RAHIME®

Comprimido revestido
8 mg
Apsen Farmacêutica S.A.

RAHIME®

ramelteona

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido de 8 mg. Caixa contendo 5 ou 30 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido contém:
ramelteona..... 8 mg
excipientes q.s.p..... 1 comprimido
Excipientes: lactose monoidratada, amido, hiprolose, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol e dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento da insônia caracterizada por dificuldade em iniciar o sono.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Insônia Crônica

Três estudos randomizados, duplo-cegos em indivíduos com insônia crônica empregando polissonografia (PSG) proporcionaram apoio objetivo da eficácia de ramelteona na iniciação do sono. Observe que os resultados subjetivos que mediram a eficácia foram inconsistentes entre os estudos.

Um estudo incluiu adultos mais jovens (com idade entre 18 e 64 anos, inclusive) com insônia crônica e empregou um desenho paralelo onde os indivíduos receberam uma dose única, à noite, de ramelteona (8 mg ou 16 mg) ou de placebo por 35 dias. A polissonografia foi realizada nas primeiras duas noites em cada uma das Semanas 1, 3 e 5 de tratamento. A ramelteona reduziu a latência média para sono persistente em cada um dos pontos de tempo, quando comparado ao placebo. A dose de 16 mg não conferiu nenhum benefício adicional para o início do sono.

O segundo estudo empregando polissonografia foi um estudo cruzado de três períodos realizado em indivíduos com idade de 65 anos ou mais, com histórico de insônia crônica. Os indivíduos receberam ramelteona (4 mg ou 8 mg) ou placebo e foram submetidos à avaliação por polissonografia no laboratório de sono, por duas noites consecutivas, em cada um dos três períodos de estudo. Ambas as doses de ramelteona reduziram a latência para sono persistente comparado ao placebo.

O terceiro estudo avaliou a eficácia e a segurança a longo prazo em adultos com insônia crônica. Os indivíduos receberam uma dose única, à noite, de 8 mg de ramelteona ou placebo por 6 meses. Foi realizada polissonografia nas duas primeiras noites da Semana 1 e dos Meses 1, 3, 5 e 6. A ramelteona reduziu a latência do sono em cada ponto de tempo quando comparado ao placebo. Neste estudo, quando os resultados da polissonografia das noites 1 e 2 do Mês 7 foram comparados com os resultados das noites 22 e 23 do Mês 6, houve um aumento estatisticamente significante de 33% (9,5 minutos) na latência para sono persistente no grupo ramelteona. Não houve aumento na latência para sono persistente no grupo placebo, quando os mesmos períodos de tempo foram comparados.

Um estudo randomizado, duplo-cego, de grupo paralelo foi conduzido em pacientes ambulatoriais com idade de 65 anos ou mais, com insônia crônica e empregou medidas subjetivas de eficácia (diários de sono). Os indivíduos receberam ramelteona (4 mg ou 8 mg) ou placebo por 35 noites. A ramelteona reduziu a latência do sono relatada pelo paciente em relação ao placebo. Entretanto, um estudo de desenho similar realizado em adultos mais jovens (com idade entre 18-64 anos), utilizando 8 mg e 16 mg de ramelteona, não replicou este achado de latência reduzida do sono relatada pelo paciente comparado ao placebo.

Apesar da dose de 16 mg ter sido avaliada como um potencial tratamento para adultos, ela não conferiu qualquer benefício adicional para o início do sono e foi associada a incidência maior de fadiga, cefaleia e sonolência no dia seguinte.

Na maioria dos estudos de eficácia, os pacientes com histórico de transtorno psiquiátrico durante os 12 meses anteriores (incluindo ansiedade e depressão) foram excluídos.

Referências:

Mayer G, Wang-Weigand S, Roth-Schechter B, Lehmann R, Staner C, Partinen M, Efficacy and safety of 6-month nightly ramelteon administration in adults with chronic primary insomnia. Sleep 2009;32(3):351-360.

Zammit G, Erman M, Wang-Weigand S, Sainati S, Zhang J, Roth T, Evaluation of the efficacy and safety of ramelteon in subjects with chronic insomnia. J Clin Sleep Med 2007;3(5):495-504.

Roth T, Seiden D, Wang-Weigand S, Zhang J, A 2-night, 3-period, crossover study of ramelteon's efficacy and safety in older adults with chronic insomnia. Curr Med Res Opin 2007;23(5):1005-1014.

Roth T, Seiden D, Sainati S, Wang-Weigand S, Zhang J, Zee PC, Effects of ramelteon on patient-reported sleep latency in older adults with chronic insomnia. Sleep Med 2006;7(4):312-318.

A Phase III, double-blind, placebo-controlled, outpatient, safety and efficacy study of TAK-375 in adults with chronic insomnia. Takeda Pharmaceuticals North America, Inc. Report No. 01 02 TL 375-020, 28 April 2004.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACODINÂMICA

Mecanismo de Ação

A ramelteona é um agonista do receptor de melatonina com alta afinidade para ambos os receptores de melatonina MT_1 e MT_2 e baixa afinidade para o receptor MT_3. A ramelteona demonstra atividade agonista total *in vitro* em células que expressam os receptores MT_1 ou MT_2 humanos. As afinidades para os receptores de melatonina MT_1 e MT_2 humanos (valor de Ki) são 14,0 pmol/L e 112 pmol/L, respectivamente, e os valores da CI_{50} da atividade agonista com a reação de produção de AMPc induzida por forscolina como um índice são 21,2 pmol/L e 53,4 pmol/L, respectivamente.

Acredita-se que a atividade da ramelteona nos receptores MT_1 e MT_2 contribui para as suas propriedades promotoras do sono, já que estes receptores, ativados pela melatonina endógena, estão envolvidos na manutenção do ritmo circadiano subjacente ao ciclo normal de sono-vigília.

