# HEZO®

**(eszopiclona)**

Supera Farma Laboratórios S.A

Comprimido revestido

2 mg e 3 mg

**HEZO®**
eszopiclona

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos 2 mg: embalagem com 20 ou 30 comprimidos.
Comprimidos revestidos 3 mg: embalagem com 20, 30 ou 60 comprimidos.

**USO ORAL**
**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO:**
Cada comprimido revestido de 2 mg contém:
eszopiclona..... 2 mg
excipientes* q.s.p..... 1 comprimido

Cada comprimido revestido de 3 mg contém:
eszopiclona..... 3 mg
excipientes* q.s.p..... 1 comprimido
*Excipientes: fosfato de cálcio dibásico, lactose, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol e dióxido de titânio.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**
**Hezo®** é indicado para o tratamento de insônia em adultos.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**
O efeito da eszopiclona em reduzir a latência do sono e melhorar a manutenção do sono foi verificado em 5 estudos clínicos fase III controlados com placebo em 1664 indivíduos (idades 18-85 anos), com insônia crônica.[2-6] Os estudos de fase III descritos a seguir mostram que a eszopiclona diminuiu significativamente a latência do sono e melhorou a fase de manutenção do sono em adultos (em doses de 2 a 3 mg) e idosos (em doses de 1 a 2 mg), quando comparada ao placebo. Adicionalmente, não houve relato de insônia rebote após a descontinuação do tratamento.

**Adultos**
Um estudo multicêntrico de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, avaliou 308 pacientes adultos portadores de insônia primária crônica, com idade entre 21 e 64 anos, que receberam eszopiclona nas doses de 2 mg (n = 104) ou 3 mg (n = 105) ou placebo (n = 99) por 44 noites consecutivas, seguidos de duas noites de administração cega de placebo (para avaliar a ocorrência de insônia rebote). A administração de eszopiclona em ambas as doses reduziu significativamente a latência média para o sono comparada ao placebo ($p < 0,001$) durante todo o tratamento. Observou-se também melhora significativa da eficiência do sono com ambas as doses de eszopiclona em relação ao placebo ($p < 0,001$) e melhora significativa da eficiência do sono ($p < 0,001$ para a dose de 3 mg e $p < 0,01$ para a dose de 2 mg). Adicionalmente, 68% dos pacientes que receberam 3 mg de eszopiclona ($p < 0,001$ versus placebo) e 53% dos pacientes no grupo eszopiclona 2 mg ($p < 0,03$ versus placebo) apresentaram à polissonografia, em média, um tempo total de sono ≥ 7 horas comparado a 37% dos pacientes do grupo placebo. Quando administrada na dose de 3 mg (mas não na dose de 2 mg), a eszopiclona reduziu significativamente o tempo acordado após o início do sono em relação ao placebo ($p < 0,01$). Não houve evidências de tolerância ou insônia rebote após a descontinuação do tratamento. Não se observou redução de resposta psicomotora em relação ao período basal, sendo que os resultados dos grupos que receberam eszopiclona não foram diferentes dos resultados do grupo que recebeu placebo. O evento adverso mais comum relacionado ao tratamento do estudo foi gosto desagradável na boca, cuja frequência foi maior no grupo tratado com eszopiclona na dose de 3 mg. A incidência de tontura e sonolência foi semelhante nos grupos eszopiclona 3 mg e placebo.

Nestes dois grupos, nenhum paciente descontinuou o tratamento devido à ocorrência de eventos adversos, sendo que três pacientes do grupo que recebeu eszopiclona na dose de 2 mg descontinuaram o tratamento por eventos adversos relacionados ou não ao tratamento do estudo.[1]

**Administração a longo prazo**

A indicação da eszopiclona para utilização por tempo prolongado baseou-se nos resultados obtidos em estudo de fase III, duplo-cego, placebo-controlado, que demonstrou sua eficácia na dose de 3 mg quando administrada a 788 pacientes adultos com idade entre 21 e 69 anos, portadores de insônia crônica. Neste estudo, os pacientes receberam doses noturnas de 3 mg de eszopiclona (n = 593) ou placebo (n = 195) durante seis meses. Comparada ao placebo, a eszopiclona associou-se à melhora significativamente superior ($p < 0,05$) dos parâmetros polissonográficos estudados (latência e duração do sono e número de despertares noturno) desde a primeira semana de tratamento. Durante os seis meses de tratamento, foram relatados eventos adversos, relacionados ou não ao tratamento do estudo, em 81,1% dos pacientes que receberam eszopiclona e em 70,8% dos que receberam placebo. Os eventos adversos mais frequentes foram gosto desagradável na boca, cefaleia, infecção, dor, náusea e faringite. Cefaleia foi o único evento adverso relatado em mais de 10% dos pacientes em ambos os grupos de tratamento. Durante os seis meses do estudo, a taxa de descontinuação devida a eventos adversos foi de 12,8% no grupo eszopiclona e de 7,1% no grupo placebo ($p < 0,05$), sendo as causas mais frequentes a ocorrência de sonolência (2,2% no grupo eszopiclona e 1,5% no grupo placebo), depressão (2,0% e 0%), gosto ruim na boca (1,7% e 0,5%), cefaleia (0% e 2%), astenia (1,0% e 1,5%) e insônia (0% e 1,5%). Após a descontinuação do tratamento, a taxa global de eventos diferentes dos observados durante o período de tratamento (ou piora daqueles eventos) foi semelhante nos grupos eszopiclona e placebo (11,2% e 10,7%, respectivamente). Não houve relatos de crises convulsivas, alucinações ou distúrbios de percepção, sintomas comumente relatados após a descontinuação de medicamentos hipnóticos. Não houve relatos de ansiedade no grupo tratado com eszopiclona.[2]

