

**TARGIFOR C**  
**(aspartato de arginina + ácido ascórbico)**  
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Comprimido revestido  
500 mg + 500 mg

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.  
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

## **TARGIFOR® C**

aspartato de arginina  
ácido ascórbico

## **APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos 500 mg + 500 mg: embalagem com 30 ou 60.

## **USO ORAL. USO ADULTO.**

## **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém 500 mg de aspartato de arginina equivalente a 283,4 mg de arginina base + 500 mg de ácido ascórbico (vitamina C).

Excipientes: carbonato de cálcio, povidona, croscarmellose sódica, talco, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, dióxido de titânio e corante vermelho FDC 40 laca de alumínio.

## **1. INDICAÇÕES**

Astenia.

## **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Em estudo clínico randomizado, controlado, de grupos paralelos, os efeitos da administração oral da arginina (3 g/dia) associada ao ácido ascórbico (vitamina C) (1g/dia) foram avaliados em 20 pacientes do sexo masculino, com idade entre 17 e 19 anos, durante um programa de exercícios com carga, submetidos a oito semanas de treinamentos com pesos (três vezes por semana), divididos aleatoriamente em dois grupos: Um grupo recebeu 3 gramas de L-arginina mais vitamina C 1 g e o outro grupo recebeu vitamina C 1 g. Ao final das oito semanas, o grupo arginina mais vitamina C apresentou valores de peso corporal e massa magra significativamente maior e percentual de gordura corporal significativamente menor, além de força nos membros inferiores significativamente maior. O grupo vitamina C não apresentou diferença significativa no mesmo período (Angeli et al, 2007).

Em estudo clínico duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, a eficácia do aspartato de arginina 3 g/d, via oral, por 10 semanas para o tratamento de fadiga e astenia foi avaliada em voluntários saudáveis submetidos à condição de estresse. Foram utilizados testes psicométricos e foram dosados os níveis salivares de cortisol e testosterona. Cento e vinte estudantes de medicina (idade de 20 a 27 anos) foram incluídos. As avaliações foram feitas durante seis sessões da manhã, cada uma a cada duas semanas, durante 10 semanas. Os resultados indicam que aspartato de arginina foi eficaz quando comparado ao placebo em melhorar os sentimentos subjetivos de fadiga, no final do estudo, como revelado em auto-avaliações com “Roma Burnout Inventory” (escala de exaustão física), “Wessely Modificado Fatigue Questionnaire” e “Beck Depression Inventory”. Não foram observados efeitos sobre os níveis de ansiedade. Uma redução significativa de cortisol salivar matinal foi observada nas voluntárias femininas ao final do estudo. Este efeito foi também presente nos homens sem atingir o nível estatisticamente significativo. Além disso, um aumento significativo do índice T/C, considerado como um marcador de saldo positivo anabólico/catabólico e que podem melhorar a função muscular foi encontrado (Dell'Erba et al, 2000).

Em estudo clínico de grupos paralelos, 14 pacientes do sexo masculino, em sua maioria portadores de doenças infectocontagiosas (hepatite, varicela e tétano) em período de convalescença, foram tratados com aspartato de arginina (3 g/dia, divididas em duas tomadas) ou um complexo multivitamínico para melhora dos sintomas de fadiga. Como parâmetro de avaliação clínica da fadiga considerou-se os seguintes índices: sensação de cansaço, apresentação na entrevista, capacidade para o trabalho, apetite, potencia sexual, sono e memória de fixação. Nenhum evento adverso relacionado ao uso do aspartato de arginina foi observado. Resultados indicam eficácia do aspartato de arginina no tratamento da astenia, em suas várias manifestações (Lima et al, 1977).

A administração de arginina na dose de 1,6 g por dia durante 90 dias em 16 idosos com demência senil levou à diminuição de peroxidação lipídica, resultando em melhora da função cognitiva. Embora o mecanismo fisiológico para esse resultado não seja esclarecido, os autores sugerem aumento da concentração de óxido nítrico como neurotransmissor, ou aumento do fluxo sanguíneo cerebral, ou ainda, redução do estresse oxidativo no sistema nervoso central. Nenhum evento adverso foi registrado (Ohtsuka et al, 2000).

O efeito da ingestão de 3 gramas de arginina ao dia no processo fisiológico da fadiga muscular foi avaliado em 12 voluntários saudáveis, através do controle de exercícios musculares (extensão do joelho) por meio de

aparelho apropriado. Os resultados demonstraram melhora estatisticamente significativa no movimento de extensão do joelho, em seus valores médios de uma escala de índices de fadiga. Ou seja, houve melhora da capacidade de resistência muscular a fadiga (Santos et al, 2002).

Foi avaliado o efeito da vitamina C oral em idosos de longa permanência internados conhecido por ter baixos níveis de vitamina C no plasma e leucócitos. A dose de 1 g de vitamina C, administrada diariamente durante 28 dias, mostrou-se associada à pequena, mas significativa, melhora clínica e ganho de peso quando comparado com a terapia placebo (Schorah et al, 1979).

Dados de literatura relatam o uso clínico e experimental da arginina como agente terapêutico. Isto se deve ao fato de o aminoácido L-arginina ser utilizado como substrato pela enzima óxido nítrico sintase, a qual catalisa a produção de óxido nítrico nas células (Palmer et al, 1988; Moncada & Higgs, 1993).

A suplementação oral prolongada com arginina induz um aumento na atividade de óxido nítrico o qual é produzido pela conversão de L-arginina em L-citrulina, além de ser um importante mediador do tônus muscular (Giugliano et al, 1997; Clarkson et al, 1996; Hambrecht et al, 2000; Luiking et al, 1998).

Evidências atuais sugerem que o óxido nítrico atua, conjuntamente com alguns outros fatores locais, na regulação do fluxo sanguíneo muscular tanto no repouso como durante os exercícios físicos. É contestável se a contração muscular resulta em um aumento da produção de óxido nítrico, induzindo a dilatação vascular das arteríolas que suprem os músculos (Roberts et al, 1999; Hicner et al, 1997; Gavin et al, 2000).

Um estudo para avaliar os efeitos da administração oral de arginina no processo fisiológico da fadiga muscular foi realizado e concluiu-se que houve aumento da resistência à fadiga em indivíduos sob tratamento com arginina administrada por via oral (Santos et al, 2002).

