

ALOIS[®]

Apsen Farmacêutica S.A.
Comprimidos Revestidos
10 mg



ALOIS[®]

cloridrato de memantina

APSEN

FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos.

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 10 mg. Caixas contendo 15, 30, 50, 60 e 120 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

cloridrato de memantina (equivalente a 8,31 mg de memantina base) 10 mg

Excipientes* q.s.p. 1 comprimido

*Excipientes: lactose, celulose microcristalina, estearato de magnésio, fosfato de cálcio tribásico, croscarmellose sódica, dióxido de titânio, hipromelose + macrogol, macrogol.

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O ALOIS[®] é indicado para o tratamento de pacientes com doença de Alzheimer moderada a grave.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

ESTUDOS EM ANIMAIS:

Em estudos de curto prazo em ratos, tais como outros antagonistas do NMDA, houve indução da vacuolização e necrose neuronal (lesões de Olney) precedida de ataxia e outros sinais pré-clínicos apenas quando a memantina foi administrada em doses que conduzem a concentrações séricas máximas muito elevadas. Em estudos de longo prazo em roedores ou não roedores, estes efeitos nunca foram observados e, portanto, a relevância clínica destas evidências é desconhecida.

Em estudos de toxicidade repetida em roedores e cães foram observadas, inconsistentemente, alterações oculares, o que não ocorreu em macacos. Nos estudos clínicos com a memantina, os exames oftalmológicos específicos não revelaram alterações oculares.

Com doses elevadas em roedores foram observados fosfolípidios nos macrófagos pulmonares devido à acumulação da memantina nos lisossomas, sendo este efeito reconhecido em outras substâncias ativas com propriedades anfifílicas catiônicas. Existe uma relação possível entre esta acumulação e a vacuolização observada nos pulmões. A relevância clínica destes achados é desconhecida.

Genotoxicidade, carcinogenicidade e teratogenicidade

Não foi observada genotoxicidade nos estudos padronizados com a memantina.

Em estudos de longo prazo em ratos, não existem indícios de carcinogenicidade.

Em doses maternas tóxicas em ratos e coelhos, a memantina não foi teratogênica, e não foram observados efeitos adversos na fertilidade.

Em níveis de exposição idênticos ou ligeiramente superiores aos níveis humanos, foi observada a redução do crescimento do feto em ratos.

ESTUDOS EM HUMANOS:

Num estudo piloto de utilização da memantina em monoterapia, numa população de pacientes com a doença de Alzheimer moderada a grave (pontuação inicial no mini exame do estado mental – MMSE – compreendida entre 3 e 14), foi incluído um total de 252 pacientes ambulatoriais e, após 6 meses de estudo, foi evidenciado efeitos benéficos da memantina em comparação com o placebo (análise dos casos observados pela Impressão de Mudança Baseada na Entrevista com o Clínico - CIBIC-plus: $p=0,025$; Estudo Cooperativo da Doença de Alzheimer/Atividades da Vida Diária - ADCS-ADLsev: $p=0,003$; Bateria de Comprometimento Grave - SIB: $p=0,002$)¹.

Num estudo piloto de utilização da memantina em monoterapia, no tratamento da doença de Alzheimer leve a moderada (pontuação inicial no MMSE entre 10 e 22), foram incluídos 403 pacientes. Este estudo demonstrou que os pacientes tratados com memantina apresentaram um efeito estatisticamente significativo melhor do que aqueles que receberam placebo, em relação às medidas primárias: Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer - ADAS-cog ($p=0,003$) e CIBIC-plus ($p=0,004$) na semana 24 com base na última observação levada adiante (LOCF)².

Num outro estudo em monoterapia com a memantina, no tratamento da doença de Alzheimer leve a moderada, foi randomizado um total de 470 pacientes (pontuação inicial no MMSE de 11 a 23) e, na análise primária, definida prospectivamente, não foi observado significado estatístico na medida de eficácia primária na semana 24³.

