

ALOIS[®]

Apsen Farmacêutica S.A.
Comprimidos Revestidos
10 mg e 20 mg



ALOIS[®]
cloridrato de memantina

**ALOIS 10 mg comprimido revestido: MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO
MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA**

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 10 mg. Caixas contendo 7, 30, 50, 60 e 120 comprimidos revestidos.

Comprimidos de 20 mg. Caixas contendo 10 e 30 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 monoidratada, celulose microcristalina, estearato de magnésio, fosfato de cálcio tribásico, croscarmelose sódica, dióxido de titânio, hipromelose, macrogol.

Cada comprimido revestido contém:

cloridrato de memantina (equivalente a 16,62 mg de memantina base) 20 mg

Excipientes q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

ESTUDOS EM ANIMAIS:

Em estudos de curto prazo em ratos a memantina, tal como outros antagonistas do NMDA, induziu a vacuolização e necrose neuronal (lesões de Olney) apenas quando tomada em doses que conduzem a concentrações séricas máximas muito elevadas. A ataxia e outros sinais pré-clínicos precederam a

vacuolização e necrose. Uma vez que os efeitos nunca foram observados em estudos em longo prazo em roedores ou não roedores, a relevância clínica destas evidências é desconhecida.

Foram observadas, inconsistentemente, alterações oculares em estudos de toxicidade repetida em roedores e cães, mas não em macacos. Os exames oftalmológicos específicos nos estudos clínicos com a memantina não revelaram alterações oculares.

Em roedores foi observada em fosfolípidios e nos macrófagos pulmonares devido à acumulação da memantina nos lisossomas. Este efeito é reconhecido em outras substâncias ativas com propriedades anfílicas catiônicas. Existe uma relação possível entre esta acumulação e a vacuolização observada nos pulmões. Este efeito apenas foi observado com doses elevadas em roedores. A relevância clínica destes achados é desconhecida.

Nos estudos padronizados com a memantina não foi observada genotoxicidade. Não existem indícios de carcinogenicidade em estudos de longo prazo em ratinhos e ratos. A memantina não foi teratogênica em ratos e coelhos, mesmo em doses maternas tóxicas, e não foram observados efeitos adversos na fertilidade. Nos ratos, foi observada redução do crescimento do feto, com níveis de exposição idênticos ou ligeiramente superiores aos níveis humanos.

ESTUDOS EM HUMANOS

Num estudo piloto de utilização da memantina em monoterapia, em uma 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. O estudo demonstrou efeitos benéficos da memantina em comparação com o placebo após 6 meses (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.

Um 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), incluiu 403 pacientes. Os pacientes tratados com memantina apresentaram um efeito estatisticamente significativo melhor do que os pacientes 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 na doença de Alzheimer leve a moderada foi randomizado um total de 470 pacientes (pontuação inicial no MMSE de 11 a 23). Na análise primária, definida prospectivamente, não se observou significado estatístico na medida de eficácia primária na semana 24³.

Uma meta-análise de dados de estudos com pacientes com doença de Alzheimer moderada a grave (pontuação inicial no MMSE abaixo de 20), que incluiu 6 estudos clínicos de fase III, placebo-controlados, de 6 meses de duração (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 em que os pacientes apresentavam 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 pacientes no grupo placebo apresentaram piora nos três domínios do que no grupo da 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) Bengt Winblad; Roy W. Jones; Yvonme Wirth; Albrecht Stoffler; Hans Jorg Mobius. 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 disfunções na neurotransmissão glutamatérgica, especialmente nos receptores NMDA, contribuem para a expressão dos sintomas e para a evolução da doença na demência neurodegenerativa.

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

FARMACOCINÉTICA

Absorção

A memantina tem uma biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 100%. O t_{max} situa-se entre 3 e 8 horas. Não existem indicações de que os alimentos influenciem a absorção da memantina.

Distribuição

Doses diárias de 20 mg resultam em concentrações plasmáticas de memantina no estado de equilíbrio entre 70 e 150 ng/mL (0,5 - 1 μ mol) com grandes variações interindividuais. Quando da administração de doses diárias de 5 a 30 mg, foi calculada uma taxa média líquido cefalorraquidiano (LCR)/Soro de 0,52. O volume de distribuição é próximo de 10 L/kg. Cerca 45% da memantina encontra-se ligada a proteínas plasmáticas.

Biotransformação

No ser humano, cerca de 80% das substâncias relacionadas à memantina circulante estão presentes na forma do composto original. Os metabólitos principais 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. Nenhum destes metabólitos 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, foi recuperada uma média de 84% da dose no intervalo de 20 dias, 99% dos quais por excreção renal.

