

NEOTIGASON[®]

(acitretina)

Glenmark Farmacêutica Ltda.
Cápsulas
10 mg e 25 mg

NEOTIGASON[®]

acitretina

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Neotigason[®]

acitretina

APRESENTAÇÃO

Neotigason[®] é apresentado na forma de cápsulas, contendo 10 mg de acitretina, embalado em cartuchos com 30 ou 100 cápsulas.

Neotigason[®] é apresentado na forma de cápsulas, contendo 25 mg de acitretina, embalado em cartuchos com 30 ou 100 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada dose de Neotigason[®] 10 mg contém:

acitretina*.....10 mg

excipiente** q.s.p..... 1 cápsula

*acitretina sob a forma de *spray-dried*, contendo gelatina, glicose e ascorbato de sódio.

**celulose microcristalina.

Cada dose de Neotigason[®] 25 mg contém:

acitretina*.....25 mg

excipiente** q.s.p..... 1 cápsula

*acitretina sob a forma de *spray-dried*, contendo gelatina, glicose e ascorbato de sódio.

**celulose microcristalina.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Neotigason[®] é indicado nas formas graves de psoríase incluindo: psoríase eritrodérmica, psoríase pustular localizada ou generalizada.

Distúrbios graves de ceratinização como: ictiose congênita, pitiríase rubra pilar, doença de Darier, outros distúrbios de ceratinização resistentes a outras terapias.

2- RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos realizados por Ott, 38 de 79 pacientes haviam sido tratados previamente com etretinato. Em todos os pacientes, os efeitos terapêuticos com acitretina, quando comparados aos do etretinato, foram avaliados como melhores em 10 casos, equivalentes em 19 e com resultado inferior em 10 casos.¹

Estudos evidenciaram que a acitretina foi eficaz em uma grande variedade de dermatoses além da psoríase: ictioses, queratose folicular, queratoderma palmoplantar, líquen plano e erupções liquenóides, dermatoses pustulares, eczema e prurido, desordens malignas e pré-malignas, entre outras.¹

Acitretina é efetiva para o tratamento da psoríase usada isoladamente e em combinação com outros tratamentos.

Quando usada em monoterapia, é o agente mais eficaz para as formas graves da doença (psoríase pustular e eritrodérmica).² A análise de resultados por subtipo de psoríase confirma a eficácia singular de acitretina para os tipos pustular e eritrodérmico, com remissão ou acentuada melhora em 100% dos pacientes com psoríase pustular e 83,3% dos pacientes com psoríase eritrodérmica.³

Em estudo clínico avaliando 14 pacientes com psoríase vulgar e uso diário de 30-50 mg/dia de acitretina, após 12 semanas ocorreu remissão completa em 6 de 14 pacientes e melhora significativa em outros 7. A redução média do PASI (índice de severidade e gravidade da psoríase) foi superior a 90%.³

Em estudo aberto realizado por Murray e colaboradores, foram avaliados 63 pacientes com dose média diária de 41mg/dia. Após 12 semanas, houve redução do PASI em 57%; ao final de 12 meses, a redução foi de 76%.³

Referências bibliográficas

1. Geiger JM, Czarnetzki BM. Acitretin: overall evaluation of clinical studies. *Dermatologica* 1988; 176:182-190.
2. Lebwohl M. Acitretin in combination with UVB or PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:S22-4.
3. Ling MR. Acitretin: optimal dosing strategies. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:S13-17.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A acitretina, princípio ativo do **Neotigason®**, é um análogo aromático sintético do ácido retinóico. Nas pesquisas pré-clínicas sobre a segurança da acitretina, não foram observados efeitos mutagênicos ou carcinogênicos, nem qualquer evidência de toxicidade hepática direta. Demonstrou-se que acitretina é altamente teratogênica em animais. Ensaios clínicos confirmaram que, na psoríase e nas disceratoses, **Neotigason®** proporciona a normalização da proliferação e diferenciação celulares, assim como da ceratinização da pele, enquanto os efeitos colaterais são, em geral, toleráveis. O efeito do **Neotigason®** é sintomático; o mecanismo de ação é ainda desconhecido.