Uma meta-análise contendo dados de estudos de pacientes com doença de Alzheimer, moderada a grave (pontuação inicial no MMSE abaixo de 20), referente à 6 estudos clínicos fase III, placebo-controlados, com duração de 6 meses, que incluiu estudos em monoterapia e estudos nos quais os pacientes recebiam uma dose fixa de um inibidor da acetilcolinesterase, demonstrou a existência de um efeito estatisticamente significativo a favor do tratamento com a memantina nos domínios cognitivo, global e funcional⁴. Nos casos nos quais os pacientes apresentaram uma piora simultânea nos três domínios, os resultados mostraram um benefício estatisticamente significativo da memantina na prevenção desta piora, uma vez que, 2 vezes mais dos pacientes no grupo placebo apresentaram piora nos três domínios do que no grupo memantina (21% vs 11%, $p<0,0001$)⁵.

Referências bibliográficas

- 1) Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2003; 348:1333-41.
- 2) Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR, Graham SM, Olin JT, McDonald S. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006 Aug; 14(8):704-15.
- 3) Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *J Alzheimers Dis.* 2008 Feb; 13(1):97-107.
- 4) Winblad B, Jones RW, Wirth Y, et al. Memantine in moderate to severe Alzheimer's Disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007; 24: 20-7.
- 5) Wilkinson D, Andersen HF. Analysis of the effect of memantine in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007; 24(2): 138-45.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACODINÂMICA

Mecanismo de ação

Existem cada vez mais evidências de que a evolução da doença de Alzheimer na demência neurodegenerativa e o aparecimento dos seus sintomas são decorrentes de disfunções na neurotransmissão glutamatergica, especialmente nos receptores NMDA.

A memantina é um antagonista não-competitivo dos receptores NMDA, de afinidade moderada e dependente de voltagem, que modula os efeitos dos níveis tônicos patologicamente elevados do glutamato que poderão levar à disfunção neuronal.

FARMACOCINÉTICA

Absorção

A biodisponibilidade absoluta da memantina é de aproximadamente 100%. O t_{max} situa-se entre 3 e 8 horas. Não existem indicações da influência dos alimentos na absorção da memantina.

Distribuição

As concentrações plasmáticas de memantina, no estado de equilíbrio entre 70 e 150 ng/ml (0,5 - 1 μ mol), com grandes variações interindividuais, são resultantes de doses diárias de 20 mg. Calculou-se uma taxa média de líquido cefalorraquidiano (LCR)/Soro de 0,52 quando administradas doses diárias de 5 a 30 mg. O volume de distribuição é cerca de 10 l/kg. Aproximadamente 45% da memantina encontra-se ligada a proteínas plasmáticas.

Biotransformação

No ser humano, as substâncias relacionadas à memantina circulante estão presentes na forma de composto original e representam cerca de 80%. Os principais metabólitos no ser humano são o N-3,5-dimetil-gludantano, a mistura isomérica de 4- e 6-hidroxi-memantina e o 1-nitroso-3,5-dimetil-adamantano, sendo que nenhum deles exibe atividade como antagonista do receptor NMDA.

Não foi detectado metabolismo catalisado pelo citocromo P 450 in vitro.

Num estudo com 14 C-memantina, administrada por via oral, uma média de 84% da dose no intervalo de 20 dias foi recuperada, 99% dos quais por excreção renal.

Eliminação

A memantina é eliminada com $t_{1/2}$ terminal de 60 a 100 horas, de maneira monoexponencial. Em voluntários com função renal normal, a depuração total (Cl_{tot}) tem o valor de 170 ml/min/1,73 m², sendo parte desta depuração renal total efetuada por secreção tubular.

A passagem renal também envolve a reabsorção tubular cuja mediação, provavelmente, ocorre através de proteínas de transporte de cátions. Em condições de urina alcalina, a taxa de depuração renal da memantina poderá ser reduzida por um fator de 7 a 9 (ver o item ADVERTÊNCIAS). A alcalinização da urina pode ser resultante de mudanças drásticas na dieta, como por exemplo, uma mudança de dieta carnívora para vegetariana, ou pela ingestão de grande quantidade de tampões gástricos alcalinizantes.

