

MODELO DE BULA

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.

URBANIL[®]
clobazam

APRESENTAÇÕES

Comprimidos 10 mg - embalagem com 20.
Comprimidos 20 mg - embalagem com 20.

USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS.

COMPOSIÇÃO

URBANIL 10 mg: cada comprimido contém 10 mg de clobazam
URBANIL 20 mg: cada comprimido contém 20 mg de clobazam

Excipientes: lactose mono-hidratada, amido de milho, talco, estearato de magnésio e dióxido de silício.

1. INDICAÇÕES

Pelo seu efeito ansiolítico puro e sua grande margem de segurança garantida por uma tolerabilidade excelente, o Urbanil está formalmente indicado em todos os quadros somáticos ou psíquicos com manifestações importantes de ansiedade. Assim, a ação tranquilizante do Urbanil é destinada ao tratamento de:

- ansiedades relativas e endógenas;
- manifestações psicossomáticas dos estados ansiosos, relacionados com os diversos aparelhos (respiratório, cardiovascular, digestivo, geniturinário, locomotor etc.);
- tensão e ansiedade que acompanham doenças orgânicas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Clobazam é um benzodiazepínico com ação ansiolítica e anticonvulsivante.

Estudos com clobazam em pacientes hospitalizados (Sandler et al., 1977; Gisselmann et al., 1976) ou ambulatoriais (Buduba et al., 1977; Alvarado, 1976; Gisselmann et al., 1976; Nibra and Pena, 1978) demonstraram o efeito ansiolítico quando administrado por períodos de 3 semanas a 12 meses.

A escala de Hamilton para a avaliação de ansiedade e a impressão clínica global tem demonstrado melhora quando comparamos o uso do clobazam em relação ao placebo em pacientes com ansiedade.

Estudos abertos (Grand et al, 1976; Moragrega-Adame, 1976) ou mesmo comparativos (Coste-Simonin and Krantz, 1975, 1979) demonstraram que o clobazam proporcionou o alívio da ansiedade associada aos sintomas cardiovasculares.

Estudos abertos feitos com clobazam em doses diárias de 5 a 15 mg com crianças de até 15 anos que apresentavam ansiedade de causa primária ou associada à escola, hospitalização ou doenças orgânicas, demonstrou que o mesmo foi efetivo em aliviar os sintomas de ansiedade (Boulesteix et al., 1977; Grenier and Rolland, 1975).

Estudo realizado por Montenegro et al (2008) onde avaliou retrospectivamente 251 pacientes com epilepsia refratária demonstrou que o uso do clobazam foi efetivo para um melhor controle do quadro epiléptico como terapia complementar.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Urbanil está indicado nos estados agudos e crônicos de ansiedade, que podem manifestar-se do seguinte modo: ansiedade, tensão, agitação, excitação, irritabilidade, insônia de origem emocional, transtornos psicovegetativos e psicossomáticos (transtorno mental que causa sintomas no corpo) (por exemplo diarreia, aceleração dos batimentos cardíacos, sudorese), assim como instabilidade emocional.

A indicação em casos de transtornos psicovegetativos e psicossomáticos restringe-se aos casos em que não haja causas orgânicas. Antes de iniciar o tratamento dos estados de ansiedade associados com instabilidade emocional, o médico deve determinar se você sofre de depressões que requeiram tratamento especial ou adicional.

Urbanil está também indicado para terapia complementar nos casos de epilepsia, não adequadamente controlados com o uso de anticonvulsivantes clássicos.

Farmacodinâmica

Modo de ação

Clobazam é um ansiolítico e anticonvulsivante pertencente ao grupo dos benzodiazepínicos.

Urbanil é o 7-cloro 1-metil 5-fenil 1H-1,5 benzodiazepin-2,4 (3H, 5H)-diona. Deste modo, não interfere no rendimento psicomotor, permitindo o desempenho das atividades normais do paciente.