Um estudo de extensão aberto foi conduzido envolvendo 471 pacientes adultos, com idade entre 21 e 64 anos, que participaram do estudo de seis meses apresentado acima, dos quais 360 haviam recebido eszopiclona e 111 haviam recebido placebo no estudo inicial. Os resultados mostraram que os pacientes que receberam placebo durante o período duplo-cego do estudo e que passaram a receber eszopiclona no período aberto de extensão relataram redução da latência do sono, do tempo acordado durante o sono e do número de despertares noturnos, além de aumento do tempo total e da qualidade do sono. Observou-se também melhora dos escores de capacidade funcional, alerta e sensação de bem-estar em relação à avaliação basal (que correspondeu à avaliação final da fase duplo-cega do estudo) ($p \leq 0,0001$). Não houve evidências de tolerância em qualquer das medidas aferidas em ambos os grupos. Para os indivíduos que receberam placebo durante o período duplo-cego do estudo, a melhora dos parâmetros do sono obtida ao final do tratamento foi mantida durante os seis meses de tratamento aberto.[3]

**Idosos**

Em estudo multicêntrico de fase III, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, 231 pacientes idosos de ambos os sexos receberam 1 mg (n = 72) ou 2 mg (n = 79) de eszopiclona ou placebo (n = 80) durante duas semanas. O grupo que recebeu eszopiclona na dose de 2 mg apresentou latência para o sono significativamente menor comparada ao placebo ($p = 0,034$), com um tempo total de sono significativamente maior ($p = 0,0003$). Este grupo também apresentou menor tempo acordado durante o sono e cochilos diurnos mais curtos e menos frequentes, com melhores escores em relação a qualidade e profundidade do sono, alerta diurno e sensação de bem-estar comparado ao placebo ($p < 0,05$). O grupo que recebeu eszopiclona na dose de 1 mg não mostrou diferença significativa em relação ao placebo. O tratamento com eszopiclona foi bem tolerado, sendo que o evento adverso mais frequente considerado relacionado ao tratamento do estudo foi sensação de gosto desagradável na boca (8,3% no grupo eszopiclona 1 mg, 11,4% no grupo eszopiclona 2 mg e 15,0% no grupo placebo). Não foram relatados eventos adversos de quedas acidentais, amnésia ou alucinações.[4]

Outro estudo randomizado de fase III, duplo-cego e placebo-controlado avaliou idosos tratados com eszopiclona na dose de 2 mg (n = 136) ou placebo (n = 128), analisando seus efeitos por meio de polissonografia e de avaliações realizadas pelos próprios pacientes. Após duas semanas de tratamento, observou-se redução da latência e do tempo acordado após o início do sono, com aumento da duração, do tempo total, da eficiência e da qualidade e profundidade do sono, com superioridade significativa da eszopiclona em relação ao placebo. O número de despertares noturnos, entretanto, não diferiu entre os grupos de tratamento. Diferentemente do estudo anterior, não houve melhora nas medidas de alerta e bem-estar no grupo tratado com eszopiclona. O número e a duração dos cochilos diurnos diminuíram nos pacientes tratados com eszopiclona. O tratamento com eszopiclona

na dose de 2 mg foi bem tolerado, sendo que os eventos adversos relatados foram gosto desagradável na boca, boca seca, sonolência e torpor, mais frequentes do que no grupo tratado com placebo.[5]

Um estudo clinico de fase III de não inferioridade, duplo-cego, randomizado, de grupos paralelos, foi conduzido em pacientes ambulatoriais com idade entre 20 e 64 anos com insônia primária sintomática há pelo menos 3 meses. Foram randomizados 262 pacientes, dos quais 199 foram considerados elegíveis (população por protocolo). Os indivíduos receberam eszopiclona 3 mg (n = 102) ou zopiclona 7,5 mg (n = 97) por 4 semanas. A análise primária de eficácia foi efetuada por meio da avaliação da não-inferioridade da eszopiclona (Eurofarma) perante a zopiclona (Imovane) em relação ao Índice de Gravidade da Insônia (IGI) ao final do tratamento na população PP. A análise primária de eficácia demonstrou a não inferioridade entre os dois grupos de tratamento; não foi possível observar diferenças estatisticamente significativas entre eszopiclona e zopiclona (p = 0,588). O Índice de Pittsburgh de Qualidade do Sono (IPQS) foi avaliado como desfecho secundário e mostrou semelhança entre os medicamentos devido à não significância estatística apresentada (p = 0,248). No entanto, a análise secundária de eficácia por polissonografia demonstrou que o grupo tratado com eszopiclona apresentou maior tempo total de sono (p=0,039) e de eficiência do sono (p=0018) quando comparado com o grupo de pacientes que recebeu zopiclona. O perfil de segurança de ambos os tratamentos foi semelhante, e os eventos adversos mais comuns em ambos os grupos de tratamento foram disgeusia, dor de cabeça, tontura, irritabilidade e náusea.[6]

1. Zammit GK, McNabb LJ, Caron J et al. **Efficacy and safety of eszopiclone across 6-weeks of treatment for primary insomnia.** Curr Med Res Opin 2004; 20:1979-91.
2. Krystal AD, Walsh JK, Laska E et al. **Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adults with chronic insomnia.** Sleep 2003; 26:793-9.
3. Roth T, Walsh JK, Krystal A et al. **An evaluation of the efficacy and safety of eszopiclona over 12 months in patients with chronic and primary insomnia.** Sleep Med 2005; 6:487-95.
4. Scharf M, Erman M, Roseberg R et al. **A 2-week efficacy and safety study of eszopiclona in elderly patients with primary insomnia.** Sleep 2005; 28:720-7.
5. McCall WV, Erman M, Krystal AD et al. **A polysomnography study of eszopiclone in elderly patients with insomnia.** Curr Med Res Opin 2006; 22:1633-1642.
6. Pinto Jr LR, Bittencourt LR, Treptow EC, Braga LR, Tufik S. **Eszopiclone versus zopiclone in the treatment of insomnia**. Clinics. 2016;71(1):5-9

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Propriedades Farmacodinâmicas

A eszopiclona é um fármaco não benzodiazepínico hipnótico derivado da classe das ciclopirrolonas. O mecanismo de ação da eszopiclona como um hipnótico não é completamente esclarecido. Seu efeito hipnótico resulta da interação com os receptores gama-aminobutírico (GABA) em domínios de ligação localizados perto ou alostericamente acoplados a receptores benzodiazepínicos.

### Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética da eszopiclona foi investigada em indivíduos saudáveis (adultos e idosos) e em pacientes com doença hepática e com doença renal. Em indivíduos saudáveis, o perfil farmacocinético foi examinado após doses únicas de até 7,5 mg e depois uma vez por dia administração de 1, 3 e 6 mg durante 7 dias. A eszopiclona é rapidamente absorvida após administração por via oral, com tempo para atingir a concentração máxima ($T_{máx}$) de aproximadamente 1 hora. A meia vida de eliminação terminal ($t_{1/2}$) foi de aproximadamente 6 horas. Em adultos saudáveis, a eszopiclona não se acumula quando administrada uma vez por dia.

### Absorção e distribuição

A eszopiclona é rapidamente absorvida após a administração oral. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas dentro de cerca de 1 hora após a administração oral. A eszopiclona está fracamente ligada às proteínas plasmáticas (52-59%). A alta fração de fármaco livre no plasma sugere que sua distribuição não seja afetada por interações com outros medicamentos relacionados à ligação com proteínas plasmáticas.

### Metabolismo

Após a administração oral, a eszopiclona é amplamente metabolizada por oxidação e desmetilação. Os metabólitos plasmáticos primários são (S) -zopiclona-N-óxido e (S) -N-desmetil zopiclona; o último composto liga-se aos receptores GABA com uma potência substancialmente inferior que a eszopiclona, e o composto anterior mostra ligação não significativa a este receptor. Estudos in vitro mostraram que as enzimas CYP3A4 e

CYP2E1 estão envolvidas no metabolismo da eszopiclona. Eszopiclona não mostrou qualquer potencial inibitório em CYP450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 em hepatócitos humanos criopreservados.

**Eliminação**
Após a administração oral, a eszopiclona é eliminada com uma $t_{1/2}$ média de aproximadamente 6 horas. Até 75% de uma dose oral de zopiclona racêmica é excretada na urina, principalmente como metabólitos. Um perfil de excreção semelhante seria esperado para a eszopiclona, o isômero S da zopiclona racêmica. Menos de 10% da dose de eszopiclona administrada por via oral é excretada na urina como medicamento original.

**Efeito dos Alimentos**
A administração de 3 mg de eszopiclona a indivíduos adultos sadios após a ingestão de uma refeição com alto teor de gorduras não alterou a área sob a curva (ASC) de concentração *versus* tempo e nem sua $t_{1/2}$; observou-se, entretanto, redução da concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) em 21% e aumento da $T_{máx}$ em cerca de 1 hora.

**Farmacocinética em grupos especiais de pacientes**

**Idade**
Não foram estabelecidas a segurança e eficácia do uso de eszopiclona em pacientes acima de 65 anos. Com base em estudos anteriores realizados com eszopiclona, pacientes idosos devem iniciar o tratamento com doses de 1 mg, não ultrapassando os 2 mg.

**Gênero**
A farmacocinética da eszopiclona em homens e mulheres é semelhante.

**Raça**
A análise de dados de todos os indivíduos participantes de estudo fase 1 com eszopiclona, não mostrou alteração da farmacocinética.

**Pacientes com Insuficiência hepática**
Pacientes com insuficiência hepática grave tiveram exposição duas vezes maior em relação a voluntários sadios com doses de 2 mg de eszopiclona, embora não tenham sido observadas alterações na $C_{máx}$ e no $T_{máx}$. A farmacocinética de eszopiclona não foi avaliada em pacientes com disfunção hepática.

**Pacientes com Insuficiência renal**
Não foram observadas diferenças significativas na farmacocinética de pacientes com insuficiência renal de qualquer grau, não havendo necessidade de ajuste de dose para estes pacientes.

**Pacientes pediátricos**
A segurança e eficácia de eszopiclona em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

**Carcinogênese, mutagênese e fertilidade**
Em um estudo de carcinogenicidade em ratos, a administração oral de eszopiclona para 97 (machos) ou 104 (fêmeas) semanas não resultou em aumentos nos tumores. Os níveis plasmáticos (AUC) de eszopiclona com a dose mais alta testada (16 mg / kg / dia) são aproximadamente 80 (fêmeas) e 20 (machos) vezes as doses em humanos na dose humana máxima recomendada de 3 mg/dia. No entanto, em um estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos, a administração oral de zopiclona racêmica (1, 10 ou 100 mg/kg/dia) resultou em aumentos nos adenocarcinomas de glândula mamária (fêmeas) e adenomas e carcinomas de células foliculares da glândula tireoide (machos) na dose mais alta testada. Os níveis plasmáticos de eszopiclona nesta dose são aproximadamente 150 (fêmeas) e 70 (machos) vezes aquelas em humanos na dose humana máxima recomendada de eszopiclona. O mecanismo para o aumento dos adenocarcinomas mamários é desconhecido. Pensa-se que o aumento nos tumores da tireoide é devido ao aumento dos níveis de TSH secundário ao aumento do metabolismo dos hormônios circulantes da tireoide, um mecanismo não considerado relevante para os seres humanos.

Em um estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos, a administração oral de zopiclona racêmica (1, 10 ou 100 mg/kg/dia) produziu aumento nos carcinomas e nos carcinomas mais adenomas pulmonares (fêmeas) e fibromas e sarcomas da pele (machos) na maior dose testada. Os tumores cutâneos foram devidos a lesões cutâneas induzidas pelo comportamento agressivo, um mecanismo não relevante para os seres humanos. Um

estudo de carcinogenicidade de eszopiclona foi realizado em camundongos em doses orais até 100 mg/kg/dia. Embora este estudo não tenha atingido uma dose máxima tolerada e, portanto, foi inadequado para a avaliação geral do potencial carcinogênico, nenhum aumento em tumores pulmonares ou cutâneos foi observado em doses que produzem níveis plasmáticos de eszopiclona aproximadamente 90 vezes aquelas na dose humana máxima recomendada de eszopiclona (e 12 vezes a exposição no estudo com racemato).

