alprazolam

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Comprimidos

0,25mg, 0,5mg, 1mg e 2mg

alprazolam

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO

Comprimidos de 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg e 2 mg: embalagens com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS DE IDADE.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 0,25 mg contém:

alprazolam.....0,25 mg

excipientes q.s.p.....1 comprimido

(amido, benzoato de sódio, docusato de sódio, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose monoidratada).

Cada comprimido de 0,5 mg contém:

alprazolam.....0,5 mg

excipientes q.s.p.....1 comprimido

(amido, benzoato de sódio, docusato de sódio, celulose microcristalina, corante laca amarelo crepúsculo, dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose monoidratada).

Cada comprimido de 1 mg contém:

alprazolam.....1 mg

excipientes q.s.p.....1 comprimido

(amido, benzoato de sódio, docusato de sódio, celulose microcristalina, azul de indigotina, laca de alumínio, corante laca vermelho eritrosina, dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose monoidratada)

Cada comprimido de 2 mg contém:

alprazolam.....2 mg

excipientes q.s.p.....1 comprimido

(amido, benzoato de sódio, docusato de sódio, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose monoidratada, óxido de ferro vermelho).

1. INDICAÇÕES

O alprazolam é indicado no tratamento de transtornos de ansiedade.

Este medicamento não deve ser administrado como substituição ao tratamento apropriado de psicose.

Os sintomas de ansiedade podem variavelmente incluir: tensão, medo, apreensão, intranquilidade, dificuldades de concentração, irritabilidade, insônia e/ou hiperatividade neurovegetativa, resultando em manifestações somáticas variadas.

O alprazolam também é indicado no tratamento dos transtornos de ansiedade associados a outras condições, como a abstinência ao álcool.

O alprazolam também está indicado no tratamento do transtorno do pânico, com ou sem agorafobia, cuja principal característica é a crise de ansiedade não esperada, um ataque súbito de apreensão intensa, medo ou terror.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos

Transtornos de Ansiedade

O alprazolam foi comparado ao placebo em estudos duplo-cegos (doses de até 4 mg/dia) em pacientes com um diagnóstico de ansiedade ou ansiedade associada a sintomas de depressão. O alprazolam foi significativamente melhor do que o placebo para cada período de avaliação destes estudos de 4 semanas, conforme a observação de vários instrumentos psicométricos, como a Escala de Impressão Clínica Global - gravidade, Escala de Hamilton de Ansiedade, Escala de Impressão Clínica Global - melhora e Escala de auto avaliação dos sintomas.

Transtorno do Pânico

Três estudos de curto prazo (até 10 semanas), duplo-cegos, controlados por placebo, dão suporte ao uso de alprazolam no tratamento do transtorno de pânico, conforme diagnóstico estabelecido utilizando-se o critério do DSM-III-R para este transtorno.

A dose média de alprazolam foi de 5-6 mg/dia em dois destes estudos, e as doses foram fixadas em 2 e 6 mg/dia no terceiro estudo. Em todos os três estudos clínicos, alprazolam demonstrou-se superior ao placebo na variável definida como “o número de pacientes com nenhum ataque de pânico” (37 a 83% dos pacientes alcançaram este critério), bem como na variável sobre o escore de melhora global. Em dois destes três estudos, o alprazolam foi superior ao placebo na mudança do número de ataques de pânico por semana em comparação à linha de base (que variou de 3,3 a 5,2) e também na escala de fobia. Um

subgrupo de pacientes que melhorou com alprazolam durante o tratamento de curto prazo continuou em uma fase aberta de até 8 meses, sem perda aparente do benefício do medicamento.

Referências

1.ELIE, R.; LAMONTAGNE, Y. Alprazolam and Diazepam in the Treatment of Generalized Anxiety. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v. 4, n. 3, 1984.

2.ANDERSCH et al. Efficacy and safety of alprazolam, imipramine and placebo in treating panic disorder. A Scandinavian multicenter study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 83, n. 365, p. 18-27, 1984.

