

Artrolive

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cápsulas**

**500 mg sulfato de glicosamina
400 mg sulfato de condroitina**

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

ARTROLIVE

sulfato de glicosamina

sulfato de condroitina

APRESENTAÇÕES

Apresentações: 15, 30 e 90 cápsulas

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de Artrolive contém:

sulfato de glicosamina500 mg

sulfato de condroitina400 mg

Excipientes: estearato de magnésio

I- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Artrolive é indicado para osteoartrite, osteoartrose ou artrose em todas as suas manifestações.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia do Sulfato de Condroitina

Conte e col. administraram sulfato de condroitina oral a voluntários em doses individuais de 0,8g uma vez ao dia ou em doses de 0,4g duas vezes ao dia: ambos esquemas posológicos aumentaram a concentração plasmática de moléculas exógenas associadas com sulfato de condroitina.

Morreale e col. realizaram um estudo clínico randomizado, duplo cego, *double dummy*, com 146 pacientes com osteoartrite de joelho divididos em dois grupos. O objetivo deste estudo era avaliar a eficácia do sulfato de condroitina em comparação com uma droga anti-inflamatória não esteroide (AINE), diclofenaco sódico, a médio e longo prazo. Durante o primeiro mês, os pacientes do grupo AINE foram tratados com comprimidos de diclofenaco sódico 50 mg 3 x ao dia e sachês de placebo de sulfato de condroitina, 3 x ao dia. Do mês 2 para o mês 3, os pacientes receberam apenas sachês de placebo. No grupo do sulfato de condroitina, os pacientes foram tratados com comprimidos de placebo, 3 x ao dia e sachês de sulfato de condroitina 400 mg 3 x ao dia, durante o primeiro mês; do mês 2 ao mês 3, esses pacientes receberam apenas sachês de sulfato de condroitina. Os dois grupos foram tratados com sachês de placebo 400 mg 3 x por dia do mês 4 ao mês 6. A eficácia clínica foi avaliada através de parâmetros como índice de Lequesne, dor espontânea utilizando-se a escala visual analógica de Huskisson, a dor sob carga usando a escala ordinal de 4 pontos e consumo de paracetamol.

Os pacientes tratados com AINEs demonstraram uma pronta e completa redução dos sintomas, os quais, no entanto, reapareceram após o final do tratamento. No grupo do sulfato de condroitina, a resposta terapêutica apareceu mais tardiamente, porém durou por até 3 meses após o tratamento.

Conclui-se, assim, que o sulfato de condroitina parece ter uma melhora lenta e gradual na atividade clínica da osteoartrite; sendo que este benefício dura por um longo período após o final do tratamento. Uma metanálise de estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo para avaliar a eficácia da condroitina na osteoartrite de joelho demonstrou um efeito significativo do sulfato de condroitina na redução da taxa de declínio do espaço articular mínimo (0.07 mm/ano, tamanho de efeito padronizado de 0.26, $p < 0.0001$).

Eficácia do Sulfato de Glicosamina

Giordano e col. conduziram um estudo para avaliar a eficácia e a tolerabilidade da terapêutica do sulfato de glicosamina em pacientes com gonoartrose.

O estudo foi realizado por um período de 12 meses, nos quais foram avaliados os sinais e sintomas da doença, assim como a dosagem de piridinolina urinária. Esse estudo clínico demonstrou que o sulfato de glicosamina tem uma atividade condroprotetora, que foi significativa após os primeiros três meses de terapia. Além disso, esse estudo demonstrou que os eventos adversos devido ao sulfato de glicosamina foram de leve a moderado e não necessitaram descontinuação da medicação.

Pujalic e col. testaram a eficácia e a tolerabilidade do sulfato de glicosamina contra placebo em um estudo prospectivo, duplo cego, que incluiu 24 pacientes com osteoartrite. Duas cápsulas de 250mg de sulfato de glicosamina ou placebo foram administrados 3 vezes ao dia, por um período de 6 a 8 semanas. Os parâmetros de eficácia avaliados foram a dor, hipersensibilidade articular e a restrição à movimentação. Observou-se um alívio significativo e precoce dos sintomas no grupo da glicosamina em relação ao grupo placebo, e uma proporção maior e significativa do grupo tratado com glicosamina experimentou uma redução ou desaparecimento dos sintomas no decorrer do estudo.

Estas conclusões foram confirmadas através da avaliação global do médico, cujo resultado foi classificado como “excelente” em todos os 10 pacientes recebendo a droga ativa. Em 6 dos 10 casos no grupo do placebo a classificação foi “razoável” e em 4 analisada como “ruim”. O tratamento foi extremamente bem tolerado, não havendo relato de eventos adversos no grupo glicosamina. Na conclusão, os autores afirmam que o sulfato de glicosamina pode ser considerado um tratamento de primeira escolha para pacientes com osteoartrite.

Reginster e col. realizaram um estudo randomizado, duplo cego, placebo controlado, com 212 pacientes portadores de osteoartrite de joelho, os quais tomaram 1500 mg de sulfato de glicosamina oral ou placebo uma vez ao dia por 3 anos. Os 106 pacientes no grupo placebo tiveram um estreitamento progressivo do espaço articular, com uma perda média do espaço articular após 3 anos de -0,31 mm (IC 95% - 0,48 a - 0,13). Não houve uma perda significativa do espaço articular nos 106 pacientes do grupo tratado com sulfato de glucosamina: - 0,06 mm (IC 95%, -0,22 a 0,09). Resultados similares foram encontrados com o estreitamento do espaço articular mínimo. Após avaliação pelo escore de WOMAC, aferiu-se que os sintomas pioraram ligeiramente nos pacientes do grupo placebo em comparação com a melhora observada após o tratamento com o sulfato de glicosamina. Não ocorreram diferenças na segurança ou motivos para retirada precoce da medicação, tanto no grupo de tratamento quanto no grupo placebo.