A eszopiclona não aumentou os tumores em um bioensaio com ratos transgênicos para p53 com doses orais até 300 mg/kg/dia.

**Mutagênese**
A eszopiclona foi clastogênica em ensaios *in vitro* (linfoma de ratos e aberrações cromossômicas) em células de mamífero. A eszopiclona foi negativa no teste de mutação do gene bacteriano *in vitro* (Ames) e em um teste de micronúcleo *in vivo*.

(S) -N-desmetil zopiclona, um metabólito da eszopiclona, foi positivo em ensaios de aberração cromossômica *in vitro* em células de mamífero. (S) -N-desmetil zopiclona foi negativo no teste de mutação do gene bacteriano *in vitro* (Ames) e em um teste *in vivo* de aberração cromossômica e de micronúcleo.

**Reprodução**
A administração oral de eszopiclona a ratos antes e durante o acasalamento, e continuando no sexo feminino até o dia 7 da gestação (doses até 45 mg/kg/dia em machos e fêmeas ou até 180 mg/kg/dia apenas em fêmeas) resultou em diminuição da fertilidade, sem gravidez na maior dose testada quando ambos machos e fêmeas foram tratados. Nas fêmeas, houve um aumento nos ciclos estral anormais na dose mais alta testada. Nos machos, foram observadas diminuições no número e na motilidade dos espermatozoides e aumentos nos espermatozóides morfologicamente anormais nas doses média e alta. A dose sem efeito para efeitos adversos na fertilidade (5 mg/kg/dia) é 16 vezes a dose humana máxima recomendada em mg/m².

## 4. CONTRAINDICAÇÕES
**Hezo®** é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à eszopiclona ou a algum componente da fórmula.

**Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica (menores de 18 anos)**
Deve-se ter cautela no uso do produto em crianças e jovens com menos de 18 anos, uma vez que não foram estabelecidas a segurança e eficácia do uso de eszopiclona para esses pacientes.

**Precauções e Advertências:**
**Pacientes idosos acima de 65 anos**
**Este medicamento é contraindicado na faixa etária acima de 65 anos, uma vez que não foram estabelecidas a segurança e eficácia do uso de eszopiclona para esses pacientes.**

**Associação com Álcool e/ou outros medicamentos**
**Hezo®** não deve ser ingerido junto com álcool e/ou outros medicamentos que possam causar sonolência.
**Hezo®** não deve ser usado por pacientes com doença hepática grave e com história de abuso de álcool e drogas.

**Gravidez e lactação**
**Categoria de risco na gravidez C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas e no período de aleitamento sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Habilidade para dirigir e operar máquinas**
Devido a suas propriedades farmacológicas e seus efeitos no sistema nervoso central (SNC), **Hezo®** pode afetar adversamente a habilidade para dirigir ou operar máquinas, sendo que este risco pode ser aumentado com a ingestão concomitante de álcool. Não se deve, portanto, dirigir veículos ou operar máquinas quando da ingestão concomitante de **Hezo®** e álcool.

**Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo 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.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

### Advertências

**Avaliação de comorbidades associadas**

Os distúrbios do sono podem ser a manifestação física de alguma outra patologia. O tratamento sintomático da insônia só deve ser iniciado após avaliação cuidadosa do paciente.

A falha no tratamento da insônia após 07 a 10 dias pode indicar a presença de doença psiquiátrica primária e/ou outra doença, que deve ser avaliada.

O agravamento da insônia e/ou o aparecimento de outros sinais de alteração do comportamento pode ser consequência de distúrbio psiquiátrico. Tais alterações podem surgir no curso do tratamento com sedativo/hipnóticos, incluindo a eszopiclona.

Uma vez que alguns dos efeitos adversos importantes de eszopiclona parecem estar relacionados com a dose, é importante utilizar a dose eficaz mais baixa possível, especialmente em pacientes idosos.

**Reações anafiláticas e anafilactoides sérias**

Foram relatados casos raros de angioedema envolvendo a língua, glote ou laringe em pacientes após ter tomado a primeira ou subsequente dose de sedativos-hipnóticos, incluindo eszopiclona. Alguns pacientes tiveram sintomas adicionais como dispnéia, fechamento da garganta ou náuseas e vômitos que sugerem anafilaxia. Alguns pacientes necessitaram de terapia médica no departamento de emergência. Se o angioedema envolver a língua, glote ou laringe, a obstrução das vias aéreas pode ocorrer e ser fatal. Os pacientes que desenvolvem angioedema após o tratamento com eszopiclona não devem ser expostos ao medicamento.

**Anormalidades de pensamento e mudanças comportamentais**

Ampla variedade de alterações anormais de pensamento e comportamento foi relatada com o uso de eszopiclona em associação com sedativos / hipnóticos. Algumas dessas alterações podem ser caracterizadas por diminuição da inibição (por exemplo, agressividade e extroversão que pareçam fora de habitual), similar aos efeitos produzidos pelo álcool e outros depressores do Sistema Nervoso Central (SNC). Outros relataram mudança comportamental como comportamento bizarro, agitação, alucinações e despersonalização. A amnésia e outros sintomas neuropsiquiátricos podem ocorrer de forma imprevisível. Em pacientes deprimidos, o agravamento da depressão, incluindo pensamentos e ações suicidas (incluindo suicídios concluídos), foi relatado em associação com o uso de sedativos / hipnóticos.

Comportamentos complexos, como sonambulismo e “dirigir dormindo” (ou seja, dirigir enquanto não totalmente acordado após a ingestão de um sedativo hipnótico, com amnésia para o evento) foram relatados. Esses eventos podem ocorrer em pessoas previamente virgens de tratamento com sedativos-hipnóticos e naquelas que já fazem uso de sedativos-hipnóticos. Embora comportamentos como dirigir dormindo possam ocorrer com eszopiclona sozinha em doses terapêuticas, o uso de álcool e outros depressores do SNC em conjunto com eszopiclona parece aumentar o risco de tais comportamentos, assim como o uso de eszopiclona em doses que excedam a dose máxima recomendada. Devido ao risco para o paciente e para a comunidade, a descontinuação de **Hezo®** deve ser fortemente considerada para os pacientes que relatam um episódio de “dirigir dormindo”.