A ramelteona não tem afinidade apreciável para o complexo receptor GABA ou para os receptores que se ligam aos neuropeptídeos, citocinas, serotonina, dopamina, noradrenalina, acetilcolina e opiáceos. A ramelteona também não interfere com a atividade de uma série de enzimas selecionadas em um painel padrão.

O principal metabólito da ramelteona, M-II, é ativo e tem cerca de um décimo e um quinto da afinidade de ligação da molécula original para os receptores humanos MT_1 e MT_2, respectivamente, e é 17 a 25 vezes menos potente do que a ramelteona em testes funcionais *in vitro*. Embora a potência do M-II nos receptores MT_1 e MT_2 seja menor do que a do fármaco precursor, o M-II circula em concentrações mais elevadas do que o fármaco precursor produzindo exposição sistêmica média 20 a 100 vezes maior, quando comparado à ramelteona. O M-II tem fraca afinidade para o receptor de serotonina $5\text{-}HT_{2B}$, mas nenhuma afinidade apreciável para outros receptores ou enzimas. Semelhante à ramelteona, o M-II não interfere com a atividade de uma série de enzimas endógenas.

Todos os outros metabólitos conhecidos de ramelteona são inativos.

Efeito no Intervalo QT corrigido (QTc)

Um estudo randomizado, simples-cego, de 4 sequências, 4 períodos, cruzado, controlado por ativo e placebo, em homens e mulheres sadios, avaliou o efeito de doses múltiplas de 32 e 64 mg de ramelteona sobre os intervalos QT corrigidos. As medições do ECG foram obtidas em 56 indivíduos, com idades entre 25 e 63 anos, nos tempos correspondentes às concentrações plasmáticas detectáveis e máximas de ramelteona e M-II. As exposições a 64 mg de ramelteona foram iguais ao dobro daquelas de 32 mg de ramelteona nos Dias 2 e 5. Os valores da média aritmética da ASC e da $C_{máx}$ de ramelteona, depois da dose de 64 mg uma vez ao dia, por 5 dias, foram 4,9 e 7,2 vezes maiores, respectivamente, do que os valores da $C_{máx}$ e da ASC de ramelteona observados em um estudo Fase I, de dose múltipla ascendente onde os indivíduos receberam 64 mg de ramelteona, uma vez ao dia, durante 7 dias. Não foi observada correlação aparente entre QTcF e os dados de concentração sérica de ramelteona ou M-II.

Doses de rameltona de 32 e 64 mg (doses supraterapêuticas) por 6 dias não prolongaram a repolarização cardíaca.

FARMACOCINÉTICA

• Absorção

A ramelteona é absorvida rapidamente, com mediana de concentrações máximas que ocorrem em aproximadamente 0,75 hora (intervalo de 0,5 a 1,5 hora), após administração oral em jejum. Apesar da absorção total da ramelteona ser de pelo menos 84%, a biodisponibilidade oral absoluta é de apenas 1,8% devido ao extenso metabolismo de primeira passagem.

Os dados de concentração sérica máxima ($C_{máx}$) e da área sob a curva de concentração versus tempos (ASC) mostraram variação inter-sujeitos substancial, consistente com o alto efeito da primeira passagem; o coeficiente de variação para estes valores é aproximadamente 100%.

Efeito de Alimentos

Quando administrada com uma refeição rica em gorduras, a $ASC_{0\text{-}inf}$ para uma dose única de 16 mg da ramelteona foi 31% maior e a $C_{máx}$ foi 22% menor do que quando administrado em jejum. A mediana de $T_{máx}$ foi retardada em aproximadamente 45 minutos quando a ramelteona foi administrada com alimentos. Os efeitos dos alimentos nos valores da ASC foram semelhantes para o M-II.

Em um estudo separado conduzido em indivíduos japoneses, as alterações na concentração sanguínea do

composto inalterado e do principal metabólito M-II, após uma administração oral única de 8 mg de ramelteona em 18 adultos sadios em jejum ou após refeições foram comparadas. Com a administração após as refeições, a $C_{máx}$ do composto inalterado diminuiu 16% em comparação à administração em jejum. Além disso, a $C_{máx}$ do M-II diminuiu em 26% e o $T_{máx}$ foi prolongado por uma hora.

Administração de dose múltipla

Quando 8 mg de ramelteona foram administrados por via oral em 8 adultos sadios, 3 horas após o jantar, uma vez por dia, durante 7 dias, a $C_{máx}$ e a ASC_{0-24} do composto inalterado no Dia 7 aumentou em 31% e 16%, respectivamente, em comparação ao Dia 1, e a $C_{máx}$ e a ASC_{0-24} do M-II no Dia 7 aumentou em 9% e diminuiu em 3%, respectivamente, em comparação ao Dia 1. No entanto, a concentração sanguínea mínima, tanto do composto inalterado quanto do M-II, estava abaixo do limite inferior de quantificação. Os dados apresentados são de um estudo realizado com a população japonesa.

• Distribuição

A ligação proteica *in vitro* do ramelteona é de aproximadamente 82% no soro humano, independente da concentração. A ligação à albumina é responsável pela maior parte da ligação, uma vez que 70% do fármaco estão ligados à albumina sérica humana. Ramelteona não é distribuída seletivamente aos glóbulos vermelhos do sangue.

Após a administração intravenosa, ramelteona tem um volume médio de distribuição de 73,6 L, sugerindo uma distribuição tecidual substancial.

• Metabolismo

O metabolismo de ramelteona consiste principalmente de oxidação para derivados hidroxila e carbonila, com metabolismo secundário produzindo conjugados glicuronídeos. A CYP1A2 é a principal isoenzima envolvida no metabolismo hepático de ramelteona; a subfamília CYP2C e as isoenzimas CYP3A4 também estão envolvidas em menor grau.

A ordem de classificação dos principais metabólitos por prevalência no soro humano é M-II, M-IV, MI e M-III.