Uma revisão sistemática analisou estudos duplo-cegos, randomizados, controlados e com duração mínima de 1 ano com relação ao efeito a longo prazo do sulfato de glicosamina na osteoartrite de joelho. A glicosamina foi mais efetiva que o placebo em retardar a progressão estrutural na OA de joelho. O risco da progressão da doença foi reduzido em 54% (rr = 0,46 ; 95% IC: 0,28-0,73; p=0,0011). Outro detalhe observado foi a redução no quadro de dores de forma significativa (ES 0,41; 95 % IC: 0,21 – 0,60, p<0,0001) como também uma melhora da função física (ES 0,46; 95 % IC: 0,27-0,66, p<0,0001).

Portanto, os autores sugerem que o uso de sulfato de glicosamina pode ser seguro e efetivo em retardar a progressão da osteoartrite de joelho e melhorar os sintomas.

Associação de Condroitina + Glicosamina

Um estudo realizado na Faculdade de Medicina da USP em modelo animal de osteoartrite demonstrou uma prevenção significativa na ocorrência de alterações histológicas da cartilagem no grupo que recebeu sulfato de glicosamina e sulfato de condroitina. As alterações bioquímicas que ocorreram em paralelo ao dano histológico foram prevenidas com a administração de condroitina e glicosamina.

Uma pesquisa analisou a ação da glicosamina e condroitina isoladas e dadas em conjunto, sobre o osso subcondral humano. A condroitina demonstrou um efeito direto ao limitar a produção de OPG (osteoprotegerina) e RANKL (ligante do receptor do ativador do fator nuclear Kappa B), dois dos fatores mais importantes envolvidos no processo de remodelação óssea. A glicosamina reduziu significativamente a atividade de reabsorção óssea. A combinação de condroitina e glicosamina resultou em uma acentuada redução na atividade de reabsorção óssea.

Em um estudo duplo cego, placebo controlado, 100 pacientes com osteoartrite de joelho foram randomizados para receber uma combinação oral de sulfato de condroitina e sulfato de glicosamina ou placebo durante 1 ano. Ao final do estudo, a média da largura do espaço articular mínimo no grupo placebo, foi de 3,52 mm e no grupo de tratamento ativo foi de 3,62 mm. A diferença na largura do espaço articular entre os dois grupos foi estatisticamente significativa ($P \leq 0,01$).

Antes do início do tratamento tanto o grupo placebo quanto o grupo ativo apresentaram escore do índice de Lesquene comparáveis (placebo = 4,9 e grupo ativo = 4,6). Ao final de um ano, no grupo placebo o escore médio do índice de Lesquene aumentou de 4,9 para 11,48 e no grupo ativo o escore médio do índice de Lesquene diminuiu de 4,6 para 3,7. A diferença no escore médio do índice de Lesquene entre os dois grupos no final de um ano foi considerada estatisticamente significativa ($P \leq 0,01$).

No grupo placebo, o aumento progressivo no escore do índice de Lesquene depois de um ano foi considerado estatisticamente significativo ($P \leq 0,01$). No grupo ativo a diminuição no índice de Lesquene no final de um ano foi considerada significativa ($P \leq 0,01$).

A análise estratificada do estudo GAIT (Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial), realizado em 1583 portadores de osteoartrite nos EUA e patrocinado pelo NIH (Instituto Nacional de Saúde) revelou que na parcela de pacientes com dor moderada a grave, a combinação de glicosamina e condroitina proporcionou um alívio estatisticamente significativo na dor, em comparação com o placebo (79.2% tiveram uma redução de 20% (ou mais) na dor versus 54.3% com o placebo; $p = 0.002$).

Alekseeva e col. realizaram um estudo randomizado que incluiu 90 mulheres com idade entre 40–75 anos portadoras de osteoartrite de joelho. As participantes foram divididas em 2 grupos: o grupo ARTRA (500mg de cloridrato de glicosamina e 500mg de sulfato de condroitina) com 45 pacientes que ingeriram 1 comprimido de ARTRA 2 X ao dia no primeiro mês e depois 1 comprimido uma vez ao dia nos próximos 5 meses e diclofenaco de sódio 50mg 2 X ao dia, com gradual redução da dosagem, conforme a redução da dor; o grupo controle recebeu diclofenaco sódico 2 X ao dia durante 6 meses. O grupo ARTRA apresentou uma redução significativa no índice de WOMAC no 4º e 6º mês de estudo ($p < 0,03$). Após 3 meses de tratamento o grupo ARTRA apresentou uma contínua redução do índice funcional e da intensidade da dor, enquanto no grupo controle houve uma elevação da dor, e piora da habilidade funcional articular. A análise do VAS (escala visual analógica) revelou um alívio maior na dor após 4 meses de tratamento no grupo ARTRA ($p = 0.008$). Enquanto estiveram em uso de ARTRA, os pacientes reduziram a necessidade de ingerir o diclofenaco para a dor. A tolerabilidade do ARTRA foi muito boa. Nenhum dos sujeitos do grupo ARTRA descontinuaram a terapia em virtude de eventos adversos. No grupo controle, 14 pacientes descontinuaram o uso de diclofenaco em decorrência de eventos adversos.

Conte A, Volpi N, Palmieri L, Bahous I, Ronca G. Biochemical and pharmacokinetic aspects of oral treatment with chondroitin sulfate. *Arzneimittelforschung* 45(8):918-25, 1995.

Morreale P, Manopulo R, Galati M, Boccanera L, Saponati G, Bocchi L. Comparison of the Antiinflammatory Efficacy of Chondroitin Sulfate and Diclofenac Sodium in Patients with Knee Osteoarthritis. *J Rheumatol* 23(8): 1385-91, 1996.

Hochberg MC, Zhan M, Langenberg P. The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate. *Curr Med Res Opin.* 24(11):3029-35, 2008.

Giordano N, Nardi P, Senesi M, Palumbo F, Battisti E, Gonnelli S, Franci B, Campagna MS, Gennari C. The efficacy and safety of glucosamine sulfate in the treatment of gonarthrosis. *Clin Ter* 147(3): 99-105, 1996.