A existência da via arginina-óxido nítrico no sistema nervoso central é conhecida. A elevação nas concentrações de GMP cíclico causado por estimulação de um tipo específico de receptor de glutamato é aumentada na presença de L-arginina e bloqueada por inibidores da óxido nítrico sintase, confirmando que o óxido nítrico é realmente o mecanismo de transdução da ativação neuronal induzida por glutamato por este receptor (Moncada & Higgs, 1993; Garthwaite, 1991; Bohme et al, 1991). A óxido nítrico sintase foi detectada em quantidades variadas em todas as áreas do cérebro humano e animal (Moncada & Higgs, 1993; Forstermann et al, 1990; Bredt et al, 1990; Springall et al, 1992).

Existem evidências que o óxido nítrico atua na formação da memória (Moncada & Higgs, 1993; Bohme et al, 1991; Schuman & Madison, 1991). In vitro, após a estimulação de receptor específico, o óxido nítrico é liberado de uma fonte pós-sináptica para agir pré-sinápticamente em um ou mais neurônios em qualquer direção. Isto resulta em elevação adicional na liberação de glutamato e, como consequência, para o aumento estável na transmissão sináptica, em fenômeno conhecido como potencialização de longa duração, que se acredita estar associado à formação da memória (Moncada & Higgs, 1993; Collingridge et al, 1983). Experimentos em animais também sugerem que o óxido nítrico está envolvido na memória, pois quando existe inibição da síntese de óxido nítrico in vivo ocorre prejuízo da aprendizagem (Moncada & Higgs, 1993).

O ácido ascórbico (vitamina C) tem papel coadjuvante dos efeitos do aspartato de arginina, uma vez que o ascorbato inativa os radicais superóxido ( $O_2^-$ ) e previne a peroxidação lipídica da membrana plasmática, que, de outra forma, iria diminuir os níveis de óxido nítrico tanto por reação direta do  $O_2^-$  com o óxido nítrico quanto por interrupção da síntese de óxido nítrico (Carr et al, 2000).

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

TARGIFOR C reúne o efeito antiastênico do aspartato de arginina, complementado pela vitamina C.

O aspartato de arginina (AA) é uma molécula formada por dois aminoácidos: o aspartato e a arginina.

A arginina (ARG) é constituinte universal das proteínas, estando em 90% na constituição das protoaminas.

Fisiologicamente a ARG aumenta a urogênese, provocando a transformação de amoníaco tóxico em ureia atóxica e diurética (ciclo da ureia). Estimula o ciclo de Krebs fornecendo energia à célula hepática e, sendo precursor metabólico da creatinina, é indispensável ao anabolismo aminado do músculo. A ARG também atua na secreção de hormônios (vasopressina - hormônio antidiurético) e modulação do sistema imunológico.

Sabe-se que a deficiência de ARG por si só é capaz de produzir sintomas de astenia, semelhantes à distrofia muscular e diminui a produção de insulina, alterando o metabolismo da glicose e lipídeos no fígado. Entretanto, sua ação mais conhecida é como precursor direto do óxido nítrico (NO), um fator chave de relaxamento vascular proveniente do endotélio, revestimento interno dos vasos sanguíneos do corpo humano.

A ARG tem a importante função de estimular a produção de NO e através desse é capaz de exercer efeitos benéficos em nível de sistema muscular, cardiovascular e imunológico e, também, de sistema nervoso central como potente neurotransmissor (inclusive na formação da memória), dentre outros benefícios. É utilizada no tratamento da astenia (fadiga), que atua tanto no plano físico e muscular, quanto no plano psíquico.

O ácido ascórbico é indispensável para o perfeito funcionamento das células. Desempenha importante papel no metabolismo celular, participando dos processos de óxido-redução. Possui um papel coadjuvante dos efeitos do

aspartato de arginina, uma vez que o ascorbato inativa os radicais superóxido ( $O_2^-$ ) e previne a peroxidação lipídica da membrana plasmática; que, de outra forma, iria diminuir os níveis de NO tanto por reação direta do  $O_2^-$  com o NO quanto por interrupção da síntese de NO. Além disso, o ascorbato reduz os níveis de LDL oxidado os quais podem diminuir a síntese e a atividade biológica do NO.

### **Propriedades farmacocinéticas**

- **Ácido ascórbico**

Uma vez ingerido, a absorção do ácido ascórbico ocorre na parte superior do intestino delgado sendo necessária a existência de sódio para a sua absorção. Calcula-se que as reservas corporais totais de ácido ascórbico cheguem a 3g sendo o ácido ascórbico eliminado totalmente pela urina quando em excesso no organismo.

- **Aspartato de arginina**

A arginina ingerida por via oral é bem absorvida no trato gastrointestinal, produzindo picos plasmáticos aproximadamente 90 minutos após o consumo. A biodisponibilidade absoluta é aproximadamente 70%. A arginina é um aminoácido metabolizado pelo fígado secundariamente à quebra do grupo guanidina pela arginase, resultando na formação de ureia e ornitina. No final, a ornitina pode ser utilizada para a produção de glicose. Nos rins, a arginina é eliminada por filtração glomerular e quase completamente reabsorvida pelos túbulos renais. A meia-vida de eliminação é de 1,2 a 2 horas.

Tempo médio de início de ação

O pico de concentração plasmática da arginina e do ácido ascórbico por via oral ocorre após 90 e 120 minutos, respectivamente.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Este medicamento é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade à arginina, ao ácido ascórbico (vitamina C) ou a qualquer outro componente da fórmula.

Também não deve ser utilizado em pacientes com litíase urinária acompanhada por oxalúria e insuficiência renal severa.

**Este medicamento é contraindicado para crianças.**

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

A ingestão de doses altas de ácido ascórbico pode causar anemia hemolítica em pacientes portadores de deficiência de G6PD e pode também aumentar a absorção de ferro em pacientes portadores de anemia sideroblástica, hemocromatose ou talassemia. A administração de doses elevadas de vitamina C pode precipitar a formação de cálculos renais de oxalato em pacientes predispostos.

#### **Gravidez e lactação**

TARGIFOR C só deve ser utilizado durante a gravidez ou lactação quando os benefícios esperados superarem os possíveis riscos.

**Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

#### **Populações especiais**

TARGIFOR C deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença renal ou anúria, doença hepática ou diabetes.

Não existem cuidados ou recomendações especiais referentes ao uso do aspartato de arginina e do ácido ascórbico por pacientes idosos.