Linearidade

Estudos em voluntários demonstraram uma farmacocinética linear no intervalo de doses entre 10 e 40 mg.

RELAÇÃO FARMACOCINÉTICA/FARMACODINÂMICA

Para uma dose de 20 mg de memantina por dia, os níveis no LCR correspondem ao valor k_i (k_i = constante de inibição) da memantina, o qual é de 0,5 μ mol no córtex frontal humano.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de ALOIS[®] é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao cloridrato de memantina ou a qualquer outro componente da formulação.

Gravidez

Não existem dados clínicos do uso da memantina em mulheres grávidas. Estudos em animais, com níveis de exposição à memantina idênticos ou ligeiramente superiores aos níveis humanos, indicam a potencialidade para a redução do crescimento intrauterino (ver o item RESULTADOS DE EFICÁCIA). O risco potencial para o ser humano é desconhecido.

A memantina não deve ser administrada na gravidez, a menos que seja absolutamente necessária.

O ALOIS[®] está classificado na categoria B de risco na gravidez.

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

Lactação

Mulheres que utilizam ALOIS[®] não devem amamentar.

Não se tem conhecimento sobre a excreção da memantina no leite humano, no entanto, é bem provável que isso ocorra considerando-se a lipofilia da substância.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Recomenda-se cautela em pacientes com epilepsia, com antecedentes de episódios convulsivos ou com fatores predisponentes para epilepsia.

Deve-se evitar a utilização concomitante de antagonistas do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), tais como a amantadina, a cetamina ou o dextrometorfano, pois estas substâncias atuam no mesmo sítio de ação que a memantina podendo potencializar ou tornar mais frequente as reações adversas, principalmente aquelas relacionadas com o sistema nervoso central (SNC) (ver também o item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Alguns fatores que podem elevar o pH da urina devem ser monitorados cuidadosamente pelo paciente. Estes fatores incluem mudanças drásticas na dieta (ex: alteração de uma dieta carnívora para vegetariana) ou a tomada em grande quantidade de produtos gástricos tipo tampão, com efeito alcalinizante.

Além disso, o aumento do pH na urina pode ser provocado por episódios de acidose tubular renal (ATR) ou infecções graves das vias urinárias causadas por bactérias *Proteus*.

Os pacientes com infarto do miocárdio recente, comprometimento cardíaco congestivo descompensado (NYHA III-IV) ou com hipertensão não controlada devem ser supervisionados cuidadosamente, visto que, na maioria dos estudos clínicos, estes pacientes foram excluídos de participação e, portanto os dados disponíveis são limitados.

O ALOIS[®] 10 mg contém LACTOSE.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Geralmente, a doença de Alzheimer moderada a grave provoca perturbações na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. O ALOIS[®] tem uma influência pequena ou moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas e, portanto, os pacientes ambulatoriais devem ser alertados para terem cuidados especiais quanto a isso.

DURANTE O TRATAMENTO, O PACIENTE PRECISA TER ESPECIAL ATENÇÃO AO DIRIGIR VEÍCULOS OU OPERAR MÁQUINAS, POIS A SUA HABILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS.

Gravidez

O ALOIS[®] está classificado na categoria B de risco na gravidez.