Pujalte JM, Llavore EP, Ylescupidéz FR.. Double-blind clinical evaluation of oral glucosamine sulphate in the basic treatment of osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 7(2): 110-114, 1980.

Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, Giacovelli G, Henrotin Y, Dacre JE, Gossett C.. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 357(9252): 251-256, 2001.

Poolsup N, Suthisisang C, Channark P, Kittikulsuth W. Glucosamine long-term treatment and the progression of knee osteoarthritis: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Pharmacother.* 39(6):1080-7, 2005.

Silva FS Jr, Yoshinari NH, Castro RR, Girão VC, Pompeu MM, Feitosa JP, Rocha FA. Combined glucosamine and chondroitin sulfate provides functional and structural benefit in the anterior cruciate ligament transection model. *Clin Rheumatol.* 28(2):109-17, 2009.

Tat SK, Pelletier JP, Vergés J, Lajeunesse D, Montell E, Fahmi H, Lavigne M, Martel-Pelletier J. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arthritis Res Ther.* 9(6):R117, 2007.

Rai J, Pal SK, Gul A, Singh H. Efficacy of chondroitin sulphate and glucosamine sulphate in the progression of symptomatic knee osteoarthritis: A randomized, placebo-controlled, double blind study. *Bull PGI,* 2004; 38:18-22.

National Center for Complimentary and Alternative Medicine. The NIH Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT). J Pain Palliat Care Pharmacother. 22(1):39-43, 2008.
Aleksseeva LI, Chichasova NV, Benevolenskaia LI, Nasonov EL, Mendel' OI. Combined medication ARTRA in the treatment of osteoarthrosis. Ter Arkh. 77(11):69-75, 2005.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Artrolive é bem absorvido pelo trato gastrointestinal após administração oral.

A concentração plasmática demonstra uma proporção linear com a dose administrada. Após administração por via oral, a curva de concentração equivale a cerca da metade da obtida com a mesma dose por via intramuscular, devido à metabolização de cerca de 50% da dose, na sua primeira passagem pelo fígado.

Por volta de 99,7% da substância ativa liga-se às proteínas plasmáticas.

O restante é eliminado pela bile, nas fezes. Cerca de 1% é excretado pela urina *in natura*.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Artrolive é contraindicado durante a lactação e em pacientes que apresentem hipersensibilidade a quaisquer dos componentes de sua fórmula.

Categoria de risco na gravidez: C.

Não foram realizados estudos em mulheres grávidas.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

São necessários o diagnóstico preciso e o acompanhamento cuidadoso de pacientes com sintomas indicativos de afecção gastrointestinal, história pregressa de úlcera gástrica ou intestinal, diabetes mellitus, ou a constatação de distúrbios do sistema hematopoiético ou da coagulação sanguínea assim como portadores de insuficiência das funções renal, hepática ou cardíaca. Se ocorrer eventualmente ulceração péptica ou sangramento gastrointestinal em pacientes sob tratamento, a medicação deverá ser suspensa imediatamente.

Devido à inexistência de informações toxicológicas durante o período gestacional, ARTROLIVE não está indicado para ser utilizado durante a gravidez. Não existem informações sobre a passagem do medicamento para o leite materno sendo desaconselhado seu uso nessas condições e as lactantes sob tratamento não devem amamentar.

Pode ocorrer fotossensibilização em pacientes suscetíveis, portanto pacientes com histórico de fotossensibilidade a outros medicamentos devem evitar se expor à luz solar.

Foram descritos na literatura, alguns casos de hipertensão sistólica reversível, em pacientes não previamente hipertensos, na vigência do tratamento com glicosamina e condroitina. Portanto, a pressão arterial deve ser verificada periodicamente durante o tratamento com ARTROLIVE.

Foram relatados poucos casos de proteinúria leve e aumento da creatino-fosfoquinase (CPK) durante tratamento com glicosamina e condroitina, que voltaram aos níveis normais após interrupção do tratamento.

Categoria de risco na gravidez: C.

Não foram realizados estudos em mulheres grávidas.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O tratamento concomitante com anti-inflamatórios não-esteroidais pode incorrer no agravamento de reações adversas do sistema gastrointestinal, sendo recomendado um acompanhamento médico mais rigoroso nesses casos. Alguns autores da literatura médica descrevem que o uso de glicosamina e condroitina pode incorrer em um aumento da resistência à insulina, porém, esses estudos foram realizados

com doses muito superiores às indicadas na terapêutica clínica normal e sua validade ainda é discutida por vários outros autores.

Estudos recentes demonstraram que a associação condroitina e glicosamina, quando empregada em pacientes portadores de *diabetes mellitus* tipo II, não levou a alterações no metabolismo da glicose. Os resultados destes estudos não podem ser extrapolados para pacientes com *diabetes mellitus* descompensado ou não-controlado. É recomendável que pacientes diabéticos monitorem seus níveis sanguíneos de glicose mais freqüentemente durante o tratamento com Artrolive.

O uso concomitante de Artrolive com os inibidores da topoisomerase II (etoposídeo, teniposídeo e doxorubicina) deve ser evitado, uma vez que a glicosamina induziu resistência *in vitro* a estes medicamentos em células humanas cancerosas de cólon e de ovário.

O tratamento concomitante de Artrolive com anticoagulantes como o acenocoumarol, dicumarol, heparina e varfarina, pode levar ao aumento das chances de sangramento, devido a alterações nos valores de INR (International Normalized Ratio).

Há relato de um caso na literatura de potencialização do efeito da varfarina, com conseqüente aumento dos valores sanguíneos de INR. Portanto, o uso concomitante de Artrolive com anticoagulantes orais deve levar em conta avaliações rigorosas do INR.

GLICOSAMINA

Interação medicamento-medicamento

Gravidade maior

Efeito da interação: redução da eficácia das substâncias descritas abaixo.

