



SULPAN
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Cápsulas
25 mg + 1 mg



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

SULPAN®
sulpirida
bromazepam

APRESENTAÇÃO

Cápsulas 25 mg + 1 mg; embalagem com 20.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém 25 mg de sulpirida e 1 mg de bromazepam.
Excipientes: lactose monoidratada, talco, estearato de magnésio e hietelose.

1. INDICAÇÕES

SULPAN é indicado para o tratamento de pacientes que apresentam sintomas de ansiedade, tensão, excitação, insônia, tristeza, depressão e inibição psicomotora. Mostra-se particularmente útil nas manifestações psicossomáticas, como as de natureza gastrintestinais, cardiológicas (inclusive neurose cardíaca), reumatológicas, geniturinárias, náuseas, cefaleia de tensão, asma, etc. Depressões reativas, neuroses, alcoolismo, labilidade emocional e afetiva e psicopatologia geriátrica são condições que respondem bem à terapêutica com SULPAN.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo realizado com pacientes sofrendo síndrome depressiva com sintomas leves a moderados, demonstrou que a sulpirida foi superior ao placebo no efeito anti-depressivo (Rüther, E.; *et. al.* 1999).

Estudos duplo-cego comparando o uso de amitriptilina versus sulpirida em pacientes com depressão de várias etiologias demonstrou que os pacientes que fizeram uso da sulpirida apresentaram boa resposta assim como os que fizeram uso da amitriptilina (Ravizza, L. J.; 1999; Standish-Barry *et. al.* 1983).

O mesmo foi identificado quando se comparou a sulpirida a imipramina no tratamento de pacientes com depressão (Lecrubier, Y.; *et. al.* 1997).

Bromazepam em doses orais de 6 a 30 mg/dia (dose única ou dividida) foi eficaz na neurose de ansiedade (Cherpillod, C. & Hitz, F.; 1976; Kerry, R. J.; *et. al.* 1972a; Kerry, R. J.; *et. al.*; 1974a). As doses em geral variam entre 3 a 18 mg/dia (doses divididas) para o tratamento da neurose. Reynolds, J. E. F.; 1990).

Doses únicas de 1,5 a 6 mg/dia, administradas à noite demonstraram bons resultados em pacientes ansiosos (Montandon, A. & Halpern, A.; 1977).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O bromazepam age sobre o sistema nervoso central, particularmente no sistema límbico, centro regulador das emoções, apresentando atividade ansiolítica e tranquilizante. A sulpirida atua como neuroléptico, apresentando propriedade antidepressiva, ansiolítica e antiemética. A ação combinada das duas substâncias permite utilizar doses menores de cada uma, com potencialização dos seus efeitos terapêuticos e redução das reações adversas.

Propriedades Farmacocinéticas

Sulpirida

A sulpirida, na apresentação do SULPAN, é absorvida em 4,5 horas. A biodisponibilidade da droga é de 25 a 35%, com variações individuais significativas. Pode haver influência da ingesta concomitante de alimentação. Suas concentrações plasmáticas são proporcionais às doses administradas, e são máximas entre 1 e 6h da sua administração oral. Ocorre baixa difusão ao sistema nervoso central, onde é encontrada em maior proporção na hipófise. Sua taxa de ligação proteica é inferior a 40% e sua meia-vida plasmática é de 7 horas.

Contrariamente ao que se observa em animais, a sulpirida é muito pouco metabolizada no homem - 90% da dose administrada via intravenosa é excretada na urina sem metabolização. A eliminação do fármaco é essencialmente renal.



Bromazepam

Absorção

Para as formas convencionais, de liberação imediata, as concentrações plasmáticas máximas são atingidas 2 horas após a administração oral.

Distribuição

O bromazepam apresenta teor médio de ligação às proteínas plasmáticas de 70%. Seu volume de distribuição é de 50 litros.