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

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Para o uso em idosos, crianças e outros grupos de risco, verificar o item POSOLOGIA.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações Farmacodinâmicas e Farmacocinéticas

As seguintes interações medicamentosas podem ocorrer em decorrência dos efeitos farmacológicos e do mecanismo de ação da memantina:

- O mecanismo de ação sugere que os efeitos da L-dopa, dos agonistas dopaminérgicos e dos anticolinérgicos podem ser potencializados pelo uso concomitante com antagonistas NMDA, como a memantina. Os efeitos de barbitúricos e neurolépticos podem ser reduzidos. A administração conjunta de memantina e dos agentes antiespasmódicos, dantroleno ou baclofeno, pode alterar os efeitos destes medicamentos, podendo ser necessário um ajuste da dose.
- A utilização concomitante de memantina e amantadina deve ser evitada devido ao risco de psicose farmacotóxica, visto que ambas as substâncias são quimicamente antagonistas do NMDA. A mesma recomendação poderá ser aplicada para a cetamina e o dextrometorfano (ver o item ADVERTÊNCIAS). Foi publicado um relato de caso clínico indicando um possível risco da combinação da memantina com a fenitoína.
- Outras substâncias ativas, que utilizam o mesmo sistema de transporte renal de cátions que a amantadina, tais como a cimetidina, ranitidina, procaína, quinidina, quinina e nicotina, podem interagir com a memantina levando a um risco potencial de aumento dos seus níveis séricos.
- A administração concomitante de memantina com hidroclorotiazida (HCT) ou qualquer outra combinação contendo esta substância pode reduzir os níveis séricos da hidroclorotiazida (HCT).
- No período de pós-comercialização do medicamento, foram notificados casos isolados de aumento da relação normalizada internacional (RNI) em pacientes tratados concomitantemente com varfarina. Embora não tenha sido comprovada uma relação causal, recomenda-se uma monitoração rigorosa do tempo de protrombina ou da RNI em pacientes que estejam em uso simultâneo de anticoagulantes orais.

Em estudos farmacocinéticos (PK) de dose única, realizados em indivíduos jovens e saudáveis, não foram observadas interações relevantes entre memantina com gliburida/metformina ou com donepezila.

Num estudo clínico, realizado em sujeitos jovens e saudáveis, não foi observado qualquer efeito relevante da memantina na farmacocinética da galantamina.

A memantina não inibiu as CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavina contendo monooxigenase, epóxido hidrolase ou a sulfatação *in vitro*.

Interação do ALOIS® com álcool

Nenhuma interação farmacodinâmica ou farmacocinética é esperada entre ALOIS® e álcool. Entretanto, assim como os outros medicamentos que agem no Sistema Nervoso Central (SNC), a combinação com álcool não é recomendada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O ALOIS® deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade do ALOIS® é de 24 meses. Esta informação está gravada na embalagem externa do produto.

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

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

ASPECTO FÍSICO DO ALOIS®

O comprimido revestido de ALOIS® 10 mg é branco, oblongo em forma de halter, biconvexo e com duplo vinco tipo unha.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS DO ALOIS®

O comprimido revestido de ALOIS® 10 mg não tem cheiro e possui sabor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

MODO DE USO

A administração do ALOIS[®] deve ser por via oral, preferencialmente com água.

Um maior benefício será alcançado se o medicamento for administrado todos os dias, no mesmo horário, com ou sem alimentos.

Os comprimidos de ALOIS[®] podem ser partidos, mas não devem ser mastigados.

O início do tratamento deve ser supervisionado por um médico experiente no diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer.

Para que a terapia seja iniciada, é necessário um cuidador disponível a fim de monitorar regularmente a administração do medicamento pelo paciente. O diagnóstico deve ser determinado conforme diretrizes atuais.

A dosagem e tolerância da memantina devem ser reavaliadas periodicamente. Iniciar a avaliação após os 3 primeiros meses de tratamento. Após isso, os benefícios clínicos e a tolerância do paciente ao tratamento devem ser reavaliados regularmente, conforme as diretrizes clínicas atuais. O tratamento só deve ser continuado se o benefício terapêutico for favorável e o paciente mantiver a tolerância à memantina. Quando o paciente não tolerar o tratamento ou não apresentar mais evidências de benefício terapêutico, a descontinuação do tratamento com a memantina deve ser considerada.

POSOLOGIA

Titulação da dose:

A dose máxima diária é de 20 mg/dia.