Mecanismo de ação provável: indução das proteínas de stress reguladas pela glicose, resultando na diminuição da expressão da topoisomerase II.

Medicamento: doxorubicina, etoposídeo, teniposídeo.

Gravidade moderada

Efeito da interação: elevação dos níveis séricos do INR e potencialização dos efeitos anticoagulantes.

Mecanismo de ação provável: desconhecido.

Medicamento: varfarina.

Gravidade menor

Efeito da interação: redução da eficácia dos agentes antidiabéticos.

Mecanismo de ação provável: a glicosamina pode diminuir a secreção de insulina por inibição competitiva de glicoquinase nas células beta pancreáticas e/ou alteração de captação da glicose periférica.

Medicamento: acarbose, acetohexamida, clorpropamida, glimeperida, gliburida, glipizida, metformina, miglitol, pioglitazona, repaglinida, rosiglitazona, tolazamida, tolbutamida, troglitazona.

CONDROITINA

Interação medicamento-medicamento

Gravidade moderada

Efeito da interação: elevação nos níveis séricos do INR e potencialização dos efeitos anticoagulantes.

Mecanismo de ação provável: desconhecido.

Medicamento: acenocoumarol, anecrod, anisindiona, antitrombina humana III, bivalirudina, danaparoide, defibrotide, sulfato de dermatano, desirudina, dicumarol, fenindiona, fenprocumona, fondaparinux, heparina, polissulfato de sódico de pentosan, varfarina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

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

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

Artrolive é uma cápsula alongada, com o corpo branco e tampa roxa, contendo pó de coloração creme levemente granuloso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos:

Recomenda-se iniciar a terapêutica com a prescrição de 1 cápsula via oral 3 vezes ao dia. Como os efeitos do medicamento se iniciam em média após a terceira semana de tratamento deve-se ter em mente que a continuidade e a não-interrupção do tratamento são fundamentais para se alcançar os benefícios analgésicos e de mobilidade articular.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

GLICOSAMINA

Efeitos Cardiovasculares

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): Edema periférico e taquicardia foram relatados com a administração do sulfato de glicosamina oral ou intramuscular em pacientes com osteoartrite. A relação causal não foi estabelecida. Foram descritos na literatura alguns casos de hipertensão sistólica reversível em pacientes não previamente hipertensos, na vigência do tratamento com glicosamina e condroitina. Portanto, a pressão arterial deve ser verificada periodicamente durante o tratamento com Artrolive.

Efeitos Dermatológicos

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): Reações cutâneas como eritema e prurido tem sido relatadas como complicações raras do sulfato de glicosamina oral ou intramuscular. Pode ocorrer fotossensibilização em pacientes suscetíveis, portanto pacientes com histórico de fotossensibilidade a outros medicamentos devem evitar se expor à luz solar.

Efeitos Gastrointestinais

Náuseas, dispepsia, vômitos, dor abdominal ou dor epigástrica, constipação, diarreia, azia, anorexia foram raramente descritos durante terapia de osteoartrite com sulfato de glicosamina. **Em um estudo aberto (n=1208), com 1,5 g diários de glicosamina, os eventos adversos mais comuns foram a dor/sensibilidade epigástrica (3.5% dos pacientes), azia (2.7%), diarreia (2.5%), e náusea (1%).**

Efeitos Neurológicos

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): Sonolência, cefaleia e insônia foram relatadas.

Endócrino-metabólico: A glicosamina quando empregada em pacientes portadores de *Diabetes mellitus*, não mostraram alterações no metabolismo da glicose. Os resultados deste estudo não podem ser extrapolados para pacientes com *Diabetes mellitus* descompensado ou não-controlado, sendo necessário cuidado adicional aos pacientes que fazem uso de medicação para tratamento do diabetes, pois há risco de interação medicamentosa. É recomendável que pacientes diabéticos monitorem seus níveis sanguíneos de glicose mais frequentemente durante o tratamento com Artrolive.

CONDROITINA

Administração oral de sulfato de condroitina (até 10 g diários) por períodos de até 6 anos não foram associados a eventos adversos clínicos nem laboratoriais.

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>.

10. SUPERDOSE

Não estão descritos casos de intoxicação aguda com agentes condroprotetores sendo que alterações fisiológicas decorrentes de tal situação devem ser essencialmente tratadas com medidas sintomáticas e de suporte. Não há quadro clínico típico resultante de superdosagem com glicosamina ou condroitina. As medidas terapêuticas a serem tomadas em casos de superdosagem são: tratamento sintomático e de suporte os quais devem ser administrados em caso de complicações, tais como: hipotensão, insuficiência renal, convulsões, irritação gastrointestinal e depressão respiratória.

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

II- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0286

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Via Dutra, km 222,2

Guarulhos – SP

CNPJ 60.659.463/0001-91

Indústria Brasileira

<logo CAC>

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

<símbolo da reciclagem de papel>

ARTROLIVE

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
granulado

1,5g sulfato de glicosamina

1,2g sulfato de condroitina

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAUDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

ARTROLIVE

sulfato de glicosamina

sulfato de condroitina

APRESENTAÇÕES

Granulado: embalagens contendo 15 ou 30 envelopes

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada envelope de 4 g de Artrolive contém:

sulfato de glicosamina1500 mg

sulfato de condroitina1200 mg

Excipientes: ácido cítrico, aroma de laranja, álcool etílico, macrogol, manitol, povidona e sucralose.

I- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Artrolive é indicado para osteoartrite, osteoartrose ou artrose em todas as suas manifestações.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia do Sulfato de Condroitina

Conte e col. administraram sulfato de condroitina oral a voluntários em doses individuais de 0,8g uma vez ao dia ou em doses de 0,4g duas vezes ao dia: ambos esquemas posológicos aumentaram a concentração plasmática de moléculas exógenas associadas com sulfato de condroitina.