Eliminação

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

A passagem renal também envolve a reabsorção tubular, provavelmente mediada por proteínas de transporte de cátions. A taxa de depuração renal da memantina em condições de urina alcalina poderá ser reduzida por um fator de 7 a 9 (ver o item ADVERTÊNCIAS). A alcalinização da urina pode resultar de mudanças drásticas na dieta, 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 memantina de 20 mg por dia, os níveis no LCR correspondem ao valor k_i (k_i = constante de inibição) da memantina, o qual é de 0,5 μmol no córtex frontal humano.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O ALOIS® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

Uso durante a Gravidez e a Lactação

Categoria de risco B: Não existem dados clínicos sobre administração de memantina a grávidas. Estudos em animais indicam potencialidade para a redução do crescimento intrauterino a níveis de exposição idênticos ou ligeiramente superiores aos níveis humanos (ver RESULTADOS DE EFICÁCIA). O risco potencial para o ser humano é desconhecido. A memantina não deve ser utilizada durante a gravidez, a menos que seja absolutamente necessária.

Não se sabe se a memantina é excretada no leite humano, porém, considerando-se a lipofilia da substância, é provável que esta excreção ocorra. Mulheres que tomem memantina não devem amamentar.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

É recomendada precaução em pacientes com epilepsia, com antecedentes de episódios convulsivos ou com fatores predisponentes para epilepsia.

A utilização concomitante de antagonistas do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), tais como a amantadina, a quetamina ou o dextrometorfano, deverá ser evitada. Estas substâncias atuam no mesmo sistema receptor que a memantina e, por essa razão, as reações adversas principalmente relacionadas com o sistema nervoso central (SNC) poderão ser mais frequentes ou mais acentuadas (ver também INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Alguns fatores que podem elevar o pH da urina (ver Farmacocinética) demandarão um monitoramento cuidadoso do paciente. Estes fatores incluem mudanças drásticas na dieta, por exemplo, uma mudança de dieta carnívora para vegetariana, ou a tomada em grande quantidade de produtos gástricos tipo tampão, com efeito alcalinizante. Além disso, o pH da urina pode ser elevado por episódios de acidose tubular renal (ATR) ou infecções graves das vias urinárias causadas por bactérias *Proteus*.

Na maioria dos estudos clínicos, foram excluídos de participar os pacientes com infarto do miocárdio recente, comprometimento cardíaco congestivo descompensado (NYHA III-IV) ou com hipertensão não controlada. Conseqüentemente, os dados disponíveis são limitados e os pacientes nestas condições devem ser supervisionados cuidadosamente.

O ALOIS® 10 mg contém LACTOSE.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A doença de Alzheimer moderada a grave geralmente provoca perturbações na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os pacientes ambulatoriais devem ser avisados para terem cuidados especiais, pois o ALOIS® tem uma influência pequena ou moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

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

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações Farmacodinâmicas e Farmacocinéticas

Devido aos efeitos farmacológicos e ao mecanismo de ação da memantina, poderão ocorrer as seguintes interações:

- O modo de ação sugere que os efeitos da L-dopa, dos agonistas dopaminérgicos e dos anticolinérgicos poderão ser amplificados pelo tratamento concomitante com antagonistas NMDA, como a memantina. Os efeitos de barbitúricos e neurolépticos poderão ser reduzidos. A administração concomitante 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 deverá ser evitada, devido ao risco de psicose farmacotóxica. Ambas as substâncias são, quimicamente, antagonistas NMDA. A mesma recomendação poderá aplicar-se para a quetamina e o dextrometorfano (ver também ADVERTÊNCIAS). Existe um relato de caso clínico publicado sobre um possível risco da combinação da memantina com a fenitoína.
- Outras substâncias ativas como cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina e nicotina, que utilizam o mesmo sistema de transporte renal de cátions que a amantadina, também poderão interagir com a memantina levando a um risco potencial de aumento dos seus níveis séricos.
- É possível que haja uma redução dos níveis séricos da hidroclorotiazida (HCT) quando esta, ou qualquer combinação contendo hidroclorotiazida, é administrada concomitantemente com a memantina.

- Na experiência pós-comercialização foram notificados casos isolados de aumento da relação normalizada internacional (RNI) em pacientes tratados concomitantemente com varfarina. Embora não tenha sido comprovada a existência de uma relação causal, aconselha-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 se observou qualquer interação relevante à substância ativa da memantina com gliburida/metformina ou com donepezila.

Num estudo clínico em indivíduos jovens e saudáveis não se observou 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

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

O prazo de validade do ALOIS® é de 24 meses após a data de fabricação.

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. Não tem cheiro e possui sabor característico.

O comprimido revestido de ALOIS® 20 mg é rosa, oblongo em forma de halter, 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

INSTRUÇÕES DE USO

O ALOIS® deve ser administrado por via oral, preferencialmente com água. Para obter o maior benefício do seu o medicamento, deve tomá-lo todos os dias, à mesma hora do dia, com ou sem alimentos.