Informe os pacientes e seus familiares que os hipnóticos sedativos podem causar pensamentos anormais e mudanças de comportamento, incluindo " dirigir dormindo" e outros comportamentos complexos, enquanto não completamente acordados (preparar e comer alimentos, fazer chamadas telefônicas ou fazer sexo). Diga aos pacientes que entrem em contato imediatamente caso desenvolverem algum desses sintomas.

Outros comportamentos complexos (por exemplo, preparar e comer alimentos, fazer chamadas telefônicas ou ter relações sexuais) foram relatados em pacientes que não estão totalmente acordados depois de tomar um sedativo/hipnótico. Tal como acontece com a condução do sono, os pacientes geralmente não se lembram desses eventos. Estes eventos geralmente não são lembrados pelos pacientes. A amnésia anterógrada e outros sintomas neuropsiquiátricos podem ocorrer de forma imprevisível, principalmente em pacientes deprimidos.

O agravamento da depressão, incluindo pensamentos e ações suicidas (incluindo suicídios concluídos), é relatado em associação com o uso de sedativos / hipnóticos.

Os comportamentos anormais acima citados podem ser induzidos por drogas, de origem espontânea ou ainda resultado de um distúrbio físico ou psiquiátrico subjacente. No entanto, o surgimento de qualquer novo sinal ou comportamento exige avaliação cuidadosa e imediata.

**Efeitos de retirada abrupta**
Após a diminuição ou a retirada abrupta do uso de sedativos / hipnóticos, há relatos de sinais e sintomas semelhantes aos associados com a retirada de outros medicamentos depressores do SNC (ver abuso e dependência).

**Associação de álcool e outros depressores do SNC**
Devido aos efeitos potencialmente aditivos, podem ser necessários ajustes de dose quando **Hezo®** é combinado com outros medicamentos depressores do SNC. Pode ocorrer aumento do efeito depressivo central em caso de ingestão concomitante com neurolépticos, hipnóticos, ansiolíticos/sedativos, agentes antidepressivos, analgésicos narcóticos, medicamentos antiepiléticos, anestésicos e anti-histamínicos sedativos. No caso dos analgésicos narcóticos, o aumento da euforia também pode ocorrer levando a um aumento na dependência psíquica. **Hezo®** não deve ser administrado com bebidas alcoólicas, devido ao aumento do efeito sedativo da eszopiclona.

**Efeitos depressores do SNC e deterioração de desempenho no dia seguinte**
A eszopiclona, como outros hipnóticos, apresenta efeitos depressores do SNC. Devido ao rápido início de ação, a eszopiclona, só deve ser ingerida imediatamente antes de ir para a cama ou após o paciente ter ido para a cama.

Os pacientes em uso de eszopiclona devem ser advertidos a não realizarem atividades perigosas que requeiram pronta e completa coordenação motora ou agilidade mental (por exemplo, operar máquinas ou dirigir automóvel). Após a ingestão do fármaco, os pacientes devem ser avisados quanto a possível deterioração do desempenho de tais atividades no dia seguinte a ingestão de eszopiclona.

A eszopiclona como outros hipnóticos, pode produzir depressão do SNC, principalmente quando associado com outros medicamentos psicotrópicos depressores do SNC como benzodiazepínicos, opioides, antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes, anti-histaminicos, etanol e outras drogas, incluindo o uso diário. Pode ser necessária a redução de dose de **Hezo®** e outros depressores do SNC.

**Esse medicamento não deve ser administrado com bebida alcóolica. A administração de Hezo® com outros sedativos hipnóticos na hora de dormir ou no meio da noite não é recomendada.**

A deterioração de desempenho no dia seguinte pode ocorrer em alguns pacientes com as doses mais elevadas de **Hezo®** (2 mg ou 3 mg), mesmo quando administrado como prescrito. Os prescritores devem monitorar os efeitos depressivos em excesso, mas o comprometimento pode ocorrer na ausência de sintomas (ou mesmo com melhora subjetiva), e o comprometimento pode não ser detectado de forma confiável pelo exame clínico normal (ou seja, menos do que o teste psicomotor formal). O risco de comprometimento psicomotor no próximo dia é aumentado se **Hezo®** for tomado com menos de uma noite completa de sono restante (7 a 8 horas); se for superior à dose recomendada; se co-administrado com outros depressores do SNC; ou co-administrado com outras drogas que aumentam os níveis sanguíneos de eszopiclona.

**Precauções**
**Hezo®** deve ser tomado imediatamente antes de deitar. Pacientes que não vão para a cama após a ingesta de eszopiclona podem apresentar amnésia anterógrada, tontura e náuseas.

A eszopiclona deve ser usada com cautela em pacientes com patologias que afetam a resposta metabólica e hemodinâmica.

Como o uso de hipnóticos pode causar depressão respiratória, eszopiclona deve ser usada com cautela em pacientes apresentando doenças respiratórias.

**Cuidados e advertências para populações especiais**:
**Adequação da Dose em Pacientes Idosos até 65 anos**
Devido a alguns eventos adversos importantes da eszopiclona estarem relacionados com a dose, é importante utilizar a menor dose eficaz possível, especialmente no idoso. Em pacientes até 65 anos é recomendada a dose inicial de eszopiclona de 1 mg, não ultrapassando 2 mg.

**Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática**
Não foram estabelecidas a segurança e eficácia do uso de eszopiclona em pacientes com doenças hepáticas, cirrose ou insuficiência hepática.

**Uso na insuficiência renal sem ajuste de dose**
Não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com algum grau de insuficiência renal, uma vez que menos de 10% de eszopiclona é excretada inalterada na urina.