3.SHEENAN, D.V.; RAJ, A.B.; HARNETT-SHEENAN, K.; SOTO, S.; KNAPP, E. The relative efficacy of high-dose buspirone and alprazolam in the treatment of panic disorder: a double-blind placebo-controlled study. *Acta Psychiarica Scandinavica*, v. 88, n. 1, p. 1-11, 1993.

4.LYDIARD, R.; LESSER, I; BALLENGER, J; RUBIN, R.; LARAIA, M.; DUPONT, R. A Fixed-Dose Study of Alprazolam 2 mg, Alprazolam 6 mg, and Placebo in Panic Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v. 12, n. 2, 1992.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Agentes do sistema nervoso central da classe de 1,4-benzodiazepínicos, presumivelmente, exercem seus efeitos através da ligação com receptores estéreo-específicos em vários locais no sistema nervoso central. Seu mecanismo de ação exato é desconhecido. Clinicamente, todos os benzodiazepínicos causam um efeito depressor, relacionado com a dose, que varia de um comprometimento leve do desempenho de tarefas à sedação.

Farmacocinética

Absorção

Após a administração oral, o alprazolam é prontamente absorvido. Os picos de concentração plasmática ocorrem em 1 h a 2 h após a administração. As concentrações plasmáticas são proporcionais às doses administradas; dentro do intervalo posológico de 0,5 mg a 3,0 mg, foram observados picos de 8,0 a 37 ng/mL. Com a utilização de uma metodologia de ensaio específico, foi observado que a meia-vida de eliminação plasmática média do alprazolam é de aproximadamente 11,2 h (variando entre 6,3 h – 26,9 h) em adultos saudáveis.

Foram relatadas alterações na absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos benzodiazepínicos em uma variedade de doenças, incluindo alcoolismo, insuficiência hepática e insuficiência renal. Também foram demonstradas alterações em pacientes geriátricos. Em indivíduos idosos sadios, foi observado que a meia-vida média do alprazolam é de 16,3 h (variando de 9,0 h – 26,9 h; n = 16), comparado a 11,0 h (variando de 6,6 h – 15,8 h; n = 16) em indivíduos adultos sadios. Em pacientes com doença alcoólica do fígado, a meia-vida do alprazolam variou de 5,8 h – 65,3 h (média de 19,7 h; n = 17); quando comparado a 6,3 h – 26,9 h em indivíduos sadios (média: 11,4 h; n = 17). Em um grupo de indivíduos obesos a meia-vida do alprazolam variou entre 9,9 h e 40,4 h (média de 21,8 h; n = 12); quando comparado a indivíduos sadios, cuja variação foi de 6,3 h – 15,8 h (média de 10,6 h, n = 12).

Devido à sua semelhança com outros benzodiazepínicos, presume-se que o alprazolam atravesse a placenta e seja excretado pelo leite materno.

Dados de segurança pré-clínica

Mutagênese

O alprazolam não foi mutagênico no teste in vitro de Ames. O alprazolam não produziu aberrações cromossômicas no ensaio in vivo de micronúcleo em ratos até a dose mais elevada testada de 100 mg/kg, que é uma dose 500 vezes a dose diária máxima de 10 mg/dia recomendada para humanos. O alprazolam também não foi mutagênico no ensaio de diluição alcalina/lesão de DNA ou ensaio de Ames.

Carcinogênese

Não foram observadas evidências de potencial carcinogênico nos estudos de bioensaio de 2 anos do alprazolam em ratos que receberam doses de até 30 mg/kg/dia (150 vezes a dose diária máxima recomendada para humanos de 10 mg/dia) e em camundongos que receberam doses de até 10 mg/kg/dia (50 vezes a dose diária máxima de 10 mg/kg/dia recomendada para seres humanos).

Fertilidade

O alprazolam não produziu comprometimento da fertilidade em ratos até a dose mais elevada testada de 5 mg/kg/dia, que é 25 vezes a dose diária máxima de 10 mg/dia recomendada para humanos.