Farmacocinética

Absorção

A concentração plasmática máxima da acitretina é atingida em uma a quatro horas após a ingestão da droga. A biodisponibilidade da acitretina via oral é melhor quando administrada junto com alimentos. A biodisponibilidade após dose única é de aproximadamente 60%, porém pode variar consideravelmente entre os pacientes (36-95%).

Distribuição

A acitretina é altamente lipofílica e penetra rapidamente nos tecidos. A acitretina é altamente ligada às proteínas plasmáticas (99%). Estudos em animais revelaram que a acitretina atravessa a barreira placentária em quantidades suficientes para produzir deformidades congênicas. Devido à sua natureza lipofílica, há uma alta probabilidade de que a acitretina seja excretada no leite humano em quantidades consideráveis.

Metabolismo

A acitretina é metabolizada por isomerização para o isômero 13-cis (cis-acitretina), por glicuronidação e por ruptura da cadeia lateral.

Eliminação

Estudos de doses múltiplas realizados em pacientes entre 21-70 anos mostraram meia-vida de eliminação de aproximadamente 50 horas para a acitretina e 60 horas para seu principal metabólito no plasma, a cis-acitretina, que também é teratogênica. Considerando a maior meia-vida observada nestes pacientes para acitretina (96 horas) e cis-acitretina (123 horas) e a cinética linear, é possível prever que mais de 99% da droga será eliminada dentro de 36 dias após o término de terapêutica prolongada. Além disso, as concentrações plasmáticas da acitretina e da cis-acitretina caíram abaixo do limite de sensibilidade do teste (< 6 ng/mL) durante os 36 dias após o término do tratamento. A acitretina é excretada inteiramente sob a forma de seus metabólitos, em quantidades praticamente equivalentes por via hepática e renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Neotigason® é contraindicado em caso de insuficiência hepática e/ou renal grave e em pacientes com lipidemia excessivamente elevada.

Como tanto o **Neotigason®** como as tetraciclinas podem aumentar a pressão intracraniana, a administração concomitante é contraindicada (vide item “Interações Medicamentosas”).

Tem sido relatado o aumento do risco de hepatite resultante do uso combinado de metotrexato e etretinato (vide item “Interações Medicamentosas”). Consequentemente, a combinação de metotrexato e **Neotigason**[®] é contraindicada.

A administração concomitante de **Neotigason**[®] e vitamina A ou outros retinóides é contraindicada devido ao risco de hipervitaminose A (vide item “Interações Medicamentosas”).

Neotigason[®] é contraindicado em casos de hipersensibilidade ao medicamento ou a outros retinóides.

Gestação e lactação

Categoria de risco na gravidez: X.

Neotigason[®] é altamente teratogênico e é proibida a sua utilização por grávidas. Seu uso é, portanto, contraindicado não só em mulheres grávidas, mas também em mulheres com potencial de engravidar durante e até três anos após o tratamento. Portanto, é necessário empregar contraceptivos eficazes 30 dias antes, durante, e até três anos após o término do tratamento.

A doação de sangue é absolutamente contraindicada durante até três anos após o término do tratamento com acitretina.

O uso concomitante de álcool durante e até dois meses após o tratamento com acitretina potencializa a formação de etretinato, agente altamente teratogênico.

Existe um risco extremamente elevado de nascimento de uma criança com má formação se o **Neotigason**[®] for utilizado antes ou durante a gravidez, independentemente da dose e período de administração. A exposição fetal ao **Neotigason**[®] geralmente implica em risco de má formação congênita.

Neotigason[®] é contraindicado a mulheres com potencial de engravidar a menos que a paciente do sexo feminino satisfaça todas as seguintes condições:

- apresente grave distúrbio de ceratinização resistente às terapêuticas convencionais;
- seja confiável na compreensão e cumprimento das instruções;
- seja capaz de adotar as medidas estabelecidas para evitar a gravidez de forma confiável e sem falhas.
 - é absolutamente essencial que toda mulher com potencial para engravidar e que necessite de tratamento com **Neotigason**[®] adote uma contracepção eficaz (preferencialmente dois métodos complementares) sem interrupção nos 30 dias antecedentes, durante, e até três anos após o término do tratamento. A paciente deve ser orientada a entrar em contato com um médico imediatamente se houver suspeita de gravidez;
 - o tratamento não deve começar antes do segundo ou terceiro dia do período menstrual seguinte;
 - no início do tratamento, deve ser realizado um teste de gravidez (com sensibilidade mínima de 25 mIU/mL) garantindo um resultado negativo até 3 dias antes da administração da primeira dose. Durante o tratamento, recomenda-se a repetição mensal do teste de gravidez. Um teste negativo de não mais que 3 dias de antecedência é obrigatório antes que a prescrição seja feita nestas consultas. Após o término do tratamento, testes de gravidez devem ser feitos em intervalos de 1 a 3 meses por um período de 3 anos após a última dose;