**Adequação da dose no uso concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 e depressores do SNC**
A dose de eszopiclona deve ser reduzida em pacientes em uso de inibidores potentes do CYP3A4, tais como cetoconazol. Também é recomendada a diminuição da dose quando **Hezo®** é administrado com agentes depressores do SNC.

**Uso em pacientes com depressão**
Os sedativos/hipnóticos são medicamentos que devem ser administrados com precaução em doentes que apresentem sinais e sintomas de depressão. Tendências suicidas podem estar presentes nestes pacientes, e medidas protetoras podem ser necessárias. A superdosagem intencional é mais comum neste grupo de pacientes. Portanto, deverá ser utilizada a menor dose eficaz possível.

**Pacientes grávidas**
A eszopiclona pertence a categoria C da classificação de risco (**este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista**).

O uso de **Hezo®** não é recomendado durante a gravidez. Não existem estudos bem controlados da eszopiclona em mulheres grávidas. A eszopiclona deve ser usada durante a gravidez apenas se o benefício justificar o risco potencial ao feto.

A administração oral de eszopiclona a ratas grávidas (62,5, 125 ou 250 mg/kg/dia) e coelhas (4, 8 ou 16 mg/kg/dia) durante a organogênese não apresentaram evidência de teratogenicidade até altas doses testadas. Em ratos, o peso fetal reduzido e o aumento da incidência de variações esqueléticas e/ou ossificação retardada foram observados nas doses média e alta. A dose de efeito não observado para eventos adversos no desenvolvimento embriofetal é 200 vezes a dose humana máxima recomendada (MRHD) de 3 mg/dia numa base de mg/m². Não foram observados efeitos sobre o desenvolvimento embriofetal em coelhos; a dose mais alta testada é de aproximadamente 100 vezes a MRHD em mg/m². A administração oral de eszopiclona (60, 120 ou 180 mg/kg/dia) a ratas grávidas durante a gravidez e a lactação resultou em aumento da perda pós-implantação, diminuição do peso pós-parto e da sobrevivência dos filhotes, e aumento da resposta de sobressalto dos filhotes em todas as doses. A dose mais baixa testada é aproximadamente 200 vezes a MRHD em mg/m². A eszopiclona não teve efeitos sobre outras medidas de desenvolvimento ou função reprodutiva na prole. A dose mais baixa testada é aproximadamente 200 vezes a MRHD em mg/m². A eszopiclona não teve efeitos sobre outras medidas de desenvolvimento ou função reprodutiva na prole.

**Lactantes**
Não se sabe se eszopiclona é excretada no leite humano. **Hezo®** não deve ser utilizado por mulheres durante o período de lactação.

**Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.**

**Uso pediátrico**
A segurança e a eficácia de eszopiclona em crianças com idade inferior a 18 anos não foi estabelecida.

**Atenção: Contém o corante dióxido de titânio.**

**Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25 g/comprimido revestido.**
**Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

**Depressores do SNC**
Pode ocorrer aumento do efeito depressivo central em caso de ingestão concomitante com neurolépticos, hipnóticos, ansiolíticos/sedativos, agentes antidepressivos, analgésicos narcóticos, medicamentos antiepiléticos, anestésicos e anti-histamínicos sedativos. A redução de dose de **Hezo®** e depressores do SNC concomitantes deve ser considerada. O uso de **Hezo®** com outros sedativos / hipnóticos na hora de dormir ou no meio da noite não é recomendado.

**Etanol:** potencialização do efeito sobre o desempenho psicomotor foi observada com a administração concomitante de eszopiclona e etanol 0,70 g/kg, até 4 horas após a administração de etanol.

**Paroxetina:** a administração de doses únicas de eszopiclona 3 mg e 20 mg de paroxetina diária por 7 dias não produziu nenhuma interação farmacocinética ou farmacodinâmica.

**Lorazepam:** a administração de doses únicas de eszopiclona 3 mg e 2 mg de lorazepam não teve efeitos clinicamente relevantes sobre a farmacodinâmica ou farmacocinética de cada droga.

**Olanzapina:** a administração de eszopiclona 3 mg e 10 mg de olanzapina produziu uma diminuição na pontuação DSST *score* (*The Digital Symbol Substitution Test score*), que é uma escala utilizada para avaliação de habilidades. A interação foi farmacodinâmica, não havendo alteração na farmacocinética de qualquer droga.

**Drogas que inibem o CYP3A4 (cetoconazol)**
A redução da dose de eszopiclona é necessária quando em uso concomitante com inibidor potente de CYP3A4. CYP3A4 é a principal via metabólica para eliminação da eszopiclona. A exposição da eszopiclona foi aumentada de 2,2 vezes pela coadministração de cetoconazol, um inibidor potente de CYP3A4, na dose de 400 mg por dia durante 5 dias. $C_{máx}$ e $t_{1/2}$ foram aumentadas de 1,4 vezes e 1,3 vezes, respectivamente. Outros inibidores potentes do CYP3A4 (por exemplo, itraconazol, claritromicina, diclofenaco, imatinibe, inibidores de protease, isoniazida, nefazodona, nicardipina, propofol, quinidina, telitromicina, verapamil, troleandomicina, ritonavir, nelfinavir) devem comportar-se de forma semelhante.

**Drogas que induzem o CYP3A4 (rifampicina)**A exposição da zopiclona racêmica foi diminuída de 80% pelo uso concomitante de rifampicina, um potente indutor do CYP3A4. O efeito semelhante é esperado com eszopiclona. Outros medicamentos indutores da CYP3A4 que tem potencial para interação com a eszopiclona são carbamazepina, fenobarbital, fenitoína.

**Fitoterápicos e suplementos nutricionais**
Pode ocorrer aumento do efeito depressivo central em caso de ingestão concomitante com Erva-de-São-João, Kava kava, Centella asiática e Valeriana. A redução de dose de **Hezo®** e depressores do SNC concomitantes deve ser considerada. O uso de **Hezo®** com outros sedativos / hipnóticos na hora de dormir ou no meio da noite não é recomendado. Pode ocorrer redução do efeito depressivo central em caso de ingestão concomitante com Erva-de-São-João.