Farmacocinética

Absorção

Após administração oral, clobazam é rápido e extensivamente absorvido. A Biodisponibilidade relativa de clobazam comprimidos não foi significativamente diferente.

O tempo para atingir o pico da concentração plasmática (T_{max}) é de 0,5 – 4h.

A administração de clobazam comprimidos com a alimentação retarda a absorção em aproximadamente 1 hora, mas não afeta a extensão total da absorção. Clobazam pode ser administrado distante das refeições.

A ingestão concomitante de álcool pode aumentar a biodisponibilidade do clobazam em 50%.

Distribuição

Após uma dose única de 20 mg de clobazam, a variabilidade interindividual marcada em concentrações plasmáticas máximas (222 a 709 ng/mL) foi observada após 0,25 a 4 horas.

Clobazam é lipofílico e é distribuído rapidamente pelo organismo. Baseado na população de análise farmacocinética, o volume aparente de distribuição até o estado de equilíbrio foi de aproximadamente 102L, e é independente da concentração ao longo do intervalo terapêutico. Aproximadamente 80-90% de clobazam se liga à proteína plasmática.

Clobazam acumula aproximadamente de 2-3 vezes até o estado de equilíbrio enquanto o metabólito ativo N-desmetil clobazam (N-CLB) acumula cerca de 20 vezes após a administração de clobazam duas vezes ao dia. As concentrações de estado de equilíbrio são atingidas dentro de aproximadamente duas semanas.

Metabolismo

Clobazam é rápida e extensivamente metabolizado pelo fígado. O metabolismo de clobazam ocorre primariamente por desmetilação hepática do N-desmetil clobazam (N-CLB), mediada por CYP3A4 e, em menor proporção por CYP2C19. N-CLB é um metabólito ativo e o principal metabólito circulante encontrado no plasma humano.

O metabólito ativo N-CLB sofre biotransformação no fígado de formando 4-hidroxi-N-desmetil clobazam, mediada primariamente por CYP2C19.

Metabolizadores fracos de CYP2C19 apresentam uma concentração 5 vezes maior de N-CLB no plasma em comparação com potentes metabolizadores;

Clobazam é um fraco inibidor da CYP2D6. A coadministração com dextrometorfano levou a um aumento de 90% na AUC e 59% nos valores de C_{max} de dextrometorfano.

Eliminação

Baseado na população de análise farmacocinética, as meias-vida de eliminação plasmática de clobazam e N-CLB foram estimadas em cerca de 36 e 79 horas, respectivamente.

Clobazam é eliminado principalmente pelo metabolismo hepático, com eliminação renal subsequente. Em um estudo de balanço de massa, aproximadamente 80% da dose administrada foi recuperada na urina e cerca de 11% nas fezes. Menos de 1% de clobazam inalterado e menos de 10% de N-CLB inalterado são excretados através dos rins.

Clobazam atravessa a barreira placentária e aparece no leite materno. Tanto no sangue fetal quanto no leite materno, podem ser alcançadas concentrações efetivas.

Idosos: em idosos, há uma tendência na redução do clearance após administração oral. A meia vida de eliminação é prolongada e o volume de distribuição aumentado. Isto pode gerar um maior acúmulo da droga quando administrada em uma base de doses múltiplas do que em pacientes jovens.

O efeito da idade no clearance e o perfil de acumulação do clobazam, parecem também se aplicar ao metabólito ativo.

Pacientes com insuficiência hepática: em pacientes com doença hepática severa, o volume de distribuição do clobazam é aumentado e a meia vida de eliminação é prolongada.