Estes metabólitos são formados rapidamente e apresentam um declínio monofásico e eliminação rápida. A exposição sistêmica média geral do M-II é aproximadamente 20 a 100 vezes maior do que a do fármaco precursor.

• Excreção e Eliminação

Após a administração oral de 16 mg de ramelteona marcada radioativamente, 84% da radioatividade total foram excretados na urina como conjugado de ácido glicurônico e aproximadamente 4% nas fezes, o que resulta em recuperação média de 88%. Menos de 0,1% da dose foi excretado na urina e nas fezes, como composto precursor.

A eliminação foi essencialmente concluída em até 96 horas pós-dose.

A administração repetida da ramelteona uma vez ao dia não resulta em acúmulo significante devido à meia-vida de eliminação curta da ramelteona (em média, cerca de 1- 2,6 horas).

A meia-vida do M-II é de 2 a 5 horas e é independente da dose. As concentrações séricas do fármaco precursor e seus metabólitos em seres humanos são iguais ou menores que os limites inferiores de quantificação dentro de 24 horas.

• Populações especiais

Gênero:

Não há diferenças clinicamente significativas relacionadas ao gênero na farmacocinética da ramelteona ou de seus metabólitos.

Insuficiência Hepática:

A exposição à ramelteona aumentou quase quatro vezes em indivíduos com insuficiência hepática leve após 7 dias de tratamento com 16 mg/dia. A exposição foi ainda maior (mais de 10 vezes) em indivíduos com insuficiência hepática moderada. A exposição ao M-II sofreu aumento marginal em indivíduos com insuficiência leve e moderada em relação aos controles sadios pareados. É recomendada cautela quando a ramelteona for administrada a pacientes com insuficiência hepática moderada porque o aumento de exposição ao medicamento foi maior nestes indivíduos. A farmacocinética da ramelteona não foi avaliada em indivíduos com insuficiência hepática grave (Classe C de Child-Pugh).

Insuficiência Renal:

As características farmacocinéticas da ramelteona foram estudadas após a administração de uma dose de 16 mg a indivíduos com insuficiência renal leve, moderada ou grave, com base na depuração da creatinina pré-dose (53 a 95, 35 a 49 ou 15 a 30 mL/min/1,73 m2, respectivamente), e em indivíduos que necessitavam de hemodiálise crônica. Uma grande variabilidade interindivídual foi observada nos parâmetros de exposição à ramelteona. No entanto, não foi observado nenhum efeito na $C_{máx}$ ou na ASC_{0-}

$_t$ do fármaco precursor em qualquer dos grupos de tratamento. A incidência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos. Estes resultados são consistentes com a depuração renal insignificante da ramelteona, que é eliminada principalmente via metabolismo hepático.

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica:

O efeito depressor respiratório da ramelteona foi avaliado em um estudo de desenho cruzado de indivíduos (n=26), com DPOC leve a moderada após a administração de uma dose única de 16 mg ou de placebo e, em um estudo separado (n=25) onde os efeitos da ramelteona sobre os parâmetros respiratórios foram avaliados após a administração de uma dose de 8 mg ou de placebo em um desenho cruzado a pacientes com DPOC moderada a grave, definidos como pacientes que tinham a razão de volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1)/capacidade vital forçada de <70%, e um FEV1 <80% do previsto com <12% de reversibilidade ao albuterol. O tratamento com uma dose única de ramelteona não teve efeitos depressores respiratórios demonstráveis nos indivíduos com DPOC leve a grave, mensurado pela saturação arterial de oxigênio (SaO2).

Não há informações disponíveis sobre os efeitos respiratórios de doses múltiplas de ramelteona em pacientes com DPOC. Os efeitos depressores da respiração em pacientes com DPOC não podem ser definitivamente conhecidos a partir deste estudo.

Apneia do Sono:

Os efeitos da ramelteona foram avaliados após a administração de uma dose de 16 mg ou de placebo, em um desenho cruzado em indivíduos (n=26) com apneia obstrutiva do sono leve a moderada. O tratamento com 16 mg de ramelteona por uma noite não mostrou diferença em comparação ao placebo no Índice de Apneia/Hipopneia (variável primária do resultado), índice de apneia, índice de hipopneia, índice de apneia central, índice de apneia mista e índice de apneia obstrutiva. O tratamento com uma dose única de ramelteona não exacerba a apneia obstrutiva do sono leve a moderada. Não há informações disponíveis sobre os efeitos respiratórios de doses múltiplas de ramelteona em pacientes com apneia do sono. Os efeitos na exacerbação em pacientes com apneia do sono leve a moderada não podem ser conhecidos definitivamente a partir deste estudo.

A ramelteona não foi estudada em indivíduos com apneia do sono obstrutiva grave; o uso de ramelteona não é recomendado em tais pacientes.

Uso Pediátrico:

A segurança e a eficácia de ramelteona em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Idosos:

Em um grupo de 24 indivíduos idosos com idades entre 63 e 79 anos que receberam uma dose única de 16 mg de ramelteona, os valores médios da $C_{máx}$ e da $ASC_{0\text{-}inf}$ foram de 11,6 ng/mL (DP, 13,8) e 18,7 ng•h/mL (DP, 19,4), respectivamente. A meia-vida de eliminação foi de 2,6 horas (DP, 1.1). Em comparação a adultos mais jovens, a exposição total ($ASC_{0\text{-}inf}$) e a $C_{máx}$ de ramelteona foram 97% e 86% maiores, respectivamente, em indivíduos idosos. A $ASC_{0\text{-}inf}$ e a $C_{máx}$ do M-II aumentaram em 30% e 13%, respectivamente, nos indivíduos idosos.

Um total de 654 indivíduos que receberam ramelteona em estudos duplo-cegos, controlado por placebo, tinham pelo menos 65 anos de idade; destes, 199 tinham 75 anos de idade ou mais. Não foram observadas diferenças globais na segurança ou eficácia entre os indivíduos idosos e indivíduos adultos mais jovens.

Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, em indivíduos idosos com insônia (n=33), avaliou o efeito de uma dose única de ramelteona no equilíbrio, mobilidade e funções de memória após o despertar no meio da noite. Não existe nenhuma informação sobre o efeito de doses múltiplas. A posologia noturna de 8 mg de ramelteona não prejudicou o equilíbrio, a mobilidade ou as funções de memória no meio da noite em relação ao placebo. Os efeitos no equilíbrio noturno dos idosos não podem ser definitivamente conhecidos a partir deste estudo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida, incluindo reações anafiláticas e anafilactoides graves a Rahime® (ramelteona) ou a qualquer dos componentes deste medicamento.

Os pacientes não devem tomar este medicamento em conjunto com fluvoxamina (inibidor potente da CYP1A2), pois ocorre aumento da ASC do ramelteona, e ambos não devem ser utilizados em associação.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Função Hepática Comprometida:

Não são necessários ajustes da dose para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Entretanto, é recomendada cautela quando a ramelteona for administrada a pacientes com insuficiência hepática moderada porque o aumento de exposição ao medicamento foi maior nestes indivíduos. Rahime® (ramelteona) não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática grave.

Apneia do Sono:

Rahime® (ramelteona) não foi estudada em pacientes com apneia do sono grave; seu uso não é recomendado para tais pacientes.

Atenção:

Contém o corante dióxido de titânio.

Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g / comprimido.

Outras informações importantes de experiências pós-comercialização ou consideração da mesma classe de medicamento

Reações Anafiláticas e Anafilactóides Graves

Casos raros de angioedema envolvendo a língua, glote ou laringe foram relatados em pacientes após tomar a primeira dose ou doses subsequentes de ramelteona. Alguns pacientes apresentaram sintomas adicionais, tais como dispneia, edema de glote, ou náusea e vômito que sugerem anafilaxia. Alguns pacientes necessitaram de tratamento médico no pronto-socorro. Se o angioedema envolver a língua, glote ou laringe pode ocorrer obstrução das vias aéreas e ser fatal.

Necessidade de Avaliação para Diagnósticos de Comorbidades

Uma vez que os distúrbios do sono podem ser a manifestação de uma doença física e/ou psiquiátrica, o tratamento sintomático da insônia deve ser iniciado somente após uma avaliação cuidadosa do paciente. O fracasso em diminuir a intensidade da insônia após 7 a 10 dias de tratamento pode indicar a presença de uma doença psiquiátrica primária e/ou médica que deve ser avaliada. O agravamento da insônia ou o surgimento de novas alterações cognitivas ou comportamentais pode ser o resultado de um distúrbio psiquiátrico ou físico subjacente desconhecido e requer uma avaliação mais profunda do paciente. Exacerbação da insônia e aparecimento de alterações cognitivas e comportamentais foram observados com ramelteona durante o programa de desenvolvimento clínico.

Raciocínio Anormal e Alterações Comportamentais

Uma variedade de alterações cognitivas e comportamentais foi relatada em associação ao uso de hipnóticos.

Agravamento da depressão (incluindo ideação suicida e suicídios) foi reportado em associação ao uso de hipnóticos principalmente em pacientes com depressão.

Alucinações, bem como alterações comportamentais, tais como comportamento bizarro, agitação e mania foram relatados com o uso de ramelteona. Amnésia, ansiedade e outros sintomas neuropsiquiátricos também podem ocorrer de forma imprevisível.

Comportamentos complexos como "dirigir enquanto dorme" (i.e., dirigir sem estar totalmente acordado após a ingestão de um hipnótico) e outros comportamentos complexos (por exemplo, preparar e comer alimentos, fazer ligações telefônicas ou ter relações sexuais), com amnésia em relação ao evento, foram relatados em associação ao uso de hipnóticos. O uso de álcool e de outros depressores do SNC pode aumentar o risco de tais comportamentos. Estes eventos podem ocorrer tanto em pessoas que nunca usaram hipnóticos quanto naquelas que já usaram hipnóticos. Comportamentos complexos foram relatados com o uso de ramelteona nos EUA. A descontinuação de ramelteona deve ser fortemente considerada em pacientes que relatam algum comportamento complexo do sono.

Efeitos Reprodutivos - Uso em Adolescentes e Crianças

A ramelteona foi associada com efeito nos hormônios reprodutivos em adultos, por exemplo, diminuição dos níveis de testosterona e aumento dos níveis de prolactina. O efeito que o uso crônico diário ou intermitente de ramelteona pode ter sobre o eixo reprodutivo em seres humanos em desenvolvimento não é conhecido.

A ramelteona não foi estudada em adolescentes e crianças.

Uso Durante a Gravidez e a Amamentação

Gravidez

Em estudos em animais, ramelteona produziu evidência de toxicidade para o desenvolvimento, incluindo efeitos teratogênicos em ratos com doses muito maiores do que a dose recomendada para humanos (DRH) de 8 mg/dia.

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. **Rahime® (ramelteona) só deve ser utilizada durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco potencial ao feto.**

A administração oral de ramelteona (10, 40, 150 ou 600 mg/kg/dia) a ratas grávidas durante o período de organogênese foi associada com o aumento da incidência de anormalidades estruturais dos fetos (malformações e variações) em doses maiores que 40 mg/kg/dia. A dose sem efeito é aproximadamente 50 vezes a DRH com base na área de superfície corporal (mg/m^2). O tratamento de coelhas grávidas durante o período de organogênese não produziu nenhuma evidência de toxicidade embriofetal com doses orais de até 300 mg/kg/dia (ou até 720 vezes a DRH com base em mg/m^2).

Quando ratos receberam ramelteona (30, 100 ou 300 mg/kg/dia) por via oral, durante toda a gestação e lactação, foram observados retardo de crescimento, atraso no desenvolvimento e mudanças comportamentais na prole em doses superiores a 30 mg/kg/dia. A dose sem efeito é 36 vezes a DRH com base em mg/m^2. Aumento da incidência de malformações e morte entre a prole foi observado com a maior dose.