Antes de se iniciar o tratamento, a paciente precisa ser informada por seu médico, verbalmente e por escrito, sobre as precauções a serem adotadas, o risco de ocorrer má formação fetal grave e as possíveis consequências caso ocorra gravidez durante o tratamento com **Neotigason**[®], ou nos três anos após a interrupção do tratamento.

As mesmas medidas contraceptivas eficazes e sem interrupção devem ser tomadas todas as vezes que o tratamento for repetido, independentemente do intervalo entre os tratamentos, e devem ser mantidas durante os 3 anos seguintes.

Se a paciente engravidar durante o tratamento com **Neotigason**[®] ou até 3 anos após o seu término, apesar de todas as precauções, há um grande risco de má formação fetal grave (defeitos de crânio ou face; má formações cardíacas, vasculares e neurológicas; defeitos esqueléticos e do timo) e a incidência de abortos espontâneos é maior. Este risco aumenta especialmente durante e após dois meses do tratamento com **Neotigason**[®]. Durante até 3 anos após a descontinuação de **Neotigason**[®], o risco é mais baixo (particularmente em mulheres que não tenham consumido álcool), mas não completamente excluído (pela possível formação de etretinato).

Lactação

Este medicamento é contraindicado para uso por lactantes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- **Neotigason**[®] somente deve ser prescrito por médicos com experiência no uso sistêmico de retinóides e que entendam o risco de teratogenicidade associado à terapia com acitretina. Todas as informações sobre o risco de teratogenicidade e a utilização de métodos contraceptivos devem ser fornecidas pelo médico a todos os pacientes, sejam do sexo feminino ou masculino. Devido ao risco de más formações fetais, o medicamento não deve ser dado a pessoas para as quais ele não foi prescrito.

- Há evidências clínicas de que o uso concomitante de álcool durante o tratamento com **Neotigason**[®] potencializa a formação de etretinato, agente altamente teratogênico e com meia-vida mais prolongada (aproximadamente 120 dias) do que a acitretina. O mecanismo deste processo metabólico ainda não foi esclarecido, de modo que não está claro se outras interações são também possíveis. **Fica, portanto, proibida a ingestão de álcool (em bebidas, alimentação ou medicamentos) durante e até dois meses após o término da terapia com acitretina** e medidas contraceptivas e testes de gravidez devem ser utilizados (vide item “Contraindicações”).

- Os triglicérides e colesterol séricos (valores em jejum) devem ser monitorados antes do tratamento, um mês após o início e a cada três meses durante o tratamento, principalmente em pacientes de alto risco (distúrbios do metabolismo lipídico, *diabetes mellitus*, obesidade, alcoolismo) e durante tratamentos prolongados.

- Em paciente de alto risco (com distúrbios do metabolismo lipídico, *diabetes mellitus*, obesidade, alcoolismo, ou risco de doenças cardiovasculares) em tratamento com **Neotigason**[®], é necessário monitoramento mais frequente de lipidemia e/ou glicemia e outros indicadores de risco cardiovascular como, por exemplo, pressão arterial. Em diabéticos, os retinóides podem melhorar ou piorar a tolerância à glicose. A glicemia deve, portanto, ser verificada mais frequentemente no estágio inicial do tratamento. Para todos os pacientes de alto risco nos quais os indicadores de risco cardiovascular não retornem ao normal ou piorem, deve ser considerada redução da dose ou descontinuação de **Neotigason**[®].

- Casos raros de hipertensão intracraniana benigna foram relatados. Pacientes com cefaleia intensa, náuseas, vômitos e distúrbios visuais devem descontinuar o tratamento com **Neotigason**[®] imediatamente e serem encaminhados para uma avaliação e cuidados neurológicos (vide item “Reações Adversas”).