Pacientes com insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal, as concentrações plasmáticas do clobazam são reduzidas, possivelmente devido a absorção da droga estar prejudicada. A meia vida de eliminação é em grande parte independente da função renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade ao clobazam ou a qualquer componente da fórmula;
- Histórico de dependência a drogas ou ao álcool (aumento do risco de desenvolver dependência);
- Doença muscular progressiva crônica - Miastenia grave (risco de agravamento da doença);
- Pacientes com insuficiência respiratória severa (risco de degeneração);
- Síndrome da apneia do sono (risco de degeneração);
- Pacientes com insuficiência hepática severa (risco de precipitação da encefalopatia);
- Urbanil está contraindicado no primeiro trimestre da gestação e durante a lactação.
- Em crianças menores de 3 anos de idade.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência respiratória severa (risco de degeneração) e pacientes com insuficiência hepática severa (risco de precipitação da encefalopatia).

Este medicamento é contraindicado no primeiro trimestre da gestação e durante a lactação.

Este medicamento é contraindicado para crianças de 6 meses a 3 anos de idade. Entretanto em casos excepcionais, onde há indicações obrigatórias, pode ser usado para tratamento convulsivante.

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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Álcool: é recomendado não consumir álcool durante o tratamento com Urbanil devido ao risco de aumento da sedação e de outras reações adversas.

Amnésia: lapsos de memória para eventos que ocorram após um evento “causador da doença” (amnésia anterógrada) podem ocorrer mesmo quando os benzodiazepínicos são utilizados em uma variação de dose normal, mas especialmente quando se utilizam doses mais altas.

Dependência: os benzodiazepínicos, incluindo o clobazam, podem levar à dependência física e psicológica. O risco de dependência aumenta com a dose e a duração do tratamento. Entretanto, o risco está presente mesmo com a ingestão diária de clobazam durante períodos de somente algumas semanas, e se aplica não somente ao possível abuso com altas doses, mas também com a variação da dose terapêutica. O risco de dependência está aumentado em pacientes com histórico de abuso de drogas ou álcool. O benefício terapêutico deve ser avaliado contra o risco de dependência durante o uso prolongado.

Na retirada dos benzodiazepínicos, especialmente se abrupta, um fenômeno rebote ou síndrome de retirada podem ocorrer.

Fenômeno rebote: o fenômeno rebote é caracterizado pela recorrência, de forma acentuada, dos sintomas que originalmente levaram ao tratamento com clobazam (por exemplo: ansiedade, convulsões). Isto pode estar acompanhado por outras reações incluindo alterações de humor, ansiedade ou distúrbio do sono e agitação.

Síndrome da retirada: após o desenvolvimento da dependência física, a interrupção abrupta do tratamento com clobazam pode levar a sintomas de abstinência. Isto pode incluir cefaleias, distúrbios do sono, aumento dos sonhos, ansiedade extrema, tensão, agitação, confusão e excitabilidade, alteração na percepção ambiental, perda de sentimento de identidade em relação aos outros ou do seu próprio senso de realidade (despersonalização), alucinações e psicoses sintomáticas (delírio de abstinência), sensações de entorpecimento e formigamento das extremidades, dor muscular, tremor, sudorese, náusea, vômito, agudeza anormal da audição (hiperacusia), hipersensibilidade à luz, barulhos e contato físico, bem como convulsões epiléticas. A síndrome de abstinência também pode ocorrer na troca abrupta do benzodiazepínico de ação prolongada, como por exemplo Urbanil, para um benzodiazepínico de ação de curta duração.

Precauções

Depressão respiratória: a administração de Urbanil pode causar depressão respiratória, especialmente se administrado em altas doses. Portanto, os pacientes com insuficiência respiratória crônica ou aguda devem ter a sua função respiratória monitorada e redução da dose pode ser necessária.

Clobazam é contraindicado em pacientes com insuficiência respiratória severa (vide Contraindicações)

Fraqueza muscular: o clobazam pode causar fraqueza muscular. Portanto, em pacientes com fraqueza muscular pré-existente ou com oscilação de movimentos e no modo de andar devido a doenças da medula espinhal e do cerebelo (ataxia espinhal ou cerebelar), recomenda-se observação especial e possível redução na dose do paciente.

Clobazam é contraindicado em pacientes com miastenia grave (vide Contraindicações).