Metabolismo e eliminação

O bromazepam é metabolizado no fígado. Do ponto de vista quantitativo, predominam dois metabólitos, inativos: 3-hidroxi-bromazepam e 2-(2-amino-5-bromo-3-hidroxibenzoil) piridina. A recuperação urinária de bromazepam intacto e de conjugados glicuronados do 3-hidroxi-bromazepam e da 2-(2-amino-5-bromo-3-hidroxibenzoil) piridina é de 2%, 27% e 40% da dose administrada.

O bromazepam apresenta meia-vida de eliminação de aproximadamente 20 horas. A depuração plasmática (clearance) é de 40 mL/min.

Farmacocinética em populações especiais

Idosos: A meia-vida de eliminação pode ser prolongada em pacientes idosos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

SULPAN é contraindicado para uso por:

- pacientes com hipersensibilidade à sulpirida, ao bromazepam ou a qualquer componente da fórmula;
- pacientes com tumor dependente de prolactina (ex. prolactinomas da glândula pituitária e câncer de mama);
- pacientes portadores de “miastenia gravis”;
- pacientes com diagnóstico ou suspeita de feocromocitoma;
- utilização concomitante com levodopa ou medicamentos antiparkinsonianos (incluindo ropinirol) (vide item Interações Medicamentosas);
- porfiria aguda.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

A sulpirida pode induzir o prolongamento do intervalo QT (vide item Reações Adversas). Este efeito é conhecido por potencializar o risco de arritmias ventriculares graves como torsades de pointes.

Antes da administração de SULPAN e, se possível, de acordo com o estado clínico do paciente, recomenda-se monitorização de fatores que podem favorecer a ocorrência dessas arritmias, como por exemplo:

- bradicardia (menos que 55 bpm);
 - desequilíbrio eletrolítico, em particular hipocalcemia;
 - prolongamento congênito do intervalo QT;
 - tratamento concomitante com medicamentos que podem causar bradicardia considerável (< 55 bpm), hipocalcemia, condução intracárdica diminuída ou prolongamento do intervalo QT (vide item Interações Medicamentosas).
- Acidente Vascular Cerebral

Em estudos clínicos randomizados versus placebo realizados em uma população de pacientes idosos com demência e tratados com fármacos antipsicóticos atípicos foi observado um aumento de 3 vezes no risco da ocorrência de eventos cerebrovasculares. O mecanismo pelo qual ocorre esse aumento não é conhecido. Um aumento no risco com a administração de outros fármacos antipsicóticos ou outras populações de pacientes não pode ser excluído. A sulpirida deve ser usada com cautela em pacientes com fatores de risco para acidente vascular cerebral.

- Assim como com outros neurolépticos, pode ocorrer Síndrome Neuroléptica Maligna, uma complicação potencialmente fatal, caracterizada por hipertermia, rigidez muscular e disfunção autonômica. Em caso de hipertermia de origem desconhecida, a sulpirida deve ser descontinuada.

- Quando o tratamento com neurolépticos é absolutamente necessário em pacientes portadores do mal de Parkinson, a sulpirida pode ser utilizada, porém com cautela.

- Pacientes idosos com demência:

Os pacientes idosos com psicose relacionada à demência tratados com medicamentos antipsicóticos estão sob risco de óbito aumentado. A análise de 17 estudos placebo-controlados (duração modal de 10 semanas), majoritariamente em pacientes utilizando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelou um risco de óbito entre 1,6 a 1,7 vezes maior em pacientes tratados com o medicamento do que em pacientes tratados com placebo. Durante o curso de um típico estudo controlado



por 10 semanas, a taxa de óbito em pacientes tratados com o medicamento foi de aproximadamente 4,5%, comparado com a taxa de aproximadamente 2,6% no grupo recebendo placebo. Embora os casos de óbito em ensaios clínicos com antipsicóticos atípicos sejam variados, a maioria dos óbitos parece ter ocorrido naturalmente por problemas cardiovasculares (exemplo: insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecciosos (exemplo: pneumonia). Estudos observacionais sugerem que, similarmente aos medicamentos antipsicóticos atípicos, o tratamento com medicamentos antipsicóticos convencionais pode aumentar a mortalidade. Não está claro o quanto este achado de mortalidade aumentada pode ser atribuído ao medicamento antipsicótico ao invés de algumas características dos pacientes.