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

#### **Interações medicamento-medicamento**

Em pacientes tratados com diuréticos poupadores de potássio (espironolactona, amilorida, triamterene) o uso de arginina pode provocar hipercalemia, uma vez que a arginina induz o transporte do potássio para fora da célula, aumentando assim a concentração de potássio no meio extracelular. Monitorar os níveis plasmáticos de potássio desde o início do tratamento concomitante com estes fármacos.

O uso concomitante de ácido ascórbico com barbitúricos, primidona ou salicilatos pode aumentar a excreção urinária de vitamina C. O ácido ascórbico pode aumentar os níveis plasmáticos de etinilestradiol. O uso crônico de ácido ascórbico ou quando tomado em altas doses, pode interferir com a interação álcool-dissulfiram. A vitamina C, administrada junto com deferoxamina, pode potencializar os efeitos tóxicos do ferro nos tecidos.

#### **Interações medicamento-alimento**

O ácido ascórbico aumenta a absorção do ferro. Não existem outras interações significativas na administração concomitante entre alimentos e TARGIFOR C.

#### **Interações medicamento-exames laboratoriais e não laboratoriais**

O ácido ascórbico pode interferir com os resultados de alguns exames laboratoriais para a determinação de glicemia, glicosúria e níveis séricos de transaminases, desidrogenase e bilirrubina. Também pode condicionar resultados falsamente negativos em pesquisas de sangue oculto nas fezes. Desta maneira, deve-se interromper o uso de TARGIFOR C alguns dias antes de realizar estes exames.

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

TARGIFOR C deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da umidade.

**Prazo de validade:** 18 meses a partir da data de fabricação.

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

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

#### **Características físicas e organolépticas**

Comprimidos revestidos, oblongos, biconvexos, apresentando vinco em uma das faces e coloração vermelha.

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

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

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

Em geral, recomenda-se ingestão de 2 comprimidos revestidos ao dia, por via oral, em séries de 15 a 30 dias. Ingerir os comprimidos com quantidade suficiente de líquido.

A Ingestão Diária Recomendada de vitamina C pode ser observada na tabela a seguir:

Posologia diária recomendada: 1000 mg	IDR*			%IDR*		
	Adultos	Gestante	Lactante	Adultos	Gestante	Lactante
Vitamina C	45 mg	55 mg	70 mg	2222%	1818%	1428%

\* IDR= Ingestão Diária Recomendada

Não há estudos dos efeitos de TARGIFOR C administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

**Interrupção do tratamento:** o tratamento pode ser interrompido sem danos aos pacientes.

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

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

A arginina pode desencadear a liberação cutânea de histamina, provocando reações alérgicas na pele. Pode também causar hipercalemia em pacientes com disfunção no fígado ou nos rins ou com diabetes. Podem ocorrer cólicas e distensão abdominal em pacientes com fibrose cística. Nesses pacientes também foi observada significativa perda de peso.

Após o uso de altas doses de ácido ascórbico, foram relatadas as seguintes reações: diarreia, rubor facial, cefaleia, disúria, náusea, vômitos, dores de estômago.

A ingestão crônica de doses muito altas de ácido ascórbico pode causar dependência; a redução abrupta para doses moderadas, normalmente adequadas, pode provocar escorbuto reflexo. Este fenômeno pode ser evitado reduzindo-se a dose de maneira gradual.

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica 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 de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

Até o presente momento, não foi relatado nenhum sintoma decorrente de superdose.

Entretanto, em caso de superdose, os indivíduos devem ser criteriosamente monitorados, o tratamento deve ser de suporte e dirigido para o alívio dos possíveis sintomas.

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

#### **DIZERES LEGAIS**

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

MS 1.1300.0237

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP nº 9.815

Registrado por:

**Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.**

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

**Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.**

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

*Atendimento ao Consumidor*



**0800-703-0014**

[sac.brasil@sanofi.com](mailto:sac.brasil@sanofi.com)



IB140598M

## Anexo B

### Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas <sup>23</sup>
27/06/2014	0509240/14-0	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	27/06/2014	0509240/14-0	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	27/06/2014	Dizeres legais	VP/VPS	500 MG + 500 MG COM REV CT FR PLAS X 30 500 MG + 500 MG COM REV CT FR PLAS X 60
12/09/2014		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/2014		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/2014	VP 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS	VP/VPS	500 MG + 500 MG COM REV CT FR PLAS X 30 500 MG + 500 MG COM REV CT FR PLAS X 60

							3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--



**TARGIFOR C**  
**(aspartato de arginina + ácido ascórbico)**  
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Comprimido efervescente  
500 mg + 500 mg

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.  
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

### **TARGIFOR® C Infantil**

aspartato de arginina  
ácido ascórbico

### **APRESENTAÇÃO**

Comprimidos efervescentes 500 mg + 500 mg: embalagem com 16.

### **USO ORAL. USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 4 ANOS.**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido efervescente contém 500 mg de aspartato de arginina equivalente a 283,4 mg de arginina base + 500 mg de ácido ascórbico (vitamina C).

Excipientes: ácido cítrico anidro, ácido tartárico, carbonato de sódio, sacarina sódica di-hidratada, macrogol 4000, macrogol 6000 e corante amarelo crepúsculo FDC 6.

### **1. INDICAÇÕES**

Astenia.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Em estudo clínico randomizado, controlado, de grupos paralelos, os efeitos da administração oral da arginina (3 g/dia) associada ao ácido ascórbico (vitamina C) (1g/dia) foram avaliados em 20 pacientes do sexo masculino, com idade entre 17 e 19 anos, durante um programa de exercícios com carga, submetidos a oito semanas de treinamentos com pesos (três vezes por semana), divididos aleatoriamente em dois grupos: Um grupo recebeu 3 gramas de L-arginina mais vitamina C 1 g e o outro grupo recebeu vitamina C 1 g. Ao final das oito semanas, o grupo arginina mais vitamina C apresentou valores de peso corporal e massa magra significativamente maior e percentual de gordura corporal significativamente menor, além de força nos membros inferiores significativamente maior. O grupo vitamina C não apresentou diferença significativa no mesmo período (Angeli et al, 2007).