- Adultos, especialmente idosos, em tratamento prolongado com **Neotigason**[®] devem ser examinados periodicamente devido à possibilidade de anormalidades ósseas (vide item “Reações Adversas”). Se tais anormalidades ocorrerem, a continuação do tratamento deve ser discutida com o paciente, avaliando-se os riscos e benefícios.

- Método contraceptivo primário é um contraceptivo hormonal combinado ou um dispositivo intrauterino (DIU). Recomenda-se que um preservativo ou diafragma seja também utilizado. Medicamentos com microdoses de progesterona (mini-pílulas) podem ser um método inadequado de contracepção durante o tratamento com **Neotigason**[®], devido a indicações de possíveis interferência com seu efeito contraceptivo.

- Para pacientes do sexo masculino em tratamento com **Neotigason**[®], dados disponíveis com base em níveis de exposição materna ao sêmen e a fluido seminal indicaram que o risco de efeitos teratogênicos, se existir, é mínimo.

- Deve ser enfatizado que, até o momento, não são conhecidas ainda todas as consequências da administração do **Neotigason**[®] em longo prazo.

- Os efeitos da luz UV são potencializados pela terapia com retinóides. Portanto, os pacientes devem evitar excessiva exposição à luz solar e o uso não supervisionado de bronzamento artificial. Caso necessário, deve ser utilizado filtro solar com alto fator de proteção (pelo menos FPS 15).

- O tratamento com altas doses de retinóides pode causar alterações de humor, incluindo irritabilidade, agressividade e depressão.

Idosos

Não há recomendações específicas em função da idade do paciente adulto.

Crianças

Devido aos efeitos secundários graves que podem ocorrer com a administração prolongada do **Neotigason**[®], os riscos e benefícios devem ser cuidadosamente avaliados. **Neotigason**[®] deve ser utilizado apenas quando todas as alternativas terapêuticas forem inadequadas. Ocasionalmente foram reportados casos de alterações ósseas em crianças, incluindo fechamento prematuro da epífise, hiperostose esquelética e calcificação extra-esquelética após tratamento prolongado com etretinato. Estes efeitos podem ser esperados com acitretina também. Portanto, os parâmetros de crescimento e desenvolvimento ósseos em crianças devem ser cuidadosamente monitorados. A dose deve ser estabelecida de acordo com o peso do paciente (vide item “Posologia”).

Insuficiência hepática e/ou renal

Neotigason[®] é contraindicado nos casos de insuficiência hepática e/ou renal graves.

A função hepática deve ser examinada antes do tratamento com **Neotigason**[®], a cada uma ou duas semanas durante os dois primeiros meses do tratamento e, subsequentemente, a cada três meses. Caso sejam obtidos resultados anormais, devem ser instituídas avaliações semanais. Se a função hepática não retornar ao normal ou piorar, **Neotigason**[®] deverá ser suspenso. Nesses casos, recomenda-se continuar monitorando a função hepática durante pelo menos três meses (vide item “Reações Adversas”).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Tem sido relatada redução da visão noturna durante o tratamento com **Neotigason**[®] (vide item “Reações Adversas”). Os pacientes devem ser avisados da possibilidade desse efeito e alertados para terem cuidado ao dirigirem ou operarem veículos à noite. Problemas visuais devem ser monitorados cuidadosamente.