- Tromboembolismo venoso:

Casos de tromboembolismo venoso, algumas vezes fatais, foram reportados com medicamentos antipsicóticos. Portanto, SULPAN deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de riscos para tromboembolismo (vide item Reações Adversas).

Precauções

Uma vez que existem relatos de hiperglicemia em pacientes tratados com fármacos antipsicóticos atípicos, os pacientes que estão iniciando o tratamento com sulpirida e que apresentam diagnóstico estabelecido de diabetes mellitus ou fatores de risco para diabetes, devem receber uma monitorização glicêmica adequada.

Os neurolépticos podem diminuir o limiar epileptogênico e alguns casos de convulsão foram reportados com o uso de sulpirida (vide item Reações Adversas). Portanto, os pacientes com histórico de epilepsia devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento com a sulpirida.

Em pacientes com comportamento agressivo ou agitação com impulsividade, a sulpirida pode ser administrada com um sedativo.

Foram reportadas leucopenia, neutropenia e agranulocitose no tratamento com medicamentos antipsicóticos, incluindo SULPAN. Infecções inexplicáveis ou febre podem ser evidências de discrasias sanguíneas (vide item Reações Adversas) e requerem investigação hematológica imediata.

SULPAN possui efeito anticolinérgico e, portanto, deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de glaucoma, íleo paralítico, estenose digestiva congênita, retenção urinária ou hiperplasia de próstata.

SULPAN deve ser utilizado com cautela em pacientes hipertensos, especialmente em pacientes idosos, devido o risco de crise hipertensiva. Monitoramento adequado deve ser realizado.

Gravidez

Foi observada diminuição da fertilidade relacionada aos efeitos farmacológicos da sulpirida (efeito mediado pela prolactina) em animais tratados. Estudos em animais não indicaram efeitos danosos diretos ou indiretos com respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal e/ou desenvolvimento pós-natal.

Em humanos, existem dados clínicos muito limitados sobre a exposição de mulheres grávidas à sulpirida. Em quase todos os casos de problemas fetais ou neonatais reportados com o uso de sulpirida durante a gravidez, explicações não relacionadas ao medicamento podem ser sugeridas e parecem mais plausíveis. Por isso, em razão das experiências limitadas, o uso de sulpirida não é recomendado durante a gravidez.

Os neonatos expostos a medicamentos antipsicóticos, incluindo SULPAN, durante o terceiro trimestre da gravidez correm o risco de apresentar reações adversas incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de abstinência que podem variar em severidade e duração após o parto (vide item Reações Adversas). Existem relatos de agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, dificuldade respiratória ou distúrbios de alimentação. Conseqüentemente, os recém-nascidos devem ser monitorados cuidadosamente.

Categoria de risco na gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação

A sulpirida é excretada no leite materno. Portanto, a amamentação não é recomendada durante o tratamento com SULPAN.

Populações especiais

Pacientes idosos: SULPAN deve ser usada com cautela em pacientes idosos, pois a sensibilidade ao produto está aumentada nessa faixa etária. No caso de pacientes idosos com demência, vide item Advertências.

Pacientes com insuficiência renal: deve-se reduzir a dose de sulpirida em casos de insuficiência renal.

Pacientes com insuficiência respiratória crônica: Deve-se ter particular cuidado devido ao risco de depressão respiratória.

Crianças: a segurança e eficácia de sulpirida não foram completamente investigadas em crianças. Por essa razão, deve-se ter cautela ao prescrever sulpirida a crianças.



Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Mesmo quando utilizado da maneira recomendada, a sulpirida pode causar sedação.