O comprimido de ALOIS® 10 mg pode ser partido e não deve ser mastigado.

O comprimido de ALOIS® 20 mg não deve ser partido ou mastigado.

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer. A terapêutica só deve ser iniciada se estiver disponível um cuidador para monitorizar regularmente a tomada do medicamento pelo paciente. O diagnóstico deve ser realizado de acordo com as diretrizes atuais.

A tolerância e a dosagem da memantina devem ser reavaliadas regularmente. Inicialmente, avaliar após os 3 primeiros meses de tratamento. Depois disso, os benefícios clínicos e a tolerância do paciente ao tratamento devem ser reavaliados regularmente, de acordo com as diretrizes clínicas atuais. O tratamento deve ser continuado enquanto o benefício terapêutico for favorável e o paciente mantiver a tolerância à memantina. A descontinuação do tratamento com a memantina deve ser considerada quando o paciente não mais apresentar evidências do benefício terapêutico ou não tolerar o tratamento.

POSOLOGIA

Titulação da dose

A dose máxima diária é de 20 mg/dia. Para minimizar o risco de efeitos adversos indesejáveis, a dose de manutenção é atingida através de uma titulação de dose. A dose inicial recomendada é de 5 mg/dia, que deverá ser aumentada em 5 mg por semana nas 3 semanas subsequentes, seguindo o esquema abaixo:

O tratamento deve ser iniciado com 5 mg diários (meio comprimido, uma vez ao dia) durante a primeira semana. Na segunda semana, 10 mg por dia (um comprimido, uma vez por dia) e na terceira semana é recomendada a dose de 15 mg por dia (um comprimido e meio, uma vez ao dia). A partir da quarta semana, o tratamento pode ser continuado com a dose de manutenção recomendada de 20 mg por dia (um comprimido, uma vez ao dia).

DOSE DE MANUTENÇÃO

A dose de manutenção recomendada é de 20 mg por dia.

IDOSOS

Com base nos estudos clínicos, a dose recomendada para pacientes com idade superior a 65 anos é de 20 mg por dia tal como descrito anteriormente.

CRIANÇAS E ADOLESCENTES (< 18 ANOS)

Não é recomendada a utilização de ALOIS® em crianças e adolescentes menores de 18 anos devido à inexistência de dados de segurança e eficácia nesta população.

ESTE MEDICAMENTO NÃO É RECOMENDADO PARA CRIANÇAS.

COMPROMETIMENTO RENAL

Em pacientes com a função renal ligeiramente alterada (depuração da creatinina 50-80 mL/min) não é necessário ajuste de dose. Em pacientes com comprometimento renal moderado (depuração da creatinina de 30-49 mL/min), a dose diária deverá ser de 10 mg por dia. Se bem tolerada após, pelo menos, 7 (sete) dias de tratamento, a dose poderá ser aumentada até 20 mg/dia de acordo com o esquema de titulação padrão. Em pacientes com comprometimento renal grave (depuração da creatinina 5-29 mL/min), a dose diária deverá ser de 10 mg por dia.

COMPROMETIMENTO HEPÁTICO

Em pacientes com comprometimento hepático leve a moderado (Child-Pugh A e Child-Pugh B) não há necessidade de ajuste de dose. Não estão disponíveis dados de utilização da memantina em pacientes com comprometimento hepático grave. A administração do ALOIS® não é recomendada a pacientes com comprometimento hepático grave.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Nos estudos clínicos sobre demência 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 que registraram uma maior incidência no grupo do cloridrato de memantina do que no 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 lista todas as reações adversas registradas durante os estudos clínicos com cloridrato de memantina e desde que foi introduzido no mercado. Os efeitos indesejáveis são apresentados 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, usando a seguinte convenção: 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 pode ser estimado com os dados atuais).

Infecções e infestações	Incomum	Infecções fúngicas
-------------------------	---------	--------------------

Distúrbios do sistema imunológico	Comum	Hipersensibilidade ao medicamento
Distúrbios Psiquiátricos	Comum Incomum Desconhecido	Sonolência Confusão/Alucinações ¹ Reações psicóticas ²
Doenças do sistema nervoso	Comum Incomum Muito raros	Tonturas, Distúrbios do equilíbrio Alterações na marcha Convulsões
Distúrbios cardíacos	Incomum	Falência cardíaca
Vasculopatias	Comum Incomum	Hipertensão 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 essencialmente observadas em pacientes com doença de Alzheimer grave.

² Casos isolados notificados no âmbito da experiência pós-comercialização.

A doença de Alzheimer tem sido associada à depressão, pensamentos suicidas e suicídio. Na fase de experiência pós-comercialização estes efeitos foram notificados em pacientes tratados com cloridrato de memantina.

