides: o uso simultâneo com antiácidos pode induzir a um balanço negativo de cálcio, assim como a um aumento da eliminação renal de cálcio.

micofenolato de mofetila: ocorre diminuição da absorção dessa droga, consequentemente uma diminuição de seus efeitos. A administração concomitante deve ser evitada.

fosfato de sódio: deve-se aguardar no mínimo 1 hora, entre a administração de antiácidos e o uso de suplementos contendo fosfato de sódio, para evitar uma redução da absorção/efeito deste.

gabapentina: recomenda-se o uso de gabapentina cerca de 2 horas após o uso de antiácidos para minimizar a interação e a diminuição de seus efeitos.

rosuvastatina: recomenda-se um intervalo de 2 horas para a administração de antiácido.

Medicamentos com revestimento gastrorresistentes: com antiácidos, estes medicamentos podem ter sua absorção e efeitos modificados, podendo ocasionar irritação gástrica ou duodenal.

Pancrelipase: recomenda-se que essas preparações não sejam administradas juntamente com substâncias antiácidas; o resultado da interação com antiácido é imprevisível, pois, em função do aumento do pH, pode ocorrer uma proteção das enzimas pancreáticas da destruição ácida, ou os antiácidos podem diminuir a eficácia pela liberação precipitada, da enzima ativa, no trato gastrintestinal.

fluoreto de sódio: antiácidos podem reduzir a absorção e aumentar a excreção fecal de fluoreto de sódio, reduzindo seus efeitos.

azitromicina, diritromicina e nitrofurantoína: antiácidos podem interferir na absorção/efeitos desses medicamentos, além de provocar a diminuição da taxa de absorção gastrintestinal da nitrofurantoína; a administração de antiácidos com esses antibióticos deve ter um intervalo de, pelo menos 2 horas.

lactulose: a administração com antiácidos deve ser evitada, pois estes podem interferir no pH do cólon, necessário para a ação da lactulose.

sotalol: recomenda-se aguardar 2 horas após a administração de sotalol para o uso de antiácidos, a fim de evitar uma alteração nos efeitos desta droga, resultando em perda da eficácia.

glipizida e gliburida: dados demonstram um aumento da absorção/efeito da glipizida e da gliburida não micronizada, aumentando os efeitos hipoglicêmicos; o mecanismo exato de interação não é conhecido, mas provavelmente deve-se às alterações no pH gástrico.

Compostos de ferro: antiácidos podem diminuir a absorção oral desses compostos devendo a administração simultânea ser evitada para minimizar essa interação.

Hormônio tireoidiano: o carbonato de cálcio presente em antiácidos pode diminuir a absorção/efeito no trato gastrintestinal desses hormônios, quando administrados via oral, levando ao hipotireoidismo; para evitar essa interação devem-se administrar os hormônios em um intervalo mínimo de 4 horas antes ou após a ingestão.

- Interações medicamento-alimento:

Deve-se observar o uso de BISUISAN® com alimentos contendo altas concentrações de sódio, já que pelo fato deste medicamento conter bicarbonato de sódio, pode haver uma exacerbação dos sintomas associados ao excesso de sódio na corrente sanguínea.

- Interações medicamento – substância química:

Recomenda-se evitar a ingestão de bebidas alcoólicas durante o uso de BISUISAN®.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e 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.

BISUISAN® pó apresenta-se como pó isento de grumos, branco ou quase branco, sabor salgado e odor de mentol.

Dissolução em água: dissolução parcial, de cor branca leitosa, com reflexo rosado, isenta de material estranho.

BISUISAN® granulado apresenta-se como granulado homogêneo, branco ou quase branco, de sabor salgado, odor de mentol e isento grumos.

Dissolução em água: dissolução parcial, de cor branca leitosa com reflexo rosado e isenta de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

USO ORAL

Tomar o conteúdo de um envelope (5,5g) ou uma colher das de chá (5,0g) do pó, dispersos em meio copo de água, 3 vezes ao dia, de preferência após as principais refeições (café da manhã, almoço e jantar) e a noite, ao deitar, até a melhora dos sintomas ou a critério médico.

A dose máxima diária recomendada é de 22,0g de BISUISAN® Pó, correspondente a 4 colheres de chá de 5,0g, e ou a 4 envelopes de 5,5g de BISUISAN® Granulado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como ocorre com outros antiácidos contendo os mesmos princípios ativos deste medicamento, esperam-se algumas reações, na maioria das vezes, associadas ao uso excessivo e a pacientes com alguma deficiência no sistema renal. Ao classificar a frequência das reações, utilizamos os seguintes parâmetros:

Reação muito comum (>1/10).

Reação comum (>1/100 e <1/10).

Reação incomum (>1/1.000 e <1/100).

Reação rara (>1/10.000 e <1/1.000).

Reação muito rara (<1/10.000).

Reações Comuns:

Associado ao uso de antiácidos, as seguintes reações adversas foram relatados: retenção de líquidos ou diurese e desidratação, retenção de sódio, hipersecreção gástrica, rebote ácido, flatulência, distensão gástrica, dor abdominal, náuseas, vômitos, obstipação ou diarreia, hemorroidas ou fissuras anais (em pacientes com histórico de obstipação), eructação; hipercalcemia, cálculo renal e/ou alcalose metabólica (em pacientes pré-dispostos); hipofosfatemia.

Reações Raras:

Quando utilizados por períodos prolongados, antiácidos contendo compostos de magnésio podem levar ao desenvolvimento de hipermagnesemia, resultando em depressão do sistema nervoso central (anorexia e náuseas) e do sistema neuromuscular (fraqueza da musculatura).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Na eventual superdose accidental, suspender imediatamente a medicação e adotar tratamento de suporte conforme os sintomas apresentados.

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



III – DIZERES LEGAIS:

Registro M.S. nº 1.7817.0055

Farm. Responsável: Fernando Costa Oliveira - CRF-GO nº 5.220

Nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: VIDE CARTUCHO

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



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

Avenida Ceci, nº 282, Módulo I - Tamboré - Barueri - SP - CEP 06460-120

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

Fabricado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020



ANEXO B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VP)	Apresentações relacionadas
24/06/2014	0492760/14-5	10461 – ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/06/2014	0492760/14-5	10461 – ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/06/2014	Versão inicial	VP/VPS	Pó
14/01/2015		10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/01/2015		10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/01/2015	I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO Dizeres legais.	VP/VPS	Pó e granulado