Durante o tratamento o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA (na composição da cápsula) que pode causar reações de natureza alérgica, ente as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento-medicamento

- Associação contraindicada

- Levodopa, medicamentos antiparkinsonianos (incluindo ropinirol): antagonismo recíproco dos efeitos dos neurolépticos e da levodopa ou dos medicamentos antiparkinsonianos (incluindo ropinirol).

- **Associações não recomendadas**

- Uso concomitante com medicamentos que podem causar o prolongamento do intervalo QT ou induzir torsades de pointes (vide item Advertências):

- Medicamentos que induzem bradicardia como betabloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio (diltiazem, verapamil), clonidina, guanfacina e digitálicos.
- Medicamentos que induzem hipocalcemia: diuréticos hipocalêmicos, laxativos, anfotericina B, glicocorticoides e tetracosactídeos. A hipocalcemia deve ser corrigida.
- Antiarrítmicos classe Ia como quinidina e disopiramida.
- Antiarrítmicos classe III como amiodarona e sotalol.
- Outros medicamentos como pimozida, sultoprida, haloperidol, tioridazina, metadona, antidepressivos imipramínicos, lítio, bepridil, cisaprida, eritromicina IV, vincamina IV, halofantrina, pentamidina, esparfloxacino.

- **Associações que devem ser consideradas**

- Agentes anti-hipertensivos: efeito anti-hipertensivo e possibilidade de hipotensão ortostática aumentada (efeito aditivo).

- Depressores do SNC incluindo narcóticos, analgésicos, anti-histamínicos H1 sedativos, barbitúricos, benzodiazepínicos e outros ansiolíticos, clonidina e derivados.

- Antiácidos e sucralfato: quando coadministrados ocorre a diminuição da absorção da sulpirida. Portanto, SULPAN deve ser administrado no mínimo duas horas antes destes fármacos.

- Lítio: aumenta o risco de reações adversas extrapiramidais. A descontinuação dos dois medicamentos é recomendada aos primeiros sinais de neurotoxicidade.

Interações medicamento-substância química

- Associação não recomendada

- Álcool: o álcool aumenta o efeito sedativo dos neurolépticos. Bebidas alcoólicas e medicamentos contendo álcool, não devem ser ingeridos durante o tratamento com SULPAN.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Deve-se evitar calor excessivo (temperatura superior a 40°C), proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Características físicas e organolépticas

Cápsula dura de gelatina, cor amarelo ouro opaco, contendo pó fino branco, praticamente inodoro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.



8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tomar as cápsulas com líquido, por via oral.

3 a 4 cápsulas diárias, podendo atingir 6 cápsulas em casos severos. As doses de manutenção situam-se entre 1 e 2 cápsulas. A posologia deve ser ajustada pelo médico conforme a resposta de cada paciente.

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

Interrupção do tratamento

Pacientes sob tratamentos prolongados ou com altas doses do produto não devem interromper o seu uso abruptamente. A suspensão do uso do produto antes do período indicado pelo médico pode resultar no insucesso do tratamento.

Populações especiais

Pacientes com insuficiência renal: deve-se reduzir a dose de sulpirida em casos de insuficiência renal.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Muito comum: $\geq 10\%$; Comum: ≥ 1 e $< 10\%$; Incomum: $\geq 0,1$ e $< 1\%$; Raro: $\geq 0,01$ e $< 0,1\%$; Muito raro: $< 0,01\%$, desconhecido (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios autonômicos:

Crises hipertensivas (em hipertensos ou portadores de feocromocitomas).

Distúrbios do sangue e sistema linfático (vide item Precauções).

Incomum: leucopenia;

Desconhecida: neutropenia, agranulocitose.

Distúrbios do sistema imunológico

Desconhecida: reações anafiláticas: urticária, dispneia, hipotensão, e choque anafilático.

Distúrbios endócrinos

Comum: hiperprolactinemia.

Distúrbios psiquiátricos

Comum: insônia.

Distúrbios do sistema nervoso

Comum: sedação ou sonolência, distúrbios extrapiramidais (estes sintomas geralmente são reversíveis após administração de medicamentos antiparkinsonianos), parkinsonismo, tremor, acatisia.