**Erva-de-São-João** (*Hypericum perforatum*): potente indutor da CYP3A4.

**Kava kava** (*Piper methysticum*): inibidor da CYP 2E1.

**Centella asiatica** (*Centella asiatica*): Extratos de Centella asiatica e os constituintes ativos inibem as atividades de CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4 com potência variável, sendo a CYP2C9 a isoforma mais susceptível à inibição.

**Valeriana** (*Valeriana officinalis*): pode aumentar a sonolência causada pela eszopiclona.

**Outros medicamentos**
Quando a eszopiclona foi administrada junto com a digoxina e varfarina, nenhuma interação farmacocinética foi observada.

**Tolerância**
A perda da eficácia do efeito sedativo/hipnótico de benzodiazepínicos e não benzodiazepínicos, como a eszopiclona, pode estar presente com o uso prolongado por algumas semanas.

**Abuso e dependência**
Em estudo realizado em indivíduos com histórias conhecidas de abuso a benzodiazepínico, a eszopiclona com doses de 6 e 12 mg produziram efeitos eufóricos similares aos de diazepam 20 mg. Neste mesmo estudo, em doses de 2 vezes ou mais que o máximo recomendado de doses, um aumento dose-dependente de relatos de amnésia e alucinações foi observado tanto para eszopiclona quanto para diazepam.

Após 48h a retirada abrupta de eszopiclona foram relatados sintomas como ansiedade, sonhos anormais, náuseas e dor de estômago.

A utilização de benzodiazepínicos e agentes similares pode levar à dependência física e psicológica. O risco de abuso e dependência aumenta com a dose e duração do tratamento e uso concomitante de outras drogas psicoativas. O risco também é maior para os pacientes que têm história de uso de álcool ou drogas, ou histórico de distúrbios psiquiátricos. Estes pacientes devem estar sob vigilância cuidadosa quando receberem eszopiclona ou qualquer outro hipnótico.
Referência: Monti JM. *Eszopiclone: its use in the treatment of insomnia. Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2007:3(4) 441-453.

**Testes Laboratoriais**
Este medicamento não interfere em testes laboratoriais.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
**Hezo®** deve ser armazenado em temperatura ambiente, de 15 ºC a 30 ºC. Proteger da umidade. O prazo de validade de **Hezo®** é de 24 meses.

**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.**

**Aspecto físico: Hezo®** apresenta-se na forma de comprimido revestido, 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
**Hezo®** deve ser administrado por via oral. Deve ser administrado imediatamente antes de se deitar e apenas se houver disponibilidade de 7 a 8 horas de sono.

**Adultos acima de 18 anos:**
A dose de **Hezo®** deve ser individualizada.
A dose inicial recomendada de **Hezo®** é de 1 mg. A dose pode ser aumentada para 2 mg ou 3 mg, se clinicamente indicado.
A dose total de **Hezo®** não deve exceder 3 mg, uma vez ao dia, antes de deitar-se para dormir.
A dose de manutenção de **Hezo®** na maioria das pessoas é de 2-3 mg e deve ser tomada imediatamente antes de ir para a cama e apenas se o paciente tiver disponível 7-8 horas de sono.
**Hezo®** não deve ser administrado concomitantemente com álcool ou com outros medicamentos sedativos.
A tomada de **Hezo®** com ou imediatamente após refeição copiosa e rica em gordura pode reduzir a sua absorção e reduzir seu efeito.

**Populações especiais:**
Este medicamento não deve ser usado por menores de 18 anos e nem por mulheres grávidas.

Em pacientes até 65 anos é recomendada a dose inicial de eszopiclona de 1 mg, não ultrapassando 2 mg. Recomenda-se que em pacientes idosos com até 65 anos ou debilitados e naqueles em uso de inibidores CYP3A4 potentes, a dose total de **Hezo®** não deve exceder 2 mg.
Não é necessário o ajuste de dose em pacientes com Insuficiência Renal.

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

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

**Dados provenientes do estudo EF097:**
**Muito comuns (> 10%):**
Cefaleia, Disgeusia e Tonturas.
**Comuns (frequentes) (> 1% e ≤ 10%):**
Acufenos, Tosse, Apetite diminuído, Boca seca, Defeito de memória, Diarreia, Dispepsia, Dor, Dor abdominal, Dor abdominal alta, Dor cervical, Dor orofaríngea, Dorsalgia, Edema das extremidades inferiores, Estado gripal, Fadiga, Hipostesia, Irritabilidade, Náuseas, Nervosismo, Obstipação, Pesadelo, Rinorreia, Vômito, Xerose cutânea, Agitação, Cor da urina anormal, Herpes oral, Hipertensão, Lesão da pele e Parestesia.
**Incomuns (infrequentes) (> 0,1% e ≤ 1%):**
Apatia, Dispneia, Edema das extremidades, Estado confusional, Hipoestesia oral, Labilidade emotiva, Obstrução das vias respiratórias superiores e Sede.