Em estudo clínico duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, a eficácia do aspartato de arginina 3 g/d, via oral, por 10 semanas para o tratamento de fadiga e astenia foi avaliada em voluntários saudáveis submetidos à condição de estresse. Foram utilizados testes psicométricos e foram dosados os níveis salivares de cortisol e testosterona. Cento e vinte estudantes de medicina (idade de 20 a 27 anos) foram incluídos. As avaliações foram feitas durante seis sessões da manhã, cada uma a cada duas semanas, durante 10 semanas. Os resultados indicam que aspartato de arginina foi eficaz quando comparado ao placebo em melhorar os sentimentos subjetivos de fadiga, no final do estudo, como revelado em auto-avaliações com “Roma Burnout Inventory” (escala de exaustão física), “Wessely Modificado Fatigue Questionnaire” e “Beck Depression Inventory”. Não foram observados efeitos sobre os níveis de ansiedade. Uma redução significativa de cortisol salivar matinal foi observada nas voluntárias femininas ao final do estudo. Este efeito foi também presente nos homens sem atingir o nível estatisticamente significativo. Além disso, um aumento significativo do índice T/C, considerado como um marcador de saldo positivo anabólico/catabólico e que podem melhorar a função muscular foi encontrado (Dell'Erba et al, 2000).

Em estudo clínico de grupos paralelos, 14 pacientes do sexo masculino, em sua maioria portadores de doenças infectocontagiosas (hepatite, varicela e tétano) em período de convalescença, foram tratados com aspartato de arginina (3 g/dia, divididas em duas tomadas) ou um complexo multivitamínico para melhora dos sintomas de fadiga. Como parâmetro de avaliação clínica da fadiga considerou-se os seguintes índices: sensação de cansaço, apresentação na entrevista, capacidade para o trabalho, apetite, potencia sexual, sono e memória de fixação. Nenhum evento adverso relacionado ao uso do aspartato de arginina foi observado. Resultados indicam eficácia do aspartato de arginina no tratamento da astenia, em suas várias manifestações (Lima et al, 1977).

A administração de arginina na dose de 1,6 g por dia durante 90 dias em 16 idosos com demência senil levou à diminuição de peroxidação lipídica, resultando em melhora da função cognitiva. Embora o mecanismo fisiológico para esse resultado não seja esclarecido, os autores sugerem aumento da concentração de óxido nítrico como neurotransmissor, ou aumento do fluxo sanguíneo cerebral, ou ainda, redução do estresse oxidativo no sistema nervoso central. Nenhum evento adverso foi registrado (Ohtsuka et al, 2000).

O efeito da ingestão de 3 gramas de arginina ao dia no processo fisiológico da fadiga muscular foi avaliado em 12 voluntários saudáveis, através do controle de exercícios musculares (extensão do joelho) por meio de

aparelho apropriado. Os resultados demonstraram melhora estatisticamente significativa no movimento de extensão do joelho, em seus valores médios de uma escala de índices de fadiga. Ou seja, houve melhora da capacidade de resistência muscular a fadiga (Santos et al, 2002).

Foi avaliado o efeito da vitamina C oral em idosos de longa permanência internados conhecido por ter baixos níveis de vitamina C no plasma e leucócitos. A dose de 1 g de vitamina C, administrada diariamente durante 28 dias, mostrou-se associada à pequena, mas significativa, melhora clínica e ganho de peso quando comparado com a terapia placebo (Schorah et al, 1979).

Dados de literatura relatam o uso clínico e experimental da arginina como agente terapêutico. Isto se deve ao fato de o aminoácido L-arginina ser utilizado como substrato pela enzima óxido nítrico sintase, a qual catalisa a produção de óxido nítrico nas células (Palmer et al, 1988; Moncada & Higgs, 1993).

A suplementação oral prolongada com arginina induz um aumento na atividade de óxido nítrico o qual é produzido pela conversão de L-arginina em L-citrulina, além de ser um importante mediador do tônus muscular (Giugliano et al, 1997; Clarkson et al, 1996; Hambrecht et al, 2000; Luiking et al, 1998).

Evidências atuais sugerem que o óxido nítrico atua, conjuntamente com alguns outros fatores locais, na regulação do fluxo sanguíneo muscular tanto no repouso como durante os exercícios físicos. É contestável se a contração muscular resulta em um aumento da produção de óxido nítrico, induzindo a dilatação vascular das arteríolas que suprem os músculos (Roberts et al, 1999; Hicner et al, 1997; Gavin et al, 2000).

Um estudo para avaliar os efeitos da administração oral de arginina no processo fisiológico da fadiga muscular foi realizado e concluiu-se que houve aumento da resistência à fadiga em indivíduos sob tratamento com arginina administrada por via oral (Santos et al, 2002).

A existência da via arginina-óxido nítrico no sistema nervoso central é conhecida. A elevação nas concentrações de GMP cíclico causado por estimulação de um tipo específico de receptor de glutamato é aumentada na presença de L-arginina e bloqueada por inibidores da óxido nítrico sintase, confirmando que o óxido nítrico é realmente o mecanismo de transdução da ativação neuronal induzida por glutamato por este receptor (Moncada & Higgs, 1993; Garthwaite, 1991; Bohme et al, 1991). A óxido nítrico sintase foi detectada em quantidades variadas em todas as áreas do cérebro humano e animal (Moncada & Higgs, 1993; Forstermann et al, 1990; Bredt et al, 1990; Springall et al, 1992).

Existem evidências que o óxido nítrico atua na formação da memória (Moncada & Higgs, 1993; Bohme et al, 1991; Schuman & Madison, 1991). In vitro, após a estimulação de receptor específico, o óxido nítrico é liberado de uma fonte pós-sináptica para agir pré-sinápticamente em um ou mais neurônios em qualquer direção. Isto resulta em elevação adicional na liberação de glutamato e, como consequência, para o aumento estável na transmissão sináptica, em fenômeno conhecido como potencialização de longa duração, que se acredita estar associado à formação da memória (Moncada & Higgs, 1993; Collingridge et al, 1983). Experimentos em animais também sugerem que o óxido nítrico está envolvido na memória, pois quando existe inibição da síntese de óxido nítrico in vivo ocorre prejuízo da aprendizagem (Moncada & Higgs, 1993).

O ácido ascórbico (vitamina C) tem papel coadjuvante dos efeitos do aspartato de arginina, uma vez que o ascorbato inativa os radicais superóxido ( $O_2^-$ ) e previne a peroxidação lipídica da membrana plasmática, que, de outra forma, iria diminuir os níveis de óxido nítrico tanto por reação direta do  $O_2^-$  com o óxido nítrico quanto por interrupção da síntese de óxido nítrico (Carr et al, 2000).

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

TARGIFOR C Infantil reúne o efeito antiastênico do aspartato de arginina, complementado pela vitamina C.

O aspartato de arginina (AA) é uma molécula formada por dois aminoácidos: o aspartato e a arginina.