Os efeitos potenciais de ramelteona na duração do trabalho de parto e/ou no parto, para a mãe ou para o feto, não foram estudados. A ramelteona não tem uso estabelecido em trabalho de parto e/ou no parto.

A ramelteona está classificada na categoria C de risco na gravidez.

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

Lactação

O uso deste medicamento em mulheres que estão amamentando não é recomendado.

Não se sabe se ramelteona é excretada no leite humano; no entanto, ramelteona é excretada no leite de ratas em lactação. Como muitas drogas são excretadas no leite humano, é necessário cuidado quando administrada a mulheres que estejam amamentando.

Efeito na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os pacientes devem evitar atividades perigosas que requeiram concentração (como dirigir veículo ou operar máquinas pesadas), após tomar este medicamento.

Depois de tomar ramelteona, os pacientes devem limitar suas atividades às necessárias para se preparar para dormir. Devido suas propriedades especificamente dirigidas a promover o sono, este medicamento deve ser tomado 30 minutos antes de ir para a cama.

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.
O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Abuso da droga e dependência
A descontinuação de ramelteona em animais ou em humanos após administração crônica não produziu sinais de abstinência. A ramelteona não parece produzir dependência física e tem baixo potencial de abuso, com base nos resultados de dois estudos concluídos de risco de abuso que mostraram que ramelteona é indistinguível de placebo.

• Dados em humanos:
- Resultados de Estudos Laboratoriais de Risco de Abuso por Humanos
Um estudo de laboratório do potencial de abuso por seres humanos foi realizado com 14 indivíduos com histórico de abuso de sedativos/hipnóticos ou ansiolíticos. Os indivíduos receberam doses orais únicas de ramelteona (16, 80 ou 160 mg), triazolam (0,25, 0,50 ou 0,75 mg) ou placebo. Todos os indivíduos receberam cada um dos 7 tratamentos separados por um período de interrupção e foram submetidos a múltiplos testes padrão de potencial de abuso. Não foram encontradas diferenças nas respostas subjetivas indicativas de potencial de abuso entre ramelteona e placebo, em doses de até 20 vezes a dose terapêutica recomendada. A droga de controle positivo, triazolam, mostrou consistentemente um efeito de dose-resposta nestas medidas subjetivas, como demonstrado pelas diferenças do placebo no efeito de pico e no efeito geral de 24 horas.

- Efeito Farmacológico Residual em Estudos de Insônia
A fim de avaliar os potenciais efeitos residuais do dia seguinte foram utilizadas as seguintes escalas: Teste de Recuperação de Memória, Teste de Memória de Lista de Palavras, Escala Visual Analógica de Humor e Sentimento, Teste de Substituição de Dígitos por Símbolos, questionário pós-sono para avaliar o estado de alerta e capacidade de concentração. Não houve nenhuma evidência do efeito residual do dia seguinte após o uso de ramelteona por 2 noites durante os estudos cruzados.
Em um estudo de 35 noites, duplo-cego, controlado por placebo, de grupo paralelo, em adultos com insônia crônica, foram realizadas medidas dos efeitos residuais em três pontos de tempo. No geral, as magnitudes das diferenças observadas foram pequenas. Na Semana 1, os pacientes que receberam 8 mg

de ramelteona tiveram um escore médio na EVA (46 mm em uma escala de 100 mm) indicando maior fadiga em comparação com os pacientes que receberam placebo (42 mm). Na Semana 3, os pacientes que receberam 8 mg de ramelteona tiveram um escore médio menor quanto a lembrança imediata (7,5 das 16 palavras) comparados aos pacientes que receberam placebo (8,2 palavras); e os pacientes tratados com ramelteona tiveram um escore médio na EVA indicando maior lentidão (27 mm em uma EVA de 100 mm) em comparação aos pacientes tratados com placebo (22 mm). Os pacientes que receberam ramelteona não apresentaram efeitos residuais na manhã seguinte que fossem diferentes do placebo na Semana 5.

- Insônia de Rebote/Abstinência

Os potenciais efeitos de insônia de rebote e abstinência foram avaliados em quatro estudos onde os indivíduos receberam ramelteona ou placebo durante 35 dias a 6 meses. Estes estudos incluíram um total de 2533 indivíduos, dos quais 854 eram idosos.

- Questionário de Tyrer de Sintomas de Abstinência de Benzodiazepínicos (BWSQ)

O BWSQ é um questionário de autorrelato que solicita informações específicas sobre 20 sintomas normalmente vivenciados durante a retirada de agonistas de receptores benzodiazepínicos; ramelteona não é um agonista de receptores benzodiazepínicos. Em dois dos três estudos de insônia, com duração de 35 dias, o questionário foi administrado uma semana após o término do tratamento; no terceiro estudo, o questionário foi administrado nos Dias 1 e 2 após o término. Em todos os três estudos de 35 dias, os indivíduos que receberam 4 mg, 8 mg ou 16 mg de ramelteona diariamente reportaram pontuações do BWSQ semelhantes àqueles dos indivíduos que receberam placebo. No estudo de 6 meses, não houve evidência de abstinência da dose de 8 mg mensurada pelo BWSQ.

- Insônia de Rebote

A insônia de rebote foi avaliada em estudos de 35 dias pela mensuração da latência do sono após a descontinuação abrupta do tratamento. Um destes estudos empregou a polissonografia em indivíduos adultos mais jovens que receberam 8 mg ou 16 mg de ramelteona; os outros dois estudos empregaram medidas subjetivas de insônia inicial em indivíduos idosos que receberam 4 mg ou 8 mg de ramelteona, e em indivíduos adultos mais jovens que receberam 8 mg ou 16 mg de ramelteona. Não houve evidência de que ramelteona causasse insônia de rebote durante o período pós-tratamento.