Efeitos Oculares

Quando ratos foram tratados oralmente com alprazolam, 3, 10 e 30 mg/kg/dia (15 a 150 vezes a dose diária máxima de 10 mg/kg/dia recomendada para seres humanos) por dois anos, uma tendência para um aumento da dose relacionados no número de catarata (feminino) e vascularização corneana (machos) foi observada. Estas lesões não aparecem até depois de 11 meses de tratamento.

Efeito de medicamentos anestésicos e sedativos

Pesquisas não-clínicas demonstraram que a administração de medicamentos anestésicos e de sedação que bloqueiam os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e/ou potencializam a atividade do ácido gama-aminobutírico (GABA) pode aumentar a morte celular neuronal no cérebro e resultar em déficits a longo prazo na cognição e no comportamento de animais juvenis quando administrados durante o período do pico do desenvolvimento cerebral. Com base em comparações entre espécies não-clínicas, acredita-se que a janela de vulnerabilidade do cérebro a esses efeitos correlaciona-se com exposições humanas no terceiro trimestre de gravidez até o primeiro ano de vida, mas pode se estender até aproximadamente 3 anos de idade. Embora exista informação limitada sobre este efeito com o alprazolam, uma vez que o mecanismo de ação inclui a potencialização da atividade do GABA, um efeito semelhante pode ocorrer. A relevância desses achados não clínicos para o uso em humanos é desconhecida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a benzodiazepínicos, alprazolam, ou a qualquer componente da formulação desse produto, e em pacientes portadores de *miastenia gravis* ou glaucoma de ângulo estreito agudo.
Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso concomitante de benzodiazepínicos e opioides pode resultar em sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte. Limitar as dosagens e durações ao mínimo necessário.

Recomenda-se atenção especial no tratamento de pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Habituação e dependência emocional/física podem ocorrer com benzodiazepínicos, inclusive com alprazolam. Assim como com todos os benzodiazepínicos, o risco de dependência aumenta com doses maiores e utilização em longo prazo, sendo ainda maior em pacientes com história de alcoolismo ou abuso de substâncias. O abuso de substâncias é um risco conhecido para o alprazolam e outros benzodiazepínicos, e os pacientes devem ser monitorados adequadamente quando receberem alprazolam. O alprazolam pode ser sensível à retirada. Há relatos de mortes relacionadas à superdosagem quando o alprazolam é utilizado com outros depressores do sistema nervoso central (SNC), incluindo opioides, outros benzodiazepínicos e álcool. Esses riscos devem ser considerados ao prescrever ou dispensar alprazolam. Para reduzir esses riscos, a menor quantidade apropriada deve ser usada e os pacientes devem ser aconselhados sobre o armazenamento e descarte adequados do medicamento não utilizado (vide “Reações Adversas” e “Superdose”).

Sintomas de abstinência ocorreram após diminuição rápida ou descontinuação abrupta de benzodiazepínicos, inclusive de alprazolam. Esses sintomas podem variar de leve disforia e insônia a uma síndrome mais importante, que pode incluir cãibras musculares, cólicas abdominais, vômitos, sudorese, tremores e convulsões. Adicionalmente, crises epilépticas ocorreram com a diminuição rápida ou descontinuação abrupta do tratamento com alprazolam (vide "Posologia e Modo de Usar – Descontinuação do tratamento" e "Reações Adversas").

Transtornos do pânico têm sido associados a transtornos depressivos maiores primários e secundários e a relatos crescentes de suicídio entre pacientes não tratados. Dessa forma, deve-se ter cautela quando doses mais altas de alprazolam forem utilizadas no tratamento de pacientes com transtornos do pânico, a exemplo do que ocorre no tratamento de pacientes deprimidos com fármacos psicotrópicos ou naqueles em que há razões para se presumir planos ou pensamentos suicidas omitidos.
A administração a pacientes suicidas ou gravemente deprimidos deve ser realizada com as devidas precauções e com a prescrição de doses apropriadas.