A arginina (ARG) é constituinte universal das proteínas, estando em 90% na constituição das protoaminas.

Fisiologicamente a ARG aumenta a urogênese, provocando a transformação de amoníaco tóxico em ureia atóxica e diurética (ciclo da ureia). Estimula o ciclo de Krebs fornecendo energia à célula hepática e, sendo precursor metabólico da creatinina, é indispensável ao anabolismo aminado do músculo. A ARG também atua na secreção de hormônios (vasopressina - hormônio antidiurético) e modulação do sistema imunológico.

Sabe-se que a deficiência de ARG por si só é capaz de produzir sintomas de astenia, semelhantes à distrofia muscular e diminui a produção de insulina, alterando o metabolismo da glicose e lipídeos no fígado. Entretanto, sua ação mais conhecida é como precursor direto do óxido nítrico (NO), um fator chave de relaxamento vascular proveniente do endotélio, revestimento interno dos vasos sanguíneos do corpo humano.

A ARG tem a importante função de estimular a produção de NO e através desse é capaz de exercer efeitos benéficos em nível de sistema muscular, cardiovascular e imunológico e, também, de sistema nervoso central como potente neurotransmissor (inclusive na formação da memória), dentre outros benefícios. É utilizada no tratamento da astenia (fadiga), que atua tanto no plano físico e muscular, quanto no plano psíquico.

O ácido ascórbico é indispensável para o perfeito funcionamento das células. Desempenha importante papel no metabolismo celular, participando dos processos de óxido-redução. Possui um papel coadjuvante dos efeitos do

aspartato de arginina, uma vez que o ascorbato inativa os radicais superóxido ( $O_2^-$ ) e previne a peroxidação lipídica da membrana plasmática; que, de outra forma, iria diminuir os níveis de NO tanto por reação direta do  $O_2^-$  com o NO quanto por interrupção da síntese de NO. Além disso, o ascorbato reduz os níveis de LDL oxidado os quais podem diminuir a síntese e a atividade biológica do NO.

### Propriedades farmacocinéticas

- **Ácido ascórbico**

Uma vez ingerido, a absorção do ácido ascórbico ocorre na parte superior do intestino delgado sendo necessária a existência de sódio para a sua absorção. Calcula-se que as reservas corporais totais de ácido ascórbico cheguem a 3g sendo o ácido ascórbico eliminado totalmente pela urina quando em excesso no organismo.

- **Aspartato de arginina**

A arginina ingerida por via oral é bem absorvida no trato gastrointestinal, produzindo picos plasmáticos aproximadamente 90 minutos após o consumo. A biodisponibilidade absoluta é aproximadamente 70%. A arginina é um aminoácido metabolizado pelo fígado secundariamente à quebra do grupo guanidina pela arginase, resultando na formação de ureia e ornitina. No final, a ornitina pode ser utilizada para a produção de glicose. Nos rins, a arginina é eliminada por filtração glomerular e quase completamente reabsorvida pelos túbulos renais. A meia-vida de eliminação é de 1,2 a 2 horas.

Tempo médio de início de ação

O pico de concentração plasmática da arginina e do ácido ascórbico por via oral ocorre após 90 e 120 minutos, respectivamente.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade à arginina, ao ácido ascórbico (vitamina C) ou a qualquer outro componente da fórmula.

Também não deve ser utilizado em pacientes com litíase urinária acompanhada por oxalúria e insuficiência renal severa.

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A ingestão de doses altas de ácido ascórbico pode causar anemia hemolítica em pacientes portadores de deficiência de G6PD e pode também aumentar a absorção de ferro em pacientes portadores de anemia sideroblástica, hemocromatose ou talassemia. A administração de doses elevadas de vitamina C pode precipitar a formação de cálculos renais de oxalato em pacientes predispostos.

#### Gravidez e lactação

TARGIFOR C Infantil só deve ser utilizado durante a gravidez ou lactação quando os benefícios esperados superarem os possíveis riscos.

**Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

#### Populações especiais

TARGIFOR C Infantil deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença renal ou anúria, doença hepática ou diabetes.

Não existem cuidados ou recomendações especiais referentes ao uso do aspartato de arginina e do ácido ascórbico por pacientes idosos.

### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

#### Interações medicamento-medicamento

Em pacientes tratados com diuréticos poupadores de potássio (espironolactona, amilorida, triamterene) o uso de arginina pode provocar hipercalemia, uma vez que a arginina induz o transporte do potássio para fora da célula, aumentando assim a concentração de potássio no meio extracelular. Monitorar os níveis plasmáticos de potássio desde o início do tratamento concomitante com estes fármacos.

O uso concomitante de ácido ascórbico com barbitúricos, primidona ou salicilatos pode aumentar a excreção urinária de vitamina C. O ácido ascórbico pode aumentar os níveis plasmáticos de etinilestradiol. O uso crônico

de ácido ascórbico ou quando tomado em altas doses, pode interferir com a interação álcool-dissulfiram. A vitamina C, administrada junto com deferoxamina, pode potencializar os efeitos tóxicos do ferro nos tecidos.

#### **Interações medicamento-alimento**

O ácido ascórbico aumenta a absorção do ferro. Não existem outras interações significativas na administração concomitante entre alimentos e TARGIFOR C.

#### **Interações medicamento-exames laboratoriais e não laboratoriais**

O ácido ascórbico pode interferir com os resultados de alguns exames laboratoriais para a determinação de glicemia, glicosúria e níveis séricos de transaminases, desidrogenase e bilirrubina. Também pode condicionar resultados falsamente negativos em pesquisas de sangue oculto nas fezes. Desta maneira, deve-se interromper o uso de TARGIFOR C alguns dias antes de realizar estes exames.

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

TARGIFOR C Infantil deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da umidade.

**Prazo de validade:** 18 meses a partir da data de fabricação.

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

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

#### **Características físicas e organolépticas**

Comprimidos cilíndricos, chatos, de cor salmão. Solúveis em água com efervescência, resultando em uma solução laranja.

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

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

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

Em geral, 1 comprimido duas vezes ao dia, em séries de 15 a 30 dias. Dissolver os comprimidos em meio copo de água e beber imediatamente após o término da dissolução, de preferência durante as refeições.