Tolerância em epilepsia: no tratamento de epilepsia com benzodiazepínicos, incluindo Urbanil, deve-se considerar a possibilidade de uma diminuição na eficácia (desenvolvimento de tolerância) durante o tratamento.

Metabolizadores fracos do CYP 2C19: em pacientes com deficiência na metabolização do CYP 2C19, os níveis do metabólito ativo N-desmetil clobazam podem ser aumentados em comparação com os metabolizadores potentes. Ajuste de dose de clobazam pode ser necessário como, por exemplo, dose inicial baixa com cuidadosa titulação (vide Características Farmacológicas).

Urbanil pode causar sedação ou efeitos adversos similares, assim como fraqueza muscular.

Gravidez e lactação

Urbanil está contraindicado no primeiro trimestre da gestação e durante a lactação.

Após o primeiro trimestre da gestação, Urbanil somente deve ser utilizado se houver indicação obrigatória e estrito controle médico. A utilização de Urbanil antes ou durante o nascimento da criança pode resultar na ocorrência de depressão respiratória (incluindo dificuldade respiratória e apneia), que pode estar associada com outros distúrbios como sinais de sedação, hipotermia, hipotonia e dificuldade de deglutição nos recém-nascidos. Adicionalmente pode ocorrer dependência física aos benzodiazepínicos em recém-nascidos de mães que tomaram o medicamento por longos períodos até o final da gravidez. No período após o nascimento, estes recém-nascidos podem apresentar risco de desenvolver a Síndrome de Abstinência. É recomendada monitoração adequada ao recém-nascido no período após o nascimento.

O clobazam é excretado no leite materno e, portanto, não deve ser utilizado durante a lactação.

Populações especiais

Pacientes com insuficiência na função renal ou hepática apresentam uma resposta aumentada ao clobazam e maior suscetibilidade aos seus efeitos adversos, portanto, em tais pacientes uma redução da dose pode ser necessária. Em tratamento prolongado, a função renal e hepática devem ser avaliadas regularmente.

Nos pacientes idosos, devido ao aumento da sensibilidade às reações adversas como sonolência, tontura, fraqueza muscular, há um aumento no risco de quedas que podem resultar em grave lesão. Uma redução da dose é recomendada (vide Advertências e Precauções e Reações Adversas).

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Alguns efeitos adversos (por exemplo, sedação, fraqueza muscular) podem prejudicar a capacidade do paciente de concentração e reação, e, portanto, constituir um risco em situações nas quais estas capacidades têm uma importância especial (por exemplo, conduzir um veículo ou máquina).

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

Mutagenicidade

Clobazam não tem efeitos genotóxicos ou mutagênicos.

Carcinogenicidade

Em um estudo de carcinogenicidade, foi encontrado em ratos um aumento significativo de adenoma celular de folículo de tireoide no grupo com doses mais elevadas (100 mg/kg de peso corpóreo).

Clobazam, como outros benzodiazepínicos, acarreta na ativação da tireoide em ratos. Estas mudanças não foram observadas em investigações com outras espécies.

Teratogenicidade

Ensaio realizado em camundongos, ratos e coelhos sensíveis a talidomida com doses diárias de até 100 mg/kg de peso corpóreo não indicaram efeitos teratogênicos.

Em testes de fertilidade em camundongos com 200 mg/kg de peso corpóreo diários e em ratos com 85 mg/kg de peso corpóreo diários, não foram observados efeitos na fertilidade e na gravidez.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Álcool

O consumo concomitante de álcool pode aumentar a biodisponibilidade do clobazam em 50% (vide Características Farmacológicas) e, portanto, levar a um aumento dos efeitos de clobazam (vide Advertências e Precauções).

Drogas depressoras do Sistema Nervoso Central

O uso concomitante de Urbanil, especialmente quando utilizado em altas doses, com drogas depressoras do Sistema Nervoso Central, tais como: analgésicos narcóticos, anti-histamínicos sedativos, hipnóticos, ansiolíticos, alguns antidepressivos, anticonvulsivantes, anestésicos, antipsicóticos ou outros sedativos potencializa o efeito mutuamente. Deve-se tomar extremo cuidado, quando Urbanil é utilizado nos casos de superdosagem com lítio ou com as substâncias acima.