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

10. SUPERDOSE

A experiência com superdose obtida a partir dos estudos clínicos e na experiência pós-comercialização é limitada.

Sintomas

Superdoses com valores relativamente grandes (200 mg e 105 mg/dia, durante 3 dias, respectivamente) têm sido associadas a sintomas de cansaço, fraqueza e/ou diarreia ou a nenhum sintoma. Em casos de superdose abaixo dos 140 mg ou de dose desconhecida, os pacientes apresentaram 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).

No caso mais extremo de superdose, o paciente sobreviveu a uma ingestão de 2.000 mg da memantina com efeitos no Sistema Nervoso Central (coma durante 10 dias, seguido de diplopia e agitação). O paciente recebeu tratamento sintomático e plasmaforese. O paciente foi recuperado sem sequelas permanentes.

Num outro caso de superdose com valor grande, o paciente também sobreviveu e foi recuperado. O paciente havia recebido 400 mg de memantina, por via oral. O paciente 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

Em caso de superdose, o tratamento deverá ser sintomático. Não está disponível nenhum antídoto específico para intoxicações e superdoses. Devem ser utilizados, sempre que apropriado, 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.

Em caso de sinais e sintomas de super estimulação geral do Sistema Nervoso Central (SNC), deverá ser considerado um tratamento clínico sintomático cuidadoso.

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

DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.0118.0592

Farmacêutico Responsável: Rodrigo de Moraes Vaz - CRF - SP nº 39282

APSEN FARMACÊUTICA S/A

Rua La Paz, nº 37/67 - Santo Amaro

CEP 04755-020 - São Paulo - SP

CNPJ 62.462.015/0001-29

Indústria Brasileira

Centro de Atendimento ao Cliente

0800 16 5678

LIGAÇÃO GRATUITA

infomed@apsen.com.br

www.apsen.com.br

® Marca registrada de Apsen Farmacêutica S.A.

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

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada em 20/04/2021.

Alois_com_rev_VPS_v05





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
07/05/2021	-	Notificação de alteração de texto de bula RDC nº 60/12 - publicação Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	9. Reações Adversas	VPS	- 10 mg x 07 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. - 20 mg x 10 comp. rev. - 20 mg x 30 comp. rev.
16/11/2020	4032161/20-4	Notificação de alteração de texto de bula RDC nº 60/12 -- publicação Bulário RDC 60/12	-	-	Notificação de alteração de texto de bula RDC nº 60/12	-	APRESENTAÇÃO	VP/VPS	- 10 mg x 07 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. - 20 mg x 10 comp. rev. - 20 mg x 30 comp. rev.
14/08/2020	2715881/20-1	Notificação de alteração de texto de bula RDC nº 60/12	01/11/2018	1054875/18-1	Inclusão de Nova Concentração do Medicamento Similar	22/06/2020	APRESENTAÇÃO	VP/VPS	- 10 mg x 15 comp. rev. - 10 mg x 30 comp. rev.
							COMPOSIÇÃO		- 10 mg x 50 comp. rev. - 10 mg x 60 comp. rev.
							5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?		- 10 mg x 120 comp. rev. - 20 mg x 10 comp. rev.
							6. Como devo usar este medicamento? Instruções de uso		- 20 mg x 30 comp. rev.
18/06/2020	1935130/20-5	Notificação de alteração de texto de bula RDC nº 60/12	09/03/2020	0713443/20-6	Inclusão de Nova Apresentação Restrita ao Número de Unidades Farmacotécnicas do medicamento	08/06/2020	APRESENTAÇÃO	VP/VPS	- 10 mg x 7 comp. rev. - 10 mg x 15 comp. rev. - 10 mg x 30 comp. rev. - 10 mg x 50 comp. rev.



					similar				- 10 mg x 60 comp. rev. - 10 mg x 120 comp. rev.
24/05/2019	0466139/19-7	Notificação de alteração de texto de bula RDC nº 60/12	-	-	Notificação de alteração de texto de bula RDC nº 60/12	-	DIZERES LEGAIS	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.
15/10/2015	0912661/15-9	Notificação de alteração de texto de bula RDC nº 60/12	15/10/2015	0912661/15-9	Notificação de alteração de texto de bula RDC nº 60/12	15/10/2015	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	- 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.

							5. Advertências e Precauções	VPS	- 10 mg x 15 comp. rev.
							9. Reações adversas		- 10 mg x 30 comp. rev.
									- 10 mg x 50 comp. rev.
									- 10 mg x 60 comp. rev.
									- 10 mg x 120 comp. rev.
24/04/2014	0313415/14-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC nº 60/12	24/04/2014	0313415/14-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC nº 60/12	24/04/2014	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.