Incomum: hipertonía, discinesia distonia.

Rara: crises oculógiras.

Desconhecida: Síndrome Neuroléptica Maligna, hiposcinesia, discinesia tardia (tem sido reportada, como com todos os neurolépticos, após a administração de neuroléptico por mais de 3 meses. Medicação antiparkinsoniana é ineficaz ou pode induzir o agravamento dos sintomas), convulsão.

Distúrbios cardíacos

Rara: arritmia ventricular, fibrilação ventricular, taquicardia ventricular.

Desconhecida: prolongamento do intervalo QT, parada cardíaca, torsades de pointes, morte súbita (vide item Advertências).

Distúrbios vasculares

Incomum: hipotensão ortostática.

Desconhecida: tromboembolismo venoso, embolismo pulmonar, trombose venosa profunda), aumento da pressão arterial (vide item “Advertências”).

**Distúrbios gastrintestinais**

Incomum: hipersecreção salivar.

Distúrbios hepatobiliares

Comum: aumento das enzimas do fígado.

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos

Comum: rash máculo-papular.

Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conectivo

Desconhecida: torcicolo, trismo.

Gravidez e condições no puerpério e perinatais

Desconhecida: sintomas extrapiramidais, síndrome de abstinência neonatal (vide item “Gravidez”).

Distúrbios do sistema reprodutivo e mama:

Comum: dor nas mamas, galactorreia;

Incomum: aumento das mamas, amenorreia, orgasmo anormal, disfunção erétil;

Desconhecida: ginecomastia.

Distúrbios gerais

Comum: aumento de peso;

Sensação de fadiga.

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

10. SUPERDOSE

A superdosagem manifesta-se por intensificação dos efeitos do produto: sonolência, estados confusionais, perda da consciência. Podem ainda ocorrer hipotensão grave, arritmias cardíacas, convulsões, depressão, hipotermia, reações extrapiramidais. A experiência em superdosagem com a sulpirida é limitada. Podem ocorrer manifestações discinéticas com torcicolo espasmódico, protusão da língua e trismo. Alguns pacientes podem desenvolver manifestações parkinsonianas que podem levar ao coma e até a morte.

A sulpirida é parcialmente removida com hemodiálise.

A superdosagem de bromazepam pode levar a areflexia, apneia, hipotensão, depressão cardiorrespiratória e coma. Os efeitos de depressão respiratória são mais sérios em pacientes com doença respiratória.

O tratamento é sintomático, não existe um antídoto específico. Recomenda-se lavagem gástrica e medidas de suporte devem ser instituídas, bem como supervisão das funções vitais e monitorização cardíaca (risco do prolongamento do intervalo QT e conseqüente arritmia ventricular) são recomendadas até que o paciente se recupere. Reações extrapiramidais graves podem ser tratadas com medicamentos antiparkinsonianos ou anti-histamínicos por via venosa.

Caso ocorram sintomas extrapiramidais severos, deve-se administrar anticolinérgicos.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

O ABUSO DESTA MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.

MS 1.1300.0992

Farm. Resp.: Sílvia Regina Brollo

CRF-SP nº 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

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

CNPJ 02.685.377/0001-57



Fabricado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ 02.685.377/0008-23
Indústria Brasileira
® Marca registrada

Atendimento ao Consumidor
 **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com



IB160913A

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 18/02/2014.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/06/2013	0512870/13-6	(10457) - SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	3. Quando não devo usar este medicamento? 4. Contraindicações 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Interações medicamentosas 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. Reações Adversas	VP/VPS	1 mg + 25 mg com 20 cápsulas gelatinosas duras
16/12/2013	1056449/13-7	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Advertências e Precauções 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. Reações Adversas	VP/VPS	1 mg + 25 mg com 20 cápsulas gelatinosas duras

18/02/2014		(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP/VPS	1 mg + 25 mg com 20 cápsulas gelatinosas duras
------------	--	---	----	----	----	----	----	----------------	--------	--