Morreale e col. realizaram um estudo clínico randomizado, duplo cego, *double dummy*, com 146 pacientes com osteoartrite de joelho divididos em dois grupos. O objetivo deste estudo era avaliar a eficácia do sulfato de condroitina em comparação com uma droga anti-inflamatória não esteroidal (AINE), diclofenaco sódico, a médio e longo prazo. Durante o primeiro mês, os pacientes do grupo AINEs foram tratados com comprimidos de diclofenaco sódico 50 mg 3 x ao dia e sachês de placebo de sulfato de condroitina, 3 x ao dia. Do mês 2 para o mês 3, os pacientes receberam apenas sachês de placebo. No grupo do sulfato de condroitina, os pacientes foram tratados com comprimidos de placebo, 3 x ao dia e sachês de sulfato de condroitina 400 mg 3 x ao dia, durante o primeiro mês; do mês 2 ao mês 3, esses pacientes receberam apenas sachês de sulfato de condroitina. Os dois grupos foram tratados com sachês de placebo 400 mg 3 x por dia do mês 4 ao mês 6. A eficácia clínica foi avaliada através de parâmetros como índice de Lequesne, dor espontânea utilizando-se a escala visual analógica de Huskisson, dor sob carga usando a escala ordinal de 4 pontos, e o consumo de paracetamol.

Os pacientes tratados com AINEs demonstraram uma pronta e completa redução dos sintomas, os quais, no entanto, reapareceram após o final do tratamento. No grupo do sulfato de condroitina, a resposta terapêutica apareceu mais tardiamente, porém durou por até 3 meses após o tratamento.

Conclui-se, assim, que o sulfato de condroitina parece ter uma melhora lenta e gradual na atividade clínica da osteoartrite; sendo que este benefício dura por um longo período após o final do tratamento.

Uma metanálise de estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo para avaliar a eficácia da condroitina na osteoartrite de joelho demonstrou um efeito significativo do sulfato de condroitina na redução da taxa de declínio do espaço articular mínimo (0.07 mm/ano, tamanho de efeito padronizado de 0.26, $p < 0.0001$).

Eficácia do Sulfato de Glicosamina

Giordano e col. conduziram um estudo para avaliar a eficácia e a tolerabilidade da terapêutica do sulfato de glicosamina em pacientes com gonoartrose.

O estudo foi realizado por um período de 12 meses, nos quais foram avaliados os sinais e sintomas da doença, assim como a dosagem de piridocolina urinária. Esse estudo clínico demonstrou que o sulfato de glicosamina tem uma atividade condroprotetora, que foi significativa após os primeiros três meses de terapia. Além disso, esse estudo demonstrou que os eventos adversos devido ao sulfato de glicosamina foram de leve a moderado e não necessitaram descontinuação da medicação.

Pujalic e col. testaram a eficácia e a tolerabilidade do sulfato de glicosamina contra placebo em um estudo prospectivo, duplo cego, que incluiu 24 pacientes com osteoartrite. Duas cápsulas de 250mg de sulfato de glicosamina ou placebo foram administrados 3 vezes ao dia por um período de 6 a 8 semanas. Os parâmetros de eficácia avaliados foram a dor, hipersensibilidade articular e a restrição à movimentação. Observou-se um alívio significativo e precoce dos sintomas no grupo da

glicosamina em relação ao grupo placebo, e uma proporção maior e significativa do grupo tratado com glicosamina experimentou uma redução ou desaparecimento dos sintomas no decorrer do estudo.

Estas conclusões foram confirmadas através da avaliação global do médico, cujo resultado foi classificado como “excelente” em todos os 10 pacientes recebendo a droga ativa. Em 6 dos 10 casos no grupo do placebo a classificação foi “razoável” e em 4 analisada como “ruim”. O tratamento foi extremamente bem tolerado, não havendo relato de eventos adversos no grupo glicosamina. Na conclusão, os autores afirmam que o sulfato de glicosamina pode ser considerado um tratamento de primeira escolha para pacientes com osteoartrite.

Reginster e col. realizaram um estudo randomizado, duplo cego, placebo controlado, com 212 pacientes portadores de osteoartrite de joelho, os quais tomaram 1500 mg de sulfato de glicosamina oral ou placebo uma vez ao dia por 3 anos. Os 106 pacientes no grupo placebo tiveram um estreitamento progressivo do espaço articular, com uma perda média do espaço articular após 3 anos de -0,31 mm (IC 95% - 0,48 a - 0,13). Não houve uma perda significativa do espaço articular nos 106 pacientes do grupo tratado com sulfato de glicosamina: - 0,06 mm (IC 95%, -0,22 a 0,09). Resultados similares foram encontrados com o estreitamento do espaço articular mínimo. Após avaliação pelo escore de WOMAC, aferiu-se que os sintomas pioraram ligeiramente nos pacientes do grupo placebo em comparação com a melhora observada após o tratamento com o sulfato de glicosamina. Não ocorreram diferenças na segurança ou motivos para retirada precoce da medicação, tanto nos grupos de tratamento quanto no grupo placebo.

Uma revisão sistemática analisou estudos duplo-cegos, randomizados, controlados e com duração mínima de um ano com relação ao efeito a longo prazo do sulfato de glicosamina na osteoartrite de joelho. A glicosamina foi mais efetiva que o placebo em retardar a progressão estrutural na OA de joelho. O risco da progressão da doença foi reduzido em 54% (rr = 0,46 ; 95% IC: 0,28-0,73; p=0,0011). Outro detalhe observado foi a redução no quadro de dores de forma significativa (ES 0,41; 95 % IC: 0,21 – 0,60, p<0,0001) como também uma melhora da função física (ES 0,46; 95 % IC: 0,27-0,66, p<0,0001). Portanto, os autores sugerem que o uso de sulfato de glicosamina pode ser seguro e efetivo em retardar a progressão da osteoartrite de joelho e melhorar os sintomas.