A Ingestão Diária Recomendada de vitamina C pode ser observada na tabela a seguir:

Posologia diária recomendada: 1000 mg	IDR*		%IDR*	
	Crianças		Crianças	
	4 a 6 anos	7 a 10 anos	4 a 6 anos	7 a 10 anos
<b>Vitamina C</b>	30 mg	35 mg	3333%	2857%

\* IDR= Ingestão Diária Recomendada

Não há estudos dos efeitos de TARGIFOR C Infantil administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

**Interrupção do tratamento:** o tratamento pode ser interrompido sem danos aos pacientes.

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

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

A arginina pode desencadear a liberação cutânea de histamina, provocando reações alérgicas na pele. Pode também causar hipercalemia em pacientes com disfunção no fígado ou nos rins ou com diabetes. Podem ocorrer cólicas e distensão abdominal em pacientes com fibrose cística. Nessas pacientes também foi observada significativa perda de peso.

Após o uso de altas doses de ácido ascórbico, foram relatadas as seguintes reações: diarreia, rubor facial, cefaleia, disúria, náusea, vômitos, dores de estômago.

A ingestão crônica de doses muito altas de ácido ascórbico pode causar dependência; a redução abrupta para doses moderadas, normalmente adequadas, pode provocar escorbuto reflexo. Este fenômeno pode ser evitado reduzindo-se a dose de maneira gradual.

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

#### **10. SUPERDOSE**

Até o presente momento, não foi relatado nenhum sintoma decorrente de superdose.

Entretanto, em caso de superdose, os indivíduos devem ser criteriosamente monitorados, o tratamento deve ser de suporte e dirigido para o alívio dos possíveis sintomas.

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

#### **DIZERES LEGAIS**

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

MS 1.1300.0237

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP nº 9.815

Registrado por:

**Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.**

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

**Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.**

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

*Atendimento ao Consumidor*

 **0800-703-0014**

[sac.brasil@sanofi.com](mailto:sac.brasil@sanofi.com)



IB140598L

## Anexo B

### Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas <sup>23</sup>
27/06/2014	0509240/14-0	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	27/06/2014	0509240/14-0	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	27/06/2014	Dizeres legais	VP/VPS	500 MG + 500 MG COM EFEV CT STR X 16
12/09/2014		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/2014		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/2014	VP 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 3. CARACTERÍSTICAS	VP/VPS	500 MG + 500 MG COM EFEV CT STR X 16

							FARMACOLÓGICAS 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--



**TARGIFOR C**  
**(aspartato de arginina + ácido ascórbico)**  
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Comprimido efervescente  
1000 mg + 1000 mg

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.  
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

## **TARGIFOR® C**

aspartato de arginina  
ácido ascórbico

## **APRESENTAÇÃO**

Comprimidos efervescentes 1000 mg + 1000 mg: embalagem com 16.

## **USO ORAL. USO ADULTO.**

## **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido efervescente contém 1000 mg de aspartato de arginina equivalente a 567 mg de arginina base + 1000 mg de ácido ascórbico (vitamina C).

Excipientes: ácido cítrico anidro, ácido tartárico, carbonato de sódio, sacarina sódica di-hidratada, macrogol 4000, macrogol 6000 e corante amarelo crepúsculo FDC 6.

## **1. INDICAÇÕES**

Astenia.

## **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Em estudo clínico randomizado, controlado, de grupos paralelos, os efeitos da administração oral da arginina (3 g/dia) associada ao ácido ascórbico (vitamina C) (1g/dia) foram avaliados em 20 pacientes do sexo masculino, com idade entre 17 e 19 anos, durante um programa de exercícios com carga, submetidos a oito semanas de treinamentos com pesos (três vezes por semana), divididos aleatoriamente em dois grupos: Um grupo recebeu 3 gramas de L-arginina mais vitamina C 1 g e o outro grupo recebeu vitamina C 1 g. Ao final das oito semanas, o grupo arginina mais vitamina C apresentou valores de peso corporal e massa magra significativamente maior e percentual de gordura corporal significativamente menor, além de força nos membros inferiores significativamente maior. O grupo vitamina C não apresentou diferença significativa no mesmo período (Angeli et al, 2007).

Em estudo clínico duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, a eficácia do aspartato de arginina 3 g/d, via oral, por 10 semanas para o tratamento de fadiga e astenia foi avaliada em voluntários saudáveis submetidos à condição de estresse. Foram utilizados testes psicométricos e foram dosados os níveis salivares de cortisol e testosterona. Cento e vinte estudantes de medicina (idade de 20 a 27 anos) foram incluídos. As avaliações foram feitas durante seis sessões da manhã, cada uma a cada duas semanas, durante 10 semanas. Os resultados indicam que aspartato de arginina foi eficaz quando comparado ao placebo em melhorar os sentimentos subjetivos de fadiga, no final do estudo, como revelado em auto-avaliações com “Roma Burnout Inventory” (escala de exaustão física), “Wessely Modificado Fatigue Questionnaire” e “Beck Depression Inventory”. Não foram observados efeitos sobre os níveis de ansiedade. Uma redução significativa de cortisol salivar matinal foi observada nas voluntárias femininas ao final do estudo. Este efeito foi também presente nos homens sem atingir o nível estatisticamente significativo. Além disso, um aumento significativo do índice T/C, considerado como um marcador de saldo positivo anabólico/catabólico e que podem melhorar a função muscular foi encontrado (Dell'Erba et al, 2000).

Em estudo clínico de grupos paralelos, 14 pacientes do sexo masculino, em sua maioria portadores de doenças infectocontagiosas (hepatite, varicela e tétano) em período de convalescença, foram tratados com aspartato de arginina (3 g/dia, divididas em duas tomadas) ou um complexo multivitamínico para melhora dos sintomas de fadiga. Como parâmetro de avaliação clínica da fadiga considerou-se os seguintes índices: sensação de cansaço, apresentação na entrevista, capacidade para o trabalho, apetite, potencia sexual, sono e memória de fixação. Nenhum evento adverso relacionado ao uso do aspartato de arginina foi observado. Resultados indicam eficácia do aspartato de arginina no tratamento da astenia, em suas várias manifestações (Lima et al, 1977).

A administração de arginina na dose de 1,6 g por dia durante 90 dias em 16 idosos com demência senil levou à diminuição de peroxidação lipídica, resultando em melhora da função cognitiva. Embora o mecanismo fisiológico para esse resultado não seja esclarecido, os autores sugerem aumento da concentração de óxido nítrico como neurotransmissor, ou aumento do fluxo sanguíneo cerebral, ou ainda, redução do estresse oxidativo no sistema nervoso central. Nenhum evento adverso foi registrado (Ohtsuka et al, 2000).