• Dados de Animais

A ramelteona não produziu nenhum sinal nos estudos comportamentais em animais indicando que o produto produz efeito de recompensa. Os macacos não se autoadministraram ramelteona e a droga não induziu uma preferência condicionada de local em ratos. Não houve generalização entre ramelteona e o midazolam.

A ramelteona não afetou o desempenho no teste da barra rotatória ("rotarod"), um indicador de interrupção da função motora, e não potencializou a capacidade do diazepam de interferir no desempenho do teste.

Dados Pré-Clínicos de Segurança

- Carcinogênese

A ramelteona foi administrada a camundongos e ratos em doses orais de 0, 30, 100, 300 ou 1000 mg/kg/dia (camundongos) e 0, 15, 60, 250 ou 1000 mg/kg/dia (ratos). Camundongos e ratos foram tratados por dois anos, exceto com a dose maior (94 semanas para machos e fêmeas de camundongos e fêmeas de ratos). Em camundongos foram observados aumentos relacionados à dose na incidência de tumores hepáticos (adenomas, carcinomas, hepatoblastomas) em machos e fêmeas. A dose sem efeito para tumores hepáticos em camundongos (30 mg/kg/dia) é cerca de 20 vezes a dose recomendada para humanos (DRH) de 8 mg/dia com base na área de superfície corporal (mg/m^2).

Em ratos, as incidências de adenoma hepático e tumores benignos de células de Leydig do testículo aumentaram nos machos com doses ≥ 250 mg/kg/dia. Nas fêmeas, a incidência de adenoma hepático aumentou com doses ≥ 60 mg/kg/dia. A incidência de carcinoma hepático aumentou em ratos machos e fêmeas com 1000 mg/kg/dia. A dose sem efeito para tumores em ratos (15 mg/kg/dia) é cerca de 20 vezes a DRH com base em mg/m^2.

- Mutagênese

A ramelteona não foi genotóxica no ensaio *in vitro* de mutação bacteriana reversa (Ames), ensaio *in vitro* de linfoma TK+/- de camundongo, e ensaios orais *in vivo* de micronúcleo em camundongo e rato. A ramelteona foi clastogênica no ensaio *in vitro* de aberrações cromossômicas em células de pulmão de hamster chinês. Estudos separados indicaram que a concentração do metabólito M-II formado na presença de ativação metabólica excedeu a concentração de ramelteona; portanto, o potencial genotóxico do metabólito M-II também foi avaliado em estudos *in vitro*.

- Diminuição da Fertilidade

Quando ramelteona (doses de 6 a 600 mg/kg/dia) foi administrada, por via oral, a ratos machos e fêmeas antes e durante o acasalamento e no início da gestação, foram observadas alterações na ciclicidade do estro e diminuição no número de corpos lúteos, implantações e embriões vivos, em doses superiores a 20 mg/kg/dia. A dose sem efeito é cerca de 24 vezes a DRH de 8 mg/dia com base na área de superfície corporal (mg/m^2). A administração oral de ramelteona (até 600 mg/kg/dia) a ratos machos não teve nenhum efeito na qualidade do esperma ou no desempenho reprodutivo.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

• Os pacientes não devem tomar este medicamento em conjunto com a fluvoxamina (inibidor potente da CYP1A2), pois ocorre aumento da ASC da ramelteona e ambas não devem ser utilizadas em associação.
• O efeito deste medicamento pode ser potencializado quando utilizado em associação com outros inibidores da CYP1A2 (como as quinolonas), inibidores da CYP3A4 (como o cetoconazol), inibidores da CYP2C9 (como o fluconazol), donepezila e doxepina.
• Este medicamento deve ser administrado com precaução em pacientes tratados concomitantemente com estes medicamentos.
• A exposição pode ser reduzida quando este medicamento for utilizado em combinação com indutores potentes da enzima CYP (como a rifampicina).
• O paciente deve ser advertido para não consumir álcool quando fizer uso deste medicamento.

Interação potencial com fluvoxamina, cetoconazol, fluconazol, rifampicina donepezila, doxepina e etanol foi observada com base nos achados farmacocinéticos e/ou de segurança de cada um dos estudos de interações medicamentosas.

Álcool: O álcool por si só prejudica o desempenho e pode causar sonolência. Uma vez que o efeito pretendido de ramelteona é promover o sono, os pacientes devem ser advertidos para não consumir álcool quando utilizarem ramelteona. A possível interação do álcool com a ramelteona também foi observada em um estudo farmacodinâmico realizado. O uso de produtos em associação pode ter efeito aditivo.

Inibidor potente da CYP1A2: Quando a fluvoxamina foi administrada na dose de 100 mg, duas vezes por dia, durante 3 dias antes da coadministração de uma dose única de 16 mg de ramelteona e fluvoxamina, a $ASC_{0\text{-}inf}$ da ramelteona aumentou cerca de 190 vezes, e a $C_{máx}$ aumentou cerca de 70 vezes

com a coadministração de fluvoxamina e ramelteona, em comparação à ramelteona administrada isoladamente. Outros inibidores menos potentes da CYP1A2 não foram adequadamente estudados.

Indutor potente da enzima CYP: A administração de doses múltiplas de rifampicina, uma vez ao dia, durante 11 dias, resultou em redução média de cerca de 80% (40% a 90%) na exposição total à ramelteona. **Inibidor potente da CYP3A4:** A $ASC_{0\text{-}inf}$ e a $C_{máx}$ da ramelteona aumentaram aproximadamente 84% e 36% com a coadministração de cetoconazol com ramelteona.

Inibidor potente da CYP2C9: A $ASC_{0\text{-}inf}$ e a $C_{máx}$ da ramelteona aumentaram em cerca de 150% quando ramelteona foi co-administrado com fluconazol.

donepezila: A $ASC_{0\text{-}inf}$ e a $C_{máx}$ da ramelteona aumentaram cerca de 100% e 87%, respectivamente, com a coadministração de donepezila com ramelteona.

doxepina: A $ASC_{0\text{-}inf}$ e a $C_{máx}$ da ramelteona aumentaram cerca de 66% e 69%, respectivamente, com a coadministração de doxepina com ramelteona.