Anticonvulsivantes

Nos casos em que Urbanil é administrado como terapia auxiliar no tratamento da epilepsia com outros anticonvulsivantes, a dose deve ser ajustada sob estrita supervisão médica, (monitoração do EEG), uma vez que podem ocorrer interações com a medicação básica do paciente.

Nos pacientes que recebem tratamento simultâneo de ácido valpróico e Urbanil, pode haver um aumento leve a moderado na concentração plasmática de ácido valpróico. No tratamento concomitante com Urbanil, os níveis plasmáticos da fenitoína podem aumentar. Se possível, os níveis sanguíneos do ácido valpróico ou da fenitoína devem ser monitorados. Carbamazepina e fenitoína podem causar um aumento na conversão metabólica do clobazam para N-desmetil clobazam.

O estiripentol aumenta os níveis plasmáticos de clobazam e de seu metabólito ativo N-desmetil clobazam. Monitorização dos níveis sanguíneos é recomendada.

Analgésicos narcóticos

O uso concomitante de Urbanil com analgésicos narcóticos poderá intensificar a euforia, podendo levar ao aumento da dependência psicológica.

Relaxantes musculares

Os efeitos dos relaxantes musculares e óxido nítrico podem aumentar.

Inibidores do CYP 2C19

Potentes e moderados inibidores do CYP 2C19 podem resultar em um aumento da exposição ao N-desmetil clobazam (N-CLB). Ajuste de dose de clobazam pode ser necessário quando coadministrado com potentes (fluconazol, fluvoxamina, ticlopidina) ou moderados (omeprazol) inibidores do CYP 2C19 (vide Características Farmacológicas).

Substrato de CYP 2D6

O clobazam é um fraco inibidor do CYP 2D6 (vide Características Farmacológicas). Ajuste de doses de drogas metabolizadas por CYP 2D6 (dextrometorfano, pimozida, paroxetina, nebivolol) pode ser necessário.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Urbanil deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data 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

Urbanil 10 mg: Comprimidos brancos, redondos, biconvexos, apresentando uma face lisa e outra face com sulco central.

Urbanil 20 mg: Comprimidos brancos, redondos, biplanos, apresentando uma face lisa e a outra face com sulco central.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para o adulto, a dose preconizada de Urbanil é de 1 comprimido de 10 mg duas a três vezes ao dia, ou 1 comprimido de 20 mg duas vezes ao dia, quando se deseja uma resposta maior em função da maior intensidade do caso. De qualquer modo, a modificação da posologia deve ser orientada pelo médico, para cada paciente.

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

Populações especiais

Para crianças e pacientes idosos ou debilitados deve-se prescrever uma dose de 1/2 comprimido de 10 mg duas vezes ao dia, ou mesmo 1 comprimido de 10 mg duas vezes ao dia. Em manifestações psiquiátricas graves e em pacientes hospitalizados, estas doses poderão ser aumentadas a critério médico, até o limite máximo de 60 mg/dia.

Este medicamento não deve ser mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10)

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10)

Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100)

Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000)

Reação muito rara (≤ 1/10.000)

Distúrbios do Sistema Nervoso

Sedação, levando ao cansaço e sonolência, poderá ocorrer especialmente no início do tratamento com Urbanil ou na administração de altas doses. Podem também ocorrer diminuição do tempo de reação, sonolência, paralisação das emoções, confusão, cefaleia, vertigens, fraqueza muscular, ataxia, ou leve tremor nos dedos.

Especialmente em pacientes que receberam tratamento com altas doses ou em longo prazo, pode haver anormalidades reversíveis tais como diminuição ou indistinção da fala (distúrbios de articulação), oscilação do movimento e do modo de andar ou perda da libido.