Associação de Condroitina + Glicosamina

Um estudo realizado na Faculdade de Medicina da USP em modelo animal de osteoartrite demonstrou uma prevenção significativa na ocorrência de alterações histológicas da cartilagem no grupo que recebeu sulfato de glicosamina e sulfato de condroitina. As alterações bioquímicas que ocorreram em paralelo ao dano histológico foram prevenidas com a administração de condroitina e glicosamina.

Uma pesquisa analisou a ação da glicosamina e condroitina isoladas e dadas em conjunto, sobre o osso subcondral humano. A condroitina demonstrou um efeito direto ao limitar a produção de OPG (osteoprotegerina) e RANKL (ligante do receptor do ativador do fator nuclear Kappa B), dois dos fatores mais importantes envolvidos no processo de remodelação. A glicosamina reduziu significativamente a atividade de reabsorção óssea. A combinação de condroitina e glicosamina resultou em uma acentuada redução na atividade de reabsorção óssea.

Em um estudo duplo cego, placebo controlado, 100 pacientes com osteoartrite de joelho foram randomizados para receber uma combinação oral de sulfato de condroitina e sulfato de glicosamina ou placebo durante um ano. Ao final do estudo, a média da largura do espaço articular mínimo no grupo placebo, foi de 3,52 mm e no grupo de tratamento ativo foi de 3,62 mm. A diferença na largura do espaço articular entre os dois grupos foi estatisticamente significativa ($P \leq 0,01$).

Antes do início do tratamento tanto o grupo placebo quanto o grupo ativo apresentaram escore do índice de Lesquene comparáveis (placebo = 4,9 e grupo ativo = 4,6). Ao final de um ano, no grupo placebo o escore médio do índice de Lesquene aumentou de 4,9 para 11,48 e no grupo ativo o escore médio do índice de Lesquene diminuiu de 4,6 para 3,7. A diferença no escore médio do índice de Lesquene entre os dois grupos no final de um ano foi considerada estatisticamente significativa ($P \leq 0,01$).

No grupo placebo, o aumento progressivo no escore do índice de Lesquene depois de um ano foi considerado estatisticamente significativo ($P \leq 0,01$). No grupo ativo a diminuição no índice de Lesquene no final de um ano foi considerada significativa ($P \leq 0,01$).

A análise estratificada do estudo GAIT (Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial), realizado em 1583 portadores de osteoartrite nos EUA e patrocinado pelo NIH (Instituto Nacional de Saúde) revelou que na parcela de pacientes com dor moderada a grave, a combinação de glicosamina e condroitina proporcionou um alívio estatisticamente significativo na dor, em comparação com o placebo (79.2% tiveram uma redução de 20% (ou mais) na dor versus 54.3% com o placebo; $p = 0.002$).

Alekseeva e col. realizaram um estudo randomizado que incluiu 90 mulheres com idade entre 40–75 anos portadoras de osteoartrite de joelho. As participantes foram divididas em 2 grupos: o grupo ARTRA (500mg de cloridrato de glicosamina e 500mg de sulfato de condroitina) com 45 pacientes que ingeriram 1 comprimido de ARTRA 2 X ao dia no primeiro mês e depois 1 comprimido uma vez ao dia nos próximos 5 meses e diclofenaco de sódio 50mg 2 X ao dia com gradual redução da dosagem conforme a redução da dor; o grupo controle recebeu diclofenaco sódico 2 X ao dia durante 6 meses. O grupo ARTRA apresentou uma redução significativa no índice de WOMAC no 4º e 6º mês de estudo ($p < 0,03$). Após 3 meses de tratamento o grupo ARTRA apresentou uma contínua redução do índice funcional e da intensidade da dor, enquanto no grupo controle houve uma elevação da dor e piora da habilidade funcional articular. A análise do VAS (escala visual analógica) revelou um alívio maior na dor após 4 meses de tratamento no grupo ARTRA ($p = 0.008$). Enquanto estiveram em uso de ARTRA, os pacientes reduziram a necessidade de ingerir o diclofenaco para a dor. A tolerabilidade do ARTRA foi muito boa. Nenhum dos sujeitos do grupo ARTRA descontinuaram a terapia em virtude de eventos adversos. No grupo controle, 14 pacientes descontinuaram o uso de diclofenaco em decorrência de eventos adversos.

Conte A, Volpi N, Palmieri L, Bahous I, Ronca G. Biochemical and pharmacokinetic aspects of oral treatment with chondroitin sulfate. *Arzneimittelforschung* 45(8):918-25, 1995.

Morreale P, Manopulo R, Galati M, Boccanera L, Saponati G, Bocchi L. Comparison of the Antiinflammatory Efficacy of Chondroitin Sulfate and Diclofenac Sodium in Patients with Knee Osteoarthritis. *J Rheumatol* 23(8): 1385-91, 1996.

Hochberg MC, Zhan M, Langenberg P. The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate. *Curr Med Res Opin.* 24(11):3029-35, 2008

Giordano N, Nardi P, Senesi M, Palumbo F, Battisti E, Gonnelli S, Franci B, Campagna MS, Gennari C. The efficacy and safety of glucosamine sulfate in the treatment of gonarthrosis. *Clin Ter* 147(3): 99-105, 1996.

- Pujalte JM, Llavore EP, Ylescupidéz FR.. Double-blind clinical evaluation of oral glucosamine sulphate in the basic treatment of osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 7(2): 110-114, 1980.
- Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, Giacovelli G, Henrotin Y, Dacre JE, Gossett C.. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 357(9252): 251-256, 2001.
- Poolsup N, Suthisang C, Channark P, Kittikulsuth W. Glucosamine long-term treatment and the progression of knee osteoarthritis: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Pharmacother*. 39(6):1080-7, 2005.
- Silva FS Jr, Yoshinari NH, Castro RR, Girão VC, Pompeu MM, Feitosa JP, Rocha FA. Combined glucosamine and chondroitin sulfate provides functional and structural benefit in the anterior cruciate ligament transection model. *Clin Rheumatol*. 28(2):109-17, 2009.
- Tat SK, Pelletier JP, Vergès J, Lajeunesse D, Montell E, Fahmi H, Lavigne M, Martel-Pelletier J. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arthritis Res Ther*. 9(6):R117, 2007.
- Rai J, Pal SK, Gul A, Singh H. Efficacy of chondroitin sulphate and glucosamine sulphate in the progression of symptomatic knee osteoarthritis: A randomized, placebo-controlled, double blind study. *Bull PGI*, 2004; 38:18-22.
- National Center for Complimentary and Alternative Medicine. The NIH Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT). *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 22(1):39-43, 2008.
- Alekseeva LI, Chichasova NV, Benevolenskaia LI, Nasonov EL, Mendel' OI. Combined medication ARTRA in the treatment of osteoarthritis. *Ter Arkh*. 77(11):69-75, 2005.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Artrolive é bem absorvido pelo trato gastrointestinal após administração oral.