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

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

Até o momento não há informações de que acitretina possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- A administração concomitante de vitamina A e outros retinóides deve ser evitada devido ao risco de hipervitaminose A (vide item “Contraindicações”);
- Estudos sobre o efeito do **Neotigason**[®] na ligação protéica dos anticoagulantes do tipo cumarínico (varfarina) demonstraram não haver interação;
- No tratamento simultâneo com a fenitoína, deve-se lembrar que **Neotigason**[®] reduz parcialmente a ligação protéica da fenitoína. A relevância clínica deste efeito ainda é desconhecida;
- Metotrexato, tetraciclina (vide item “Contraindicações”);
- Microdoses de progesterona ou mini-pílulas (vide item “Advertências e Precauções”);
- Interações adicionais entre **Neotigason**[®] e outros medicamentos (por exemplo: digoxina, cimetidina, anticoncepcionais orais de estrogênio e progesterona combinados) não foram observadas até o momento;
- Em um estudo com voluntários saudáveis, o uso concomitante de uma única dose de acitretina e etanol levou à formação de etretinato. Isso foi geralmente observado *in vitro*. Em estudos recentes, a formação de etretinato tem sido observada também em alguns pacientes tratados com **Neotigason**[®]. Até que esse fenômeno seja totalmente explicado, o comportamento farmacocinético do etretinato deve ser levado em consideração. Portanto, como a meia-vida de eliminação de etretinato é de aproximadamente 120 dias, medidas contraceptivas devem ser realizadas durante 3 anos após completar o tratamento com **Neotigason**[®] (vide item “Advertências e Precauções”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Neotigason® deve ser armazenado em temperaturas abaixo de 25°C e protegido da umidade.

Neotigason® possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Características físicas e organolépticas

Neotigason® 10 mg apresenta cápsulas de cor branca opaca e tampa marrom, contendo pó levemente amarelado com partículas brancas.

Neotigason® 25 mg apresenta cápsulas de cor amarela opaca e tampa marrom, contendo pó levemente amarelado com partículas brancas.

Neotigason® não apresenta características organolépticas marcantes que permitam sua diferenciação em relação a outras cápsulas.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Devido às diferenças individuais na absorção e na velocidade do metabolismo da acitretina, a dose deve ser ajustada individualmente. As cápsulas devem ser ingeridas de preferência uma vez ao dia, com alimentos ou com um pouco de leite. O esquema posológico abaixo serve como referência:

Adultos

A dose inicial diária de 25 mg (1 cápsula de 25 mg) ou 30 mg (3 cápsulas de 10 mg) durante 2 a 4 semanas pode produzir resultados satisfatórios.

A dose de manutenção deverá ser estabelecida em função da eficácia clínica e tolerabilidade. Em geral, os melhores resultados são obtidos com doses diárias de 25 a 50 mg tomadas durante seis a oito semanas adicionais. Em alguns casos, pode ser necessário aumentar a dose até o máximo de 75 mg/dia (3 cápsulas de 25 mg).

O tratamento pode ser interrompido naqueles pacientes com psoríase cujas lesões regrediram suficientemente. As recidivas devem ser tratadas como descrito acima.

Nos distúrbios de ceratinização, geralmente é necessária a terapia de manutenção, com a menor dose possível. Esta poderá ser menor que 20 mg/dia, não devendo ultrapassar 50 mg/dia.

Crianças.

A dose deve ser estabelecida dependendo do peso do paciente. A dose diária é de aproximadamente 0,5 mg/kg. Em alguns casos, doses mais altas (até 1 mg/kg/dia) podem ser necessárias por período limitado, até a dose máxima de 35 mg/dia. A dose de manutenção deve ser a mais baixa possível, devido aos eventuais efeitos secundários de longo prazo.

Tratamento combinado

Quando **Neotigason®** é usado em associação com outros tipos de tratamento, pode ser possível reduzir a dose de **Neotigason®**, dependendo da resposta individual do paciente. Tratamentos tópicos habituais geralmente podem ser mantidos, e não interferem com o **Neotigason®**.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Efeitos colaterais são observados na maioria dos pacientes que recebem acitretina. No entanto, eles geralmente desaparecem com a redução da dose ou interrupção do tratamento. Às vezes, no início do tratamento, observa-se piora dos sintomas da doença.

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente observados são os sintomas de hipervitaminose A, por exemplo, ressecamento dos lábios, que pode ser aliviado aplicando-se uma pomada gordurosa.