O efeito da ingestão de 3 gramas de arginina ao dia no processo fisiológico da fadiga muscular foi avaliado em 12 voluntários saudáveis, através do controle de exercícios musculares (extensão do joelho) por meio de aparelho apropriado. Os resultados demonstraram melhora estatisticamente significativa no movimento de extensão do joelho, em seus valores médios de uma escala de índices de fadiga. Ou seja, houve melhora da capacidade de resistência muscular a fadiga (Santos et al, 2002).

Foi avaliado o efeito da vitamina C oral em idosos de longa permanência internados conhecido por ter baixos níveis de vitamina C no plasma e leucócitos. A dose de 1 g de vitamina C, administrada diariamente durante 28 dias, mostrou-se associada à pequena, mas significativa, melhora clínica e ganho de peso quando comparado com a terapia placebo (Schorah et al, 1979).

Dados de literatura relatam o uso clínico e experimental da arginina como agente terapêutico. Isto se deve ao fato de o aminoácido L-arginina ser utilizado como substrato pela enzima óxido nítrico sintase, a qual catalisa a produção de óxido nítrico nas células (Palmer et al, 1988; Moncada & Higgs, 1993).

A suplementação oral prolongada com arginina induz um aumento na atividade de óxido nítrico o qual é produzido pela conversão de L-arginina em L-citrulina, além de ser um importante mediador do tônus muscular (Giugliano et al, 1997; Clarkson et al, 1996; Hambrecht et al, 2000; Luiking et al, 1998).

Evidências atuais sugerem que o óxido nítrico atua, conjuntamente com alguns outros fatores locais, na regulação do fluxo sanguíneo muscular tanto no repouso como durante os exercícios físicos. É contestável se a contração muscular resulta em um aumento da produção de óxido nítrico, induzindo a dilatação vascular das arteríolas que suprem os músculos (Roberts et al, 1999; Hicner et al, 1997; Gavin et al, 2000).

Um estudo para avaliar os efeitos da administração oral de arginina no processo fisiológico da fadiga muscular foi realizado e concluiu-se que houve aumento da resistência à fadiga em indivíduos sob tratamento com arginina administrada por via oral (Santos et al, 2002).

A existência da via arginina-óxido nítrico no sistema nervoso central é conhecida. A elevação nas concentrações de GMP cíclico causado por estimulação de um tipo específico de receptor de glutamato é aumentada na presença de L-arginina e bloqueada por inibidores da óxido nítrico sintase, confirmando que o óxido nítrico é realmente o mecanismo de transdução da ativação neuronal induzida por glutamato por este receptor (Moncada & Higgs, 1993; Garthwaite, 1991; Bohme et al, 1991). A óxido nítrico sintase foi detectada em quantidades variadas em todas as áreas do cérebro humano e animal (Moncada & Higgs, 1993; Forstermann et al, 1990; Brecht et al, 1990; Springall et al, 1992).

Existem evidências que o óxido nítrico atua na formação da memória (Moncada & Higgs, 1993; Bohme et al, 1991; Schuman & Madison, 1991). In vitro, após a estimulação de receptor específico, o óxido nítrico é liberado de uma fonte pós-sináptica para agir pré-sinápticamente em um ou mais neurônios em qualquer direção. Isto resulta em elevação adicional na liberação de glutamato e, como consequência, para o aumento estável na transmissão sináptica, em fenômeno conhecido como potencialização de longa duração, que se acredita estar associado à formação da memória (Moncada & Higgs, 1993; Collingridge et al, 1983). Experimentos em animais também sugerem que o óxido nítrico está envolvido na memória, pois quando existe inibição da síntese de óxido nítrico in vivo ocorre prejuízo da aprendizagem (Moncada & Higgs, 1993).

O ácido ascórbico (vitamina C) tem papel coadjuvante dos efeitos do aspartato de arginina, uma vez que o ascorbato inativa os radicais superóxido ( $O_2^-$ ) e previne a peroxidação lipídica da membrana plasmática, que, de outra forma, iria diminuir os níveis de óxido nítrico tanto por reação direta do  $O_2^-$  com o óxido nítrico quanto por interrupção da síntese de óxido nítrico (Carr et al, 2000).

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

TARGIFOR C reúne o efeito antiastênico do aspartato de arginina, complementado pela vitamina C.

O aspartato de arginina (AA) é uma molécula formada por dois aminoácidos: o aspartato e a arginina.

A arginina (ARG) é constituinte universal das proteínas, estando em 90% na constituição das protoaminas.

Fisiologicamente a ARG aumenta a urogênese, provocando a transformação de amoníaco tóxico em ureia atóxica e diurética (ciclo da ureia). Estimula o ciclo de Krebs fornecendo energia à célula hepática e, sendo precursor metabólico da creatinina, é indispensável ao anabolismo aminado do músculo. A ARG também atua na secreção de hormônios (vasopressina - hormônio antidiurético) e modulação do sistema imunológico.

Sabe-se que a deficiência de ARG por si só é capaz de produzir sintomas de astenia, semelhantes à distrofia muscular e diminui a produção de insulina, alterando o metabolismo da glicose e lipídeos no fígado. Entretanto, sua ação mais conhecida é como precursor direto do óxido nítrico (NO), um fator chave de relaxamento vascular proveniente do endotélio, revestimento interno dos vasos sanguíneos do corpo humano.

A ARG tem a importante função de estimular a produção de NO e através desse é capaz de exercer efeitos benéficos em nível de sistema muscular, cardiovascular e imunológico e, também, de sistema nervoso central

como potente neurotransmissor (inclusive na formação da memória), dentre outros benefícios. É utilizada no tratamento da astenia (fadiga), que atua tanto no plano físico e muscular, quanto no plano psíquico. O ácido ascórbico é indispensável para o perfeito funcionamento das células. Desempenha importante papel no metabolismo celular, participando dos processos de óxido-redução. Possui um papel coadjuvante dos efeitos do aspartato de arginina, uma vez que o ascorbato inativa os radicais superóxido ( $O_2^-$ ) e previne a peroxidação lipídica da membrana plasmática; que, de outra forma, iria diminuir os níveis de NO tanto por reação direta do  $O_2^-$  com o NO quanto por interrupção da síntese de NO. Além disso, o ascorbato reduz os níveis de LDL oxidado os quais podem diminuir a síntese e a atividade biológica do NO.