**Dados oriundos da revisão de estudos clínicos:**
**Muito comuns (> 10%):**
Dor de cabeça, gosto desagradável,
**Comuns (frequentes) (> 1% e ≤ 10%):**
Infecção viral, boca seca, dispepsia, náusea, vômito, ansiedade, confusão, depressão, tontura, alucinação, nervosismo, sonolência, infecção do trato respiratório, rash, libido diminuída, dismenorreia, ginecomastia, infecção do trato urinário, lesão acidental, dor no peito, migrânea e edema periférico.
**Incomuns (infrequentes) (> 0,1% e ≤ 1%):**
Reação alérgica, celulite, edema facial, febre, halitose, onda de calor, hérnia, mal-estar, rigidez do pescoço, fotosensibilidade, hipertensão, anorexia, colelitíase, aumento do apetite, melena, ulceração bucal, sede, estomatite ulcerativa, anemia, linfadenopatia, hipercolesterolemia, aumento de peso, perda de peso, artrite, bursite, transtorno da articulação (principalmente inchaço, rigidez e dor), cãibras nas pernas, miastenia, espasmos, agitação, apatia, ataxia, labilidade emocional, hostilidade, hipertonia, hipestesia, incoordenação, insônia, comprometimento da memória, neurose, nistagmo, parestesia, reflexos diminuídos, pensamento anormal (principalmente dificuldade de concentração), vertigem, asma, bronquite, dispneia, epistaxe, soluço, laringite, acne, alopecia, dermatite de contato, pele seca, eczema, descoloração da pele, transpiração, urticária, conjuntivite, olhos secos, dor nas orelhas, otite externa, otite média, zumbido, distúrbio vestibular, amenorréia, ingurgitamento de mama, aumento de mama, neoplasia de mama, dor de mama, cistite, disúria, galactorreia em mulheres, hematúria, cálculos renais, dor nos rins, mastite, menorragia, metrorragia, freqüência urinária, incontinência urinária, hemorragia uterina, hemorragia vaginal, vaginite.
**Raras (<0,1%):**
Tromboflebite, colite, disfagia, gastrite, hepatite, hepatomegalia, danos ao fígado, úlcera do estômago, estomatite, edema da língua, hemorragia retal, desidratação, gota, hiperlipemia, hipocalemia, artrose, miopatia, ptose, marcha anormal, euforia, hiperestesia, hipocinesia, neurite, neuropatia, estupor, tremor, eritema multiforme, furunculose, herpes zoster, hirsutismo, erupção maculopapular, erupção vesiculobolhosa, hiperacusia, irite, midríase, fotofobia, oligúria, pielonefrite, uretrite.

**Dados oriundos de experiência pós-comercialização:**
Além das reações adversas observadas durante os ensaios clínicos, disosmia, uma disfunção olfativa caracterizada por distorção do sentido do olfato, foi relatada durante a vigilância pós-comercialização com eszopiclona. Como este evento é relatado espontaneamente de uma população de tamanho desconhecido, não é possível estimar a frequência deste evento.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

**10. SUPERDOSE**
Sintomas relacionados à superdose são: sintomas característicos de depressão do SNC, como sonolência, confusão, letargia, ataxia, hipotonia, hipotensão, meta-hemoglobinemia, depressão respiratória e coma.
O tratamento em casos de superdose é sintomático e de suporte em ambiente clínico adequado, com atenção especial às funções respiratórias e cardiovasculares. A lavagem gástrica ou carvão ativado é útil somente quando realizada imediatamente após a ingestão. Em todos os casos de superdose, o flumazenil pode ser um antídoto útil pela sua ação em bloquear os efeitos da eszopiclona em sistema nervoso central através da interação competitiva nos receptores benzodiazepínicos. Os efeitos dos agonistas não benzodiazepínicos (como a eszopiclona) nos receptores benzodiazepínicos, também são bloqueados pelo flumazenil.
A possibilidade de ingestão múltipla de drogas deve ser considerada. A respiração, o pulso, a pressão sanguínea e outros sinais apropriados devem ser monitorados e as medidas gerais de suporte devem ser empregadas. A hipotensão e a depressão do SNC devem ser monitoradas e tratadas por meio de intervenção médica apropriada.
O valor da diálise no tratamento de sobredosagem não foi determinado.

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

**DIZERES LEGAIS**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO.**
**O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.**

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

Registro: 1.0372.0295

Farm. Resp.: Dra. Silmara Souza Carvalho Pinheiro.
CRF-SP n° 37.843

**Registrado por: Supera Farma Laboratórios S.A.**
Rua Domingos Jorge, 1000, Edif 104, Andar 03, Sala 03, Anexo 1100
Socorro – São Paulo - SP
CNPJ: 43.312.503/0001-05
Indústria Brasileira

**Produzido por**: **Eurofarma Laboratórios S.A.**
Rod. Pres. Castello Branco, 3.565 - Itapevi - SP.

**Comercializado por: Supera RX Medicamentos Ltda.**
Extrema – MG.

CENTRAL DE ATENDIMENTO
WWW.SUPERAFARMA.COM.BR
supera.atende@superarx.com.br
0800-708-1818

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 02/12/2025.**

| Dados submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera a bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Data do expediente** | **No. expediente** | **Assunto** | **Data do expediente** | **N° do expediente** | **Assunto** | **Data de aprovação** | **Itens de bula** | **Versões (VP/VPS)** | **Apresentações relacionadas** |
| 05/07/2021 | | 10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | ------ | ------ | ------ | ------ | ------ | VPS00 | 2 mg e 3 mg x 20 comprimidos |
| 12/07/2021 | | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ------ | ------ | ------ | ------ | 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES<br>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR | VPS01 | 2 mg e 3 mg x 20 comprimidos |
| 28/11/2024 | | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ------ | ------ | ------ | ------ | 4. CONTRAINDICAÇÕES<br>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES<br>7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO<br>DIZERES LEGAIS | VPS02 | 2 mg e 3 mg x 20 comprimidos |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 13/03/2025 | | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ------ | ------ | ------ | ------ | 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES | VPS03 | 2 mg e 3 mg x 20 comprimidos |
| 26/05/2025 | | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ------ | ------ | ------ | ------ | 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES<br>DIZERES LEGAIS | VPS04 | 2 mg e 3 mg x 20 comprimidos |
| 18/07/2025 | | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ------ | ------ | ------ | ------ | APRESENTAÇÕES | VPS05 | 2 mg x 20 ou 30 comprimidos<br><br>3 mg x 20, 30 ou 60 comprimidos |
| 11/02/2026 | | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ------ | ------ | ------ | ------ | COMPOSIÇÃO<br>4. CONTRAINDICAÇÕES<br>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES<br>7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO<br>DIZERES LEGAIS | VPS06 | 2 mg x 20 ou 30 comprimidos<br><br>3 mg x 20, 30 ou 60 comprimidos |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 05/10/2026 | | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ------ | ------ | ------ | ------ | DIZERES LEGAIS | VPS07 | 2 mg x 20 ou 30 comprimidos<br><br>3 mg x 20, 30 ou 60 comprimidos |