Foram relatados casos muito raros de perturbação da consciência, algumas vezes combinada com distúrbios respiratórios, após uso prolongado de benzodiazepínicos, particularmente em pacientes idosos, que algumas vezes persiste durante algum tempo.

Amnésia anterógrada pode ocorrer mesmo quando os benzodiazepínicos são usados em doses normais, mas especialmente em doses elevadas. Efeitos amnésicos podem estar associados com atitudes inapropriadas.

Distúrbios psiquiátricos

Especialmente em idosos e crianças podem ocorrer reações paradoxais como excitação, irritabilidade, agressividade, delírio, alucinações, estado agudo de agitação, pesadelos, acessos de raiva, reações psicóticas, ansiedade, tendências suicidas, espasmos musculares frequentes, dificuldade em adormecer e em adormecer profundamente. Na ocorrência de tais reações, o tratamento com Urbanil deve ser interrompido.

Uma depressão pré-existente pode ser mascarada durante o tratamento com benzodiazepínicos.

Tolerância e dependência poderão ocorrer, especialmente durante o uso prolongado.

Distúrbios oculares

Distúrbios da visão (diplopia, nistagmo). Tais reações ocorrem particularmente com tratamento com altas doses ou em tratamento prolongado e são reversíveis.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Depressão respiratória pode ocorrer especialmente na administração de elevadas doses de Urbanil. Portanto, particularmente em pacientes com insuficiência da função respiratória pré-existente (por exemplo, em pacientes com asma brônquica), ou naqueles com dano cerebral podem ocorrer insuficiência respiratória ou degeneração.

Distúrbios gastrintestinais

Boca seca, constipação, diminuição do apetite, náusea.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Podem ocorrer casos isolados de reações cutâneas, tais como: rash ou urticária. Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólise Epidérmica Tóxica.

Distúrbios do metabolismo e nutrição

Ganho de peso. Esta reação ocorre particularmente com tratamento com altas doses ou em tratamento prolongado e é reversível.

Distúrbios gerais

Queda (vide Advertências e Precauções).

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

Superdosagem e intoxicação com benzodiazepínicos, incluindo clobazam, podem conduzir a depressão do Sistema Nervoso Central, associado a sonolência, confusão e apatia, possivelmente levando à ataxia, depressão respiratória, hipotensão e, raramente coma. O risco de fatalidade aumenta em casos de envenenamento combinado com outros depressores do Sistema Nervoso Central, incluindo o álcool.

Tratamento

No tratamento por intoxicação deve ser levado em consideração o possível envolvimento de múltiplos agentes. Lavagem gástrica, reposição de fluidos intravenosos e medidas de suporte podem ser indicadas adicionalmente a monitorização da consciência, respiração, pulso e pressão sanguínea. Equipamentos para lidar nos casos de complicações como obstrução das vias aéreas ou insuficiência respiratória devem estar disponíveis. Casos de hipotensão podem ser tratados com substitutos do plasma e, se necessário, com agentes simpatomiméticos.

A eliminação secundária de Urbanil (por diurese forçada ou hemodiálise) é ineficaz.

A eficácia da administração suplementar de fisostigmina (um agente colinérgico) ou de flumazenil (um antagonista dos benzodiazepínicos) não deve ser utilizada devido a experiência existente insuficiente.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

ATENÇÃO O ABUSO DESTES MEDICAMENTOS PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.

MS 1.1300.0236

Farm. Resp.: Antonia A. Oliveira

CRF-SP nº 5.854

Registrado e fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papais, 413

CEP 08613-010 Suzano - SP

CNPJ. 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

IB150113

Atendimento ao Consumidor
 **0800-703-0014**
www.sanofi-aventis.com.br



Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
N/A	Inclusão Inicial de texto de bula – RDC 60/12	25/07/2013	25/07/2013	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? / 5 Advertências e Precauções Interações medicamentosas / 6. Interações Medicamentosas 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? / 9. Reações adversas