A concentração plasmática demonstra uma proporção linear com a dose administrada. Após administração por via oral, a curva de concentração equivale a cerca da metade da obtida com a mesma dose por via intramuscular, devido à metabolização de cerca de 50% da dose, na sua primeira passagem pelo fígado.

Por volta de 99,7% da substância ativa liga-se às proteínas plasmáticas.

O restante é eliminado pela bile, nas fezes. Cerca de 1% é excretado pela urina *in natura*.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Artrolive é contraindicado durante a lactação e em pacientes que apresentem hipersensibilidade a quaisquer dos componentes de sua fórmula.

Categoria de risco na gravidez: C.

Não foram realizados estudos em mulheres grávidas.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

São necessários o diagnóstico preciso e o acompanhamento cuidadoso de pacientes com sintomas indicativos de afecção gastrointestinal, história pregressa de úlcera gástrica ou intestinal, diabetes mellitus, ou a constatação de distúrbios do sistema hematopoiético ou da coagulação sanguínea assim como portadores de insuficiência das funções renal, hepática ou cardíaca. Se ocorrer eventualmente ulceração péptica ou sangramento gastrointestinal em pacientes sob tratamento, a medicação deverá ser suspensa imediatamente.

Devido à inexistência de informações toxicológicas durante o período gestacional, ARTROLIVE não está indicado para ser utilizado durante a gravidez. Não existem informações sobre a passagem do medicamento para o leite materno sendo desaconselhado seu uso nessas condições e as lactantes sob tratamento não devem amamentar.

Pode ocorrer fotossensibilização em pacientes suscetíveis, portanto pacientes com histórico de fotossensibilidade a outros medicamentos devem evitar se expor à luz solar.

Foram descritos na literatura, alguns casos de hipertensão sistólica reversível, em pacientes não previamente hipertensos, na vigência do tratamento com glicosamina e condroitina. Portanto, a pressão arterial deve ser verificada periodicamente durante o tratamento com ARTROLIVE.

Foram relatados poucos casos de proteinúria leve e aumento da creatino-fosfoquinase (CPK) durante tratamento com glicosamina e condroitina, que voltaram aos níveis normais após interrupção do tratamento.

Categoria de risco na gravidez: C.

Não foram realizados estudos em mulheres grávidas.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O tratamento concomitante com anti-inflamatórios não-esteroidais pode incorrer no agravamento de reações adversas do sistema gastrointestinal, sendo recomendado um acompanhamento médico mais rigoroso nesses casos. Alguns autores da literatura médica descrevem que o uso de glicosamina e condroitina

pode incorrer em um aumento da resistência à insulina, porém, esses estudos foram realizados com doses muito superiores às indicadas na terapêutica clínica normal e sua validade ainda é discutida por vários outros autores.

Estudos recentes demonstraram que a associação condroitina e glicosamina, quando empregada em pacientes portadores de *diabetes mellitus* tipo II, não levou a alterações no metabolismo da glicose. Os resultados destes estudos não podem ser extrapolados para pacientes com *diabetes mellitus* descompensado ou não-controlado. É recomendável que pacientes diabéticos monitorem seus níveis sanguíneos de glicose mais frequentemente durante o tratamento com Artrolive.

O uso concomitante de Artrolive com os inibidores da topoisomerase II (etoposídeo, teniposídeo e doxorubicina) deve ser evitado, uma vez que a glicosamina induziu resistência *in vitro* a estes medicamentos em células humanas cancerosas de cólon e de ovário.

O tratamento concomitante de Artrolive com anticoagulantes como o acenocumarol, dicumarol, heparina e varfarina, pode levar ao aumento das chances de sangramento, devido a alterações nos valores de INR (International Normalized Ratio).

Há relato de um caso na literatura de potencialização do efeito da varfarina, com conseqüente aumento dos valores sanguíneos de INR. Portanto, o uso concomitante de Artrolive com anticoagulantes orais deve levar em conta avaliações rigorosas do INR.

GLICOSAMINA

Interação medicamento-medicamento

Gravidade maior

Efeito da interação: redução da eficácia das substâncias descritas abaixo.

Mecanismo de ação provável: indução das proteínas de stress reguladas pela glicose, resultando na diminuição da expressão da topoisomerase II.

Medicamento: doxorubicina, etoposídeo, teniposídeo.

Gravidade moderada

Efeito da interação: elevação dos níveis séricos do INR e potencialização dos efeitos anticoagulantes.

Mecanismo de ação provável: desconhecido.

Medicamento: varfarina.

Gravidade menor

Efeito da interação: redução da eficácia dos agentes antidiabéticos.

Mecanismo de ação provável: a glicosamina pode diminuir a secreção de insulina por inibição competitiva de glicoquinase nas células beta pancreáticas e/ou alteração de captação da glicose periférica.

Medicamento: acarbose, acetohexamida, clorpropamida, glimepirida, gliburida, glipizida, metformina, miglitol, pioglitazona, repaglinida, rosiglitazona, tolazamida, tolbutamida, troglitazona.

CONDROITINA

Interação medicamento-medicamento

Gravidade moderada

Efeito da interação: elevação nos níveis séricos do INR e potencialização dos efeitos anticoagulantes.