Outras informações relevantes de estudos de interação medicamentosa:
Os estudos de interação da administração concomitante de ramelteona com fluoxetina (inibidor da CYP2D6), omeprazol (indutor da CYP1A2/inibidor da CYP2C19), teofilina (substrato da CYP1A2), dextrometorfano (substrato da CYP2D6), sertralina, venlafaxina, escitalopram, gabapentina, lorazepam e zolpidem não produziram alterações clinicamente significativas nas exposições máxima e total à ramelteona ou ao metabólito M-II.

A administração concomitante de ramelteona com omeprazol (substrato da CYP2C19), dextrometorfano (substrato da CYP2D6), midazolam (substrato da CYP3A4), teofilina (substrato da CYP1A2), digoxina (substrato da p-glicoproteína), varfarina (substrato da CYP2C9 [S]/CYP1A2 [R]), venlafaxina, fluvoxamina, donepezila, doxepina, sertralina, escitalopram, zolpidem, lorazepam, gabapentina ou contraceptivo oral combinado contendo estradiol e levonorgestrel não produziu alterações clinicamente significativas nas exposições máxima e total a essas drogas.

Testes de Laboratório - Interferência com testes de laboratório

Não se sabe se ramelteona pode interferir com os testes de laboratório clínico comumente utilizados. Além disso, os dados *in vitro* indicam que ramelteona não causa resultados falso-positivos para benzodiazepínicos, opiáceos, barbitúricos, cocaína, canabinoides ou anfetaminas em dois métodos padrão de detecção de drogas na urina *in vitro*.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar Rahime® (ramelteona) em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30º C), protegido da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 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 do medicamento

A ramelteona se apresenta na forma de comprimido revestido de 8 mg circular, branco, biconvexo e liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada de ramelteona é um comprimido (8 mg), por via oral, 30 minutos antes de deitar.
Rahime® (ramelteona) não deve ser tomado durante ou imediatamente após uma refeição com alto teor de gordura.
A dose recomendada não deve exceder a 1 comprimido (8 mg) por dia.
Em estudos clínicos que suportam eficácia, ramelteona foi utilizada por até 6 meses em um estudo.
Neste estudo, a avaliação formal final da latência do sono foi realizada no final do mês 6 e foi observada eficácia.
As avaliações finais formais da latência do sono foram realizadas após 2 dias de tratamento durante o estudo cruzado (somente para idosos) e em 5 semanas nos estudos de 6 semanas (adultos e idosos). Foi observada eficácia também nestes momentos. É recomendado que ramelteona seja tomada por não mais de 5 semanas. Em alguns casos, pode ser necessário manter o tratamento por um período mais longo. Isso só deve ser feito após uma reavaliação da condição clínica do paciente.

Resumo de observações importantes quanto à posologia em populações especiais (consultar a seção Propriedades Farmacocinéticas)

Classificação da População	
Pacientes idosos	Não foram observadas diferenças gerais na segurança ou eficácia entre idosos e adultos mais jovens.
Crianças	A segurança e a eficácia de ramelteona em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.
Função Renal Comprometida	Não são necessários ajustes da dose para pacientes com função renal comprometida.
Função Hepática Comprometida	Não são necessários ajustes da dose para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Entretanto, é recomendada cautela quando a ramelteona for administrada a pacientes com insuficiência hepática moderada porque o aumento de exposição ao medicamento foi maior nestes indivíduos. Rahime® (ramelteona) não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática grave.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação comum (≥ 1/100 e < 1/10): cefaleia, sonolência, tontura, náuseas, fadiga, insônia.

Reação incomum (≥ 1/1.000 e < 1/100): constipação, mal-estar, erupção cutânea.

Reação rara (≥1/10.000 e < 1.000): aumento da prolactina no sangue.

Foram relatadas reações anafiláticas, com algumas delas necessitando de tratamento médico de emergência.

Monitoramento

Não é necessário monitoramento padrão.

Para pacientes apresentando amenorreia, galactorreia, diminuição da libido, ou problemas de fertilidade inexplicáveis, a avaliação dos níveis de prolactina e de testosterona deve ser considerada, se adequado.

Estudos para Avaliar os Efeitos sobre a Função Endócrina

Dois estudos controlados avaliaram os efeitos de ramelteona sobre a função endócrina.

No primeiro estudo, 16 mg de ramelteona ou placebo foram administrados uma vez ao dia, durante 4 semanas, em 99 voluntários sadios. Este estudo avaliou o eixo da tireoide, eixo adrenal e eixo reprodutivo. Não foi demonstrada endocrinopatia clinicamente significativa neste estudo. Entretanto, o estudo foi limitado quanto à capacidade de detectar tais anormalidades devido a sua duração limitada.

No segundo estudo, 16 mg de ramelteona ou placebo foram administrados uma vez ao dia, durante 6 meses, em 122 indivíduos com insônia crônica. Este estudo avaliou o eixo da tireoide, o eixo adrenal e o eixo reprodutivo.

Nenhuma anormalidade significante foi observada nos eixos da tireoide ou adrenal. Entretanto, foram observadas anormalidades no eixo reprodutivo. Em geral, a variação do nível médio basal de prolactina sérica foi de 4,9 mcg/L (34% de aumento) em mulheres no grupo ramelteona comparada com –0,6 mcg/L (4% de redução) em mulheres no grupo placebo (p=0,003). Não ocorreu nenhuma diferença entre os grupos tratados com o ativo e o placebo entre os homens. Trinta e dois por cento de todos os pacientes que foram tratados com ramelteona neste estudo (homens e mulheres) tiveram aumento dos níveis de prolactina em relação aos níveis normais na linha basal comparado aos 19% dos pacientes que foram tratados com placebo. O padrão menstrual relatado pelas mulheres foi similar entre os dois grupos de tratamento.