Para reduzir o risco de efeitos adversos, a dose de manutenção é alcançada através de uma titulação de dose. Recomenda-se uma dose inicial de 5 mg /dia durante a primeira semana. A dose deve ser aumentada em 5 mg por semana, nas 3 (três) semanas subsequentes, conforme esquema abaixo:

1ª Semana	5 mg /dia
2ª Semana	10 mg /dia
3ª Semana	15 mg /dia
4ª Semana e demais semanas	20 mg /dia

Na primeira semana de tratamento, administrar 5 mg diários (meio comprimido por dia).

Na segunda semana de tratamento, administrar 10 mg diários (meio comprimido, duas vezes por dia).

Na terceira semana de tratamento, recomenda-se a administração de 15 mg diários (um comprimido de manhã e meio comprimido à tarde).

A partir da quarta semana de tratamento, recomenda-se a administração de 20 mg diários (um comprimido, duas vezes por dia).

DOSE DE MANUTENÇÃO

Recomenda-se uma dose de manutenção de 20 mg por dia.

IDOSOS

Baseado em estudos clínicos, para pacientes com idade superior a 65 anos, recomenda-se a dose de 20 mg por dia.

CRIANÇAS E ADOLESCENTES (< 18 ANOS)

Devido à inexistência de dados de segurança e eficácia nesta população, o uso de ALOIS® em crianças e adolescentes menores de 18 anos não é recomendado.

ESTE MEDICAMENTO NÃO É RECOMENDADO PARA CRIANÇAS.

COMPROMETIMENTO RENAL

O ajuste de dose não é necessário em pacientes com a função renal ligeiramente alterada (depuração da creatinina 50-80 ml/min).

Nos casos de comprometimento renal moderado (depuração da creatinina de 30-49 ml/min), a dose diária deverá ser de 10 mg por dia. Se esta dose for bem tolerada após, pelo menos, 7 (sete) dias de tratamento, a mesma poderá ser aumentada até 20 mg/dia conforme esquema de titulação padrão.

Nos casos de comprometimento renal grave (depuração da creatinina 5-29 ml/min), a dose diária deverá ser de 10 mg por dia.

COMPROMETIMENTO HEPÁTICO

O ajuste de dose não é necessário em pacientes com comprometimento hepático leve a moderado (Child-Pugh A e Child-Pugh B).

Pelo fato de não estarem disponíveis estudos referenciando a utilização de memantina em pacientes com comprometimento renal grave, a administração do ALOIS® não é recomendada nesta situação.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos referentes à doença de Alzheimer leve a grave, envolvendo 1784 pacientes tratados com cloridrato de memantina e 1595 pacientes tratados com placebo, os índices globais da incidência de reações adversas com cloridrato de memantina não foram diferentes dos do tratamento com placebo; as reações adversas foram normalmente de intensidade leve a moderada.

As reações adversas mais frequentes e com uma maior incidência no grupo com cloridrato de memantina, comparado com o grupo placebo, foram: tonturas (6,3% vs 5,6%, respectivamente), cefaleias (5,2% vs 3,9%), constipação (4,6% vs 2,6%), sonolência (3,4% vs 2,2%) e hipertensão (4,1% vs 2,8%).

A tabela seguinte contempla todas as reações adversas registradas durante os estudos clínicos com cloridrato de memantina e desde sua introdução no mercado. As reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade, dentro de cada classe de frequência.

As reações adversas são classificadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos, conforme a seguinte denominação: muito comum (>1/10), comum (>1/100 a ≤1/10), incomum (>1/1.000 e ≤1/100), raro (>1/10.000 e ≤1/1.000), muito raro (≤1/10.000), desconhecido (não pôde ser estimado com os dados atuais).