Mecanismo de ação provável: desconhecido.

Medicamento: acenocumarol, ancrod, anisindiona, antitrombina humana III, bivalirudina, danaparoide, defibrotide, sulfato de dermatano, desirudina, dicumarol, fenindiona, fenprocumona, fondaparinux, heparina, polissulfato de sódio de pentosan, varfarina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

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

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

Artrolive granulado é um pó amarelado com pontos amarelo escuros.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos:

Recomenda-se iniciar a terapêutica com a prescrição de 1 envelope por dia, dissolvido em aproximadamente 250 ml de água em temperatura ambiente, aguardando entre 2 a 5 minutos e só então mexer com o auxílio de uma colher. Como os efeitos do medicamento se iniciam em média após a terceira semana de tratamento deve-se ter em mente que a continuidade e a não-interrupção do tratamento são fundamentais para se alcançar os benefícios analgésicos e de mobilidade articular.

9. REAÇÕES ADVERSAS

GLICOSAMINA

Efeitos Cardiovasculares

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): Edema periférico e taquicardia foram relatados com a administração do sulfato de glicosamina oral ou intramuscular em pacientes com osteoartrite. A relação causal não foi estabelecida. Foram descritos na literatura alguns casos de hipertensão sistólica reversível em pacientes não previamente hipertensos, na vigência do tratamento com glicosamina e condroitina. Portanto, a pressão arterial deve ser verificada periodicamente durante o tratamento com Artrolive.

Efeitos Dermatológicos

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): Reações cutâneas como eritema e prurido tem sido relatadas como complicações raras do sulfato de glicosamina oral ou intramuscular. Pode ocorrer fotossensibilização em pacientes suscetíveis, portanto pacientes com histórico de fotossensibilidade a outros medicamentos devem evitar se expor à luz solar.

Efeitos Gastrointestinais

Náuseas, dispepsia, vômitos, dor abdominal ou dor epigástrica, constipação, diarreia, azia, anorexia foram raramente descritos durante terapia de osteoartrite com sulfato de glicosamina. **Em um estudo aberto (n=1208), com 1,5 g diários de glicosamina, os eventos adversos mais comuns foram a dor/sensibilidade epigástrica (3.5% dos pacientes), azia (2.7%), diarreia (2.5%), e náusea (1%).**

Efeitos Neurológicos

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): Sonolência, cefaleia e insônia foram relatadas.

Endócrino-metabólico: A glicosamina quando empregada em pacientes portadores de *Diabetes mellitus*, não mostrou alterações no metabolismo da glicose. Os resultados deste estudo não podem ser extrapolados para pacientes com *Diabetes mellitus* descompensado ou não-controlado, sendo necessário cuidado adicional aos pacientes que fazem uso de medicação para tratamento do diabetes, pois, há risco de interação medicamentosa. É recomendável que pacientes diabéticos monitorem seus níveis sanguíneos de glicose mais freqüentemente durante o tratamento com Artrolive.

CONDROITINA

Administração oral de sulfato de condroitina (até 10 g diários) por períodos de até 6 anos não foram associados a eventos adversos clínicos nem laboratoriais.

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>.

10. SUPERDOSE

Não estão descritos casos de intoxicação aguda com agentes condroprotetores sendo que alterações fisiológicas decorrentes de tal situação devem ser essencialmente tratadas com medidas sintomáticas e de suporte. Não há quadro clínico típico resultante de superdosagem com glicosamina ou condroitina. As medidas terapêuticas a serem tomadas em casos de superdosagem são: tratamento sintomático e de suporte os quais devem ser administrados em caso de complicações, tais como: hipotensão, insuficiência renal, convulsões, irritação gastrointestinal e depressão respiratória.

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

II- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0286

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Via Dutra, km 222,2

Guarulhos – SP

CNPJ 60.659.463/0001-91

Indústria Brasileira

<logo CAC>

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

<símbolo da reciclagem de papel>

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/05/2013	0375577/13-1	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO- Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/05/2013	0375577/13-1	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO- Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/05/2013	ADEQUAÇÃO DO TEXTO DE BULA DE ACORDO COM A RDC 47/2009	VP e VPS	. 500 MG + 400 MG CAP GEL CT FR PLAS OPC X 30 . 500 MG + 400 MG CAP GEL CT FR PLAS OPC X 90 . 500 MG + 400 MG CAP GEL CT FR PLAS OPC X 15 . 500 MG + 400 MG CAP GEL CT BL AL PLAS INC X 15 . 500 MG + 400 MG CAP GEL CT BL AL PLAS INC X 30 . 500 MG + 400 MG CAP GEL CT BL AL PLAS INC X 90 . 500 MG + 400 MG CAP GEL CT FR PLAS OPC X 10 . 1, 5 G + 1,2 G GRAN CT 7 ENV AL LAM X 4 G . 1, 5 G + 1,2 G GRAN CT 15 ENV AL LAM X 4 G . 1, 5 G + 1,2 G GRAN CT 30 ENV AL LAM X 4 G . 1, 5 G + 1,2 G GRAN CT 60 ENV AL LAM X 4 G . 1, 5 G + 1,2 G GRAN CT 90 ENV AL LAM X 4 G
30/04/2015		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2015		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2015	<u>Para Artrolive granulado:</u> Alteração no item COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? / POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP e VPS	. 500 MG + 400 MG CAP GEL CT FR PLAS OPC X 30 . 500 MG + 400 MG CAP GEL CT FR PLAS OPC X 90 . 500 MG + 400 MG CAP GEL CT FR PLAS OPC X 15 . 500 MG + 400 MG CAP

									GEL CT BL AL PLAS INC X 15 . 500 MG + 400 MG CAP GEL CT BL AL PLAS INC X 30 . 500 MG + 400 MG CAP GEL CT BL AL PLAS INC X 90 . 500 MG + 400 MG CAP GEL CT FR PLAS OPC X 10
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---