Em um estudo aberto, de 12 meses, em pacientes adultos e idosos, foi observado que dois pacientes apresentaram níveis de cortisol anormais pela manhã, e subsequentes testes de estímulo de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) anormais. Uma paciente de 29 anos de idade também foi diagnosticada com prolactinoma. A relação destes eventos com o tratamento com ramelteona não está clara.

Resumo da Experiência de Estudo Clínico dos EUA

- Reações Adversas Resultando na Descontinuação do Tratamento

Os dados descritos nesta seção refletem a exposição de 5373 indivíduos à ramelteona, incluindo 722 expostos por 6 meses ou mais e 448 indivíduos expostos por um ano.

Seis por cento dos 5373 indivíduos expostos à ramelteona em estudos clínicos descontinuaram o tratamento devido a um evento adverso, comparado com 2% dos 2279 indivíduos que receberam placebo. Os eventos adversos mais frequentes que levaram à descontinuação nos indivíduos que receberam ramelteona foram sonolência, tontura, náusea, fadiga, cefaleia e insônia; todos estes eventos ocorreram em 1% dos pacientes ou menos.

- Eventos Adversos Observados Mais Frequentemente

A Tabela 1 apresenta a incidência de eventos adversos relatados pelos 2861 pacientes com insônia crônica, que participaram dos estudos de ramelteona controlados por placebo.

Como os estudos clínicos são realizados em condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente com as taxas de estudos clínicos de outros medicamentos, e podem não refletir os índices observados na prática clínica. As informações de reações adversas de estudos clínicos, porém, fornecem uma base para a identificação dos eventos adversos que pareçam estar relacionados ao uso do medicamento e para a aproximação das taxas.

Tabela 1. Incidência (% de indivíduos) de Eventos Adversos Resultantes do Tratamento

Termo MedDRA* Preferido	Placebo (n =1456)	ramelteona 8 mg (n=1405)
Sonolência	2%	3%
Fadiga	2%	3%
Tontura	3%	4%
Náusea	2%	3%
Insônia exacerbada	2%	3%

*Dicionário Médico para Atividades Regulatórias

Resumo da análise integrada para os estudos Fase 2 – 3 na população japonesa.

Foram observadas reações adversas, incluindo anormalidades nos dados laboratoriais, em 194 (10,4%) de 1.864 pacientes que receberam 4 mg, 8 mg, 16 mg ou 32 mg de ramelteona, uma vez ao dia, nos estudos clínicos realizados até a época da aprovação no Japão (a dose aprovada é 8 mg). As principais reações adversas foram sonolência (3,4%), cefaleia (1,0%), mal-estar (0,5%) e tontura (0,5%).

Tabela 2. Incidência (% de indivíduos) de reações adversas reportadas de estudos clínicos japoneses para paciente com insônia

Sistema Órgão Classe	**Evento**	**Frequência**
Psiconeurológicas	Tontura	0,5%
	Dor de cabeça	1,0%
	Sonolência	3,4%
Dermatológicas	Erupção cutânea	0,2%
Gastrointestinais	Constipação	0,2%
	Náusea	0,3%

Outras	Mal-estar	0,5%

Pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram relatadas durante o uso de ramelteona pós-comercialização. Como essas reações são relatadas voluntariamente em uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento:

Distúrbios psiquiátricos: Tentativas de suicídio, comportamento suicida.

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

10. SUPERDOSE

Em um estudo clínico, em que até 160 mg (20 vezes a dose terapêutica máxima recomendada) de ramelteona comprimidos foi administrado em uma dose única para adultos saudáveis com uma história de dependência de drogas, os principais sintomas observados foram sonolência, mal estar, tonturas, dor abdominal e dor de cabeça.

Devem ser utilizadas medidas gerais sintomáticas e de suporte, junto com lavagem gástrica imediata, se for o caso. Fluídos intravenosos devem ser administrados, conforme necessário. Como em todos os casos de superdose de medicamentos, a respiração, o pulso, a pressão arterial e outros sinais vitais devem ser monitorados, e medidas gerais de suporte devem ser empregadas.

A hemodiálise não reduz efetivamente a exposição à ramelteona. Portanto, o uso de diálise no tratamento da superdose não é apropriado.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0118. 0636

Responsável Técnico: Rodrigo de Morais Vaz

CRF-SP nº 39.282

Registrado e produzido por:
APSEN FARMACÊUTICA S/A
Rua La Paz, nº 37/67 – Santo Amaro
CEP 04755-020 – São Paulo – SP
CNPJ 62.462.015/0001-29
Indústria Brasileira

Centro de Atendimento ao Cliente
0800 016 5678
LIGAÇÃO GRATUITA
infomed@apsen.com.br
www.apsen.com.br

® Marca registrada de Apsen Farmacêutica S.A.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO - COM RETENÇÃO DE RECEITA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/06/2026.

Rahime_comp_rev_VPS_03



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA[1]

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula[2]**	**Versões (VP/VPS)[3]**	**Apresentações - relacionadas[4]**
03/06/2026	---	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	8 mg com 5 ou 30 comprimidos revestidos
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	
20/01/2025	0080423/25-6	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	APRESENTAÇÕES 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP	8 mg com 5 ou 30 comprimidos revestidos

							APRESENTAÇÕES 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VPS	
04/02/2022	0443804/22-2	SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	27/09/2021	4465339/20-5	SIMLAR – REGISTRO DE PRODUTO CLONE	27/09/2021	TODOS OS ITENS DA BULA	VP VPS	8 mg com 5, 10 ou 30 comprimidos revestidos

[1] Informar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bula, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bula.

[2] Informar quais Itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09 (anexo I da Bula para o Paciente e/ou para o Profissional de Saúde).

[3] Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

[4] Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.