Infecções e infestações	Incomum	Infecções fúngicas
Distúrbios do sistema imunológico	Comum	Hipersensibilidade ao medicamento
Distúrbios Psiquiátricos	Comum	Sonolência
	Incomum	Confusão/Alucinações ¹
	Desconhecido	Reações psicóticas ²
Doenças do sistema nervoso	Comum	Tonturas/Distúrbios do equilíbrio
	Incomum	Alterações na marcha
	Muito raros	Convulsões
Distúrbios cardíacos	Incomum	Falência cardíaca
Vasculopatias	Comum	Hipertensão
	Incomum	Trombose venosa/Tromboembolia

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinos	Comum	Dispneia
Distúrbios hepatobiliares	Comum Desconhecido	Testes de função hepática elevados Hepatite
Distúrbios gastrointestinais	Comum Incomum Desconhecido	Constipação Vômitos Pancreatite ²
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Comum Incomum	Cefaleia Fadiga

¹ As alucinações foram fundamentalmente observadas em pacientes com doença de Alzheimer grave.

² Casos isolados, notificados no âmbito da fase de pós-comercialização.

A depressão, os pensamentos suicidas e o suicídio têm sido associados à doença de Alzheimer. Na fase de experiência de pós-comercialização, ocorreram notificações destes efeitos em pacientes tratados com cloridrato de memantina.

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 Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. **SUPERDOSE**

A experiência com superdose, obtidas a partir de estudos clínicos e na fase de pós-comercialização, é limitada.

Sintomas

- Sintomas de cansaço, fraqueza e/ou diarreia, ou nenhum sintoma foram associados a superdoses com valores relativamente grandes (200 mg e 105 mg/dia, durante 3 dias, respectivamente).
- Sintomas de origem no Sistema Nervoso Central (confusão, torpor, sonolência, vertigens, agitação, agressão, alucinações e distúrbios da marcha) e/ou de origem gastrointestinal (vômitos e diarreia) foram apresentados pelos pacientes nos casos de superdose abaixo dos 140 mg ou de dose desconhecida.
- Na situação mais extrema de superdose, o paciente ingeriu uma dose de 2.000 mg da memantina e sobreviveu, no entanto apresentou efeitos no Sistema Nervoso Central (coma durante 10 dias, seguido de diplopia e agitação). O paciente recebeu tratamento sintomático e plasmáfereze e foi recuperado sem sequelas permanentes.
- Numa outra situação de superdose com valor grande, o paciente também sobreviveu e foi recuperado. O paciente ingeriu 400 mg de memantina, por via oral, e apresentou sintomas relacionados ao Sistema Nervoso Central, tais como inquietude, psicose, alucinações visuais, pró-convulsões, sonolência, estupor e perda de consciência.

Conduta em caso de superdose

Tratamento:

Nos casos de superdose, o tratamento deverá ser sintomático, visto que não existe nenhum antídoto específico disponível para intoxicações e superdoses. Os procedimentos clínicos padrão para remoção da substância ativa, tais como lavagem gástrica, utilização de carvão ativo (interrupção da recirculação entero-hepática potencial), acidificação da urina ou diurese forçada, devem ser utilizados sempre que apropriados.

Um tratamento clínico sintomático cuidadoso deve ser considerado no caso de sinais e sintomas de super estimulação geral do Sistema Nervoso Central.

Em caso de intoxicação ligue para 0800722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.0118.0592

Farmacêutico Responsável: Alexandre Tachibana Pinheiro - CRF SP nº 44.081

Registrado e comercializado por: APSEN FARMACÊUTICA S/A

Rua La Paz, nº 37/67 - São Paulo - SP

CNPJ 62.462.015/0001-29

Indústria Brasileira

Centro de Atendimento ao Consumidor: 0800 16 5678

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.





HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA¹

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
-	-	-	-	-	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC nº 60/12	-	TODOS OS ITENS DA BULA (adequação à Bula Padrão + alteração de Resp. Técnico)	VP / VPS	- 10 mg x 15 comp. rev. - 10 mg x 30 comp. rev. - 10 mg x 50 comp. rev. - 10 mg x 60 comp. rev. - 10 mg x 120 comp. rev.

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.