As reações adversas relatadas para **Neotigason®** são apresentadas a seguir, por classe de sistemas de órgãos e frequência:

Infestações e infecções

- Reação com frequência desconhecida: vulvo-vaginite por *Candida albicans*; leucorreia;

Distúrbios do sistema nervoso

- Reações comuns (>1/100 e <1/10): cefaleia;
- Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): tontura;
- Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000): neuropatia periférica;
- Reações muito raras (<1/10.000): hipertensão intracraniana benigna;

Distúrbios oculares

- Reações muito comuns (>1/10): ressecamento e inflamação de mucosas (como xerofthalmia e conjuntivite) podendo ocasionar intolerância ao uso de lentes de contato;
- Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): visão borrada;
- Reações muito raras (<1/10.000): visão noturna reduzida, ceratite ulcerativa;
- Reação com frequência desconhecida: hiperemia ocular;

Distúrbios do ouvido e labirinto

- Reações com frequência desconhecida: disfunção auditiva, zumbido;

Distúrbios vasculares

- Reação com frequência desconhecida: rubor;

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

- Reações muito comuns (>1/10): ressecamento e inflamação de mucosas (como epistaxe, rinite);

Distúrbios gastrointestinais

- Reações muito comuns (> 1/10): xerostomia, sede;
- Reações comuns (>1/100 e <1/10): estomatite, distúrbios gastrointestinais (como dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos);
- Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): gengivite;
- Reações com frequência desconhecida: disgeusia, hemorragia retal; estomatite aftosa, lábios secos.

Distúrbios hepatobiliares

- Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): hepatite;
- Reações muito raras (<1/10.000): icterícia;

Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos

- Reações muito comuns (>1/10): queilite, prurido, queda de cabelo, descamação em todo o corpo, particularmente da palma das mãos e planta dos pés;
- Reações comuns (>1/100 e <1/10): fragilidade da pele, pele pegajosa, dermatite, textura anormal do cabelo, unhas quebradiças, paroniquia, eritema;
- Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): rágades, erupção bolhosa, reação de hipersensibilidade à luz;
- Reações com frequência desconhecida: granuloma piogênico;

Distúrbios músculo-esqueléticos e de tecidos conectivos

- Reações comuns (>1/100 e <1/10): artralgia, mialgia;
- Reações muito raras (<1/10.000): dor óssea, exostose. O tratamento de manutenção pode resultar em progressão de hiperostose espinhal pré-existente, aparecimento de novas lesões hiperostóticas e calcificações extraesqueléticas, como tem sido observado no tratamento prolongado com medicamentos derivados de retinóide, utilizados por via oral;

Distúrbios gerais e condições no local de administração

- Reações comuns (>1/100 e <1/10): edema periférico;

Investigações

- Reações muito comuns (> 1/10): resultados anormais de testes da função hepática (elevações transitórias e reversíveis das transaminases e fosfatase alcalina); durante o tratamento prolongado e com altas doses de **Neotigason®**, ocorreram elevações reversíveis de triglicérides e colesterol séricos, especialmente em pacientes de alto risco (distúrbios do metabolismo lipídico, *diabetes mellitus*, obesidade, alcoolismo). O risco de aterogênese não pode ser excluído caso essas condições persistam.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em casos de superdose aguda, **Neotigason®** deve ser interrompido imediatamente. Sintomas de superdose são idênticos aos da hipervitaminose A, isto é, cefaleia, vertigem, náuseas ou vômitos, sonolência, irritabilidade e prurido. Tratamento específico não é necessário devido à baixa toxicidade aguda do medicamento.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001 (disque intoxicação - ANVISA), se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.1013.0271

Farm. Resp.: Valeria Medeiros Miqueloti

CRF/SP nº 51.263

Fabricado por: Patheon Inc., Mississauga, Canadá.

Embalado por: Cenexi, Fontenay Sous Bois, França. / F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça.

Importado por: Glenmark Farmacêutica Ltda.

Rua Frei Liberato de Gries, 548, São Paulo, Brasil.

CNPJ 44.363.661/0001-57



Uso restrito a hospitais.

Venda sob prescrição médica. Só pode ser vendido com retenção de receita.

Atenção: Risco para mulheres grávidas, causa graves defeitos na face, nas orelhas, no coração e o sistema nervoso do feto.



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da submissão/petição que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões	Apresentações relacionadas
15/09/2014	Versão Atual	Medicamento Novo - Inclusão Inicial de Texto de Bula	15/09/2014	Versão Atual	Medicamento Novo - Inclusão Inicial de Texto de Bula	15/09/2014	Inclusão inicial de Texto de Bula, conforme RDC 47/2009.	VP e VPS	Cápsulas de 10 mg ou 25 mg, embalagens com 30 ou 100 cápsulas