### **Propriedades farmacocinéticas**

- **Ácido ascórbico**

Uma vez ingerido, a absorção do ácido ascórbico ocorre na parte superior do intestino delgado sendo necessária a existência de sódio para a sua absorção. Calcula-se que as reservas corporais totais de ácido ascórbico cheguem a 3g sendo o ácido ascórbico eliminado totalmente pela urina quando em excesso no organismo.

- **Aspartato de arginina**

A arginina ingerida por via oral é bem absorvida no trato gastrointestinal, produzindo picos plasmáticos aproximadamente 90 minutos após o consumo. A biodisponibilidade absoluta é aproximadamente 70%. A arginina é um aminoácido metabolizado pelo fígado secundariamente à quebra do grupo guanidina pela arginase, resultando na formação de ureia e ornitina. No final, a ornitina pode ser utilizada para a produção de glicose. Nos rins, a arginina é eliminada por filtração glomerular e quase completamente reabsorvida pelos túbulos renais. A meia-vida de eliminação é de 1,2 a 2 horas.

Tempo médio de início de ação

O pico de concentração plasmática da arginina e do ácido ascórbico por via oral ocorre após 90 e 120 minutos, respectivamente.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Este medicamento é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade à arginina, ao ácido ascórbico (vitamina C) ou a qualquer outro componente da fórmula.

Também não deve ser utilizado em pacientes com litíase urinária acompanhada por oxalúria e insuficiência renal severa.

**Este medicamento é contraindicado para crianças.**

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

A ingestão de doses altas de ácido ascórbico pode causar anemia hemolítica em pacientes portadores de deficiência de G6PD e pode também aumentar a absorção de ferro em pacientes portadores de anemia sideroblástica, hemocromatose ou talassemia. A administração de doses elevadas de vitamina C pode precipitar a formação de cálculos renais de oxalato em pacientes predispostos.

#### **Gravidez e lactação**

TARGIFOR C só deve ser utilizado durante a gravidez ou lactação quando os benefícios esperados superarem os possíveis riscos.

**Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

#### **Populações especiais**

TARGIFOR C deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença renal ou anúria, doença hepática ou diabetes.

Não existem cuidados ou recomendações especiais referentes ao uso do aspartato de arginina e do ácido ascórbico por pacientes idosos.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### Interações medicamento-medicamento

Em pacientes tratados com diuréticos poupadores de potássio (espironolactona, amilorida, triamterene) o uso de arginina pode provocar hipercalcemia, uma vez que a arginina induz o transporte do potássio para fora da célula, aumentando assim a concentração de potássio no meio extracelular. Monitorar os níveis plasmáticos de potássio desde o início do tratamento concomitante com estes fármacos.

O uso concomitante de ácido ascórbico com barbitúricos, primidona ou salicilatos pode aumentar a excreção urinária de vitamina C. O ácido ascórbico pode aumentar os níveis plasmáticos de etinilestradiol. O uso crônico de ácido ascórbico ou quando tomado em altas doses, pode interferir com a interação álcool-dissulfiram. A vitamina C, administrada junto com deferoxamina, pode potencializar os efeitos tóxicos do ferro nos tecidos.

### Interações medicamento-alimento

O ácido ascórbico aumenta a absorção do ferro. Não existem outras interações significativas na administração concomitante entre alimentos e TARGIFOR C.

### Interações medicamento-exames laboratoriais e não laboratoriais

O ácido ascórbico pode interferir com os resultados de alguns exames laboratoriais para a determinação de glicemia, glicosúria e níveis séricos de transaminases, desidrogenase e bilirrubina. Também pode condicionar resultados falsamente negativos em pesquisas de sangue oculto nas fezes. Desta maneira, deve-se interromper o uso de TARGIFOR C alguns dias antes de realizar estes exames.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

TARGIFOR C deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da umidade.

**Prazo de validade:** 18 meses a partir da data de fabricação.

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

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

### Características físicas e organolépticas

Comprimidos cilíndricos, chanfrados, de cor salmão. Solúveis em água com efervescência, resultando em uma solução laranja.

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

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Em geral, 1 comprimido ao dia, em séries de 15 a 30 dias.. Dissolver o comprimido em meio copo de água e beber imediatamente após o término da dissolução, de preferência durante uma das refeições.

A Ingestão Diária Recomendada de vitamina C pode ser observada na tabela a seguir:

Posologia diária recomendada: 1000 mg	IDR*			%IDR*		
	Adultos	Gestante	Lactante	Adultos	Gestante	Lactante
<b>Vitamina C</b>	45 mg	55 mg	70 mg	2222%	1818%	1428%

\* IDR= Ingestão Diária Recomendada

Não há estudos dos efeitos de TARGIFOR C administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

**Interrupção do tratamento:** o tratamento pode ser interrompido sem danos aos pacientes.

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

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

A arginina pode desencadear a liberação cutânea de histamina, provocando reações alérgicas na pele. Pode também causar hipercalcemia em pacientes com disfunção no fígado ou nos rins ou com diabetes. Podem ocorrer cólicas e distensão abdominal em pacientes com fibrose cística. Nesses pacientes também foi observada significativa perda de peso.

Após o uso de altas doses de ácido ascórbico, foram relatadas as seguintes reações: diarreia, rubor facial, cefaleia, disúria, náusea, vômitos, dores de estômago.

A ingestão crônica de doses muito altas de ácido ascórbico pode causar dependência; a redução abrupta para doses moderadas, normalmente adequadas, pode provocar escorbuto reflexo. Este fenômeno pode ser evitado reduzindo-se a dose de maneira gradual.

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

## 10. SUPERDOSE

Até o presente momento, não foi relatado nenhum sintoma decorrente de superdose.

Entretanto, em caso de superdose, os indivíduos devem ser criteriosamente monitorados, o tratamento deve ser de suporte e dirigido para o alívio dos possíveis sintomas.

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

## DIZERES LEGAIS

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

MS 1.1300.0237

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP nº 9.815

Registrado por:

**Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.**

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

**Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.**

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

*Atendimento ao Consumidor*



**0800-703-0014**

[sac.brasil@sanofi.com](mailto:sac.brasil@sanofi.com)



IB140598N

**Anexo B**

**Histórico de Alteração para a Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas <sup>23</sup>
27/06/2014	0509240/14-0	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	27/06/2014	0509240/14-0	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	27/06/2014	Dizeres legais	VP/VPS	1 G + 1 G COM EFEV CT TB PLAS X 16
12/09/2014		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/2014		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/2014	VP 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 3. CARACTERÍSTICAS	VP/VPS	1 G + 1 G COM EFEV CT TB PLAS X 16

							FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--