Episódios de hipomania e mania têm sido relatados em associação com o uso de alprazolam em pacientes com depressão.

A utilização de alprazolam não foi estabelecida em certos tipos de depressão (vide "Indicações").

Uso durante a Gravidez
Os dados relacionados à teratogenicidade e aos efeitos sobre o desenvolvimento e o comportamento pós-natais após tratamento com benzodiazepínicos são inconsistentes. Existem evidências de alguns estudos iniciais com outros membros da classe dos benzodiazepínicos em que a exposição in utero pode estar associada a malformações. Estudos posteriores com fármacos da classe dos benzodiazepínicos não forneceram evidência clara de qualquer tipo de defeito. Há descrições de crianças expostas aos benzodiazepínicos durante o fim do terceiro trimestre de gestação ou durante o parto que apresentaram tanto a síndrome da criança hipotônica (floppy infant syndrome) quanto sintomas neonatais de abstinência. Se o alprazolam for utilizado durante a gravidez, ou se a paciente engravidar enquanto estiver utilizando alprazolam, ela deve ser informada do dano potencial ao feto.

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.

Uso durante a Lactação
As concentrações de benzodiazepínicos, inclusive de alprazolam, são baixas no leite materno. No entanto, não se deve amamentar durante a utilização deste medicamento.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

Os pacientes devem ser advertidos sobre o uso de alprazolam durante a condução de veículos ou iniciar outras atividades perigosas até que seja provado que eles não se tornem debilitados ao receber o medicamento.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os benzodiazepínicos, incluindo o alprazolam, produzem efeitos depressores aditivos no SNC, incluindo depressão respiratória, quando coadministrados com opioides, álcool ou outros fármacos que produzem depressão do sistema nervoso central (vide "Advertências e Precauções").

Podem ocorrer interações farmacocinéticas quando alprazolam é administrado com fármacos que interferem no seu metabolismo. Compostos que inibem determinadas enzimas hepáticas (particularmente o citocromo P450 3A4) podem aumentar a concentração de alprazolam e acentuar sua atividade. Os dados obtidos a partir de estudos clínicos com alprazolam, estudos in vitro com alprazolam e estudos clínicos com fármacos metabolizados similarmente ao alprazolam mostram interações de variados graus e possibilidade de interação com alprazolam para uma quantidade de fármacos. Baseando-se no grau de interação e no tipo de dados disponíveis, recomenda-se o seguinte:

- a coadministração de alprazolam com cetoconazol, itraconazol e outros antifúngicos azólicos não é recomendada;
- recomenda-se cautela e consideração de redução de dose quando alprazolam é coadministrado com nefazodona, fluvoxamina e cimetidina;
- também se recomenda cautela quando alprazolam é coadministrado com fluoxetina, propoxifeno, anticoncepcionais orais, diltiazem, ou antibióticos macrolídeos como eritromicina e troleandomicina;
- as interações envolvendo inibidores da protease do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (por exemplo, ritonavir) e alprazolam são complexas e dependentes do tempo. Baixas doses de ritonavir resultaram em grande alteração do clearance de alprazolam, prolongaram sua meia-vida de eliminação e aumentaram seus efeitos clínicos. No entanto, sob exposição prolongada ao ritonavir, a CYP3A compensou essa inibição. Essa interação torna necessário um ajuste de dose ou descontinuação do alprazolam;
- aumento nas concentrações de digoxina tem sido reportado quando alprazolam é administrado, especialmente em idosos (> 65 anos de idade). Pacientes que recebem alprazolam e digoxina devem, portanto, ser monitorados em relação aos sinais e sintomas relacionados à toxicidade da digoxina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas
- alprazolam 0,25 mg: comprimido oblongo de cor branca manchetada, sulcado em uma das faces e liso na outra face.
- alprazolam 0,5 mg: comprimido oblongo de cor laranja manchetada, sulcado em uma das faces e liso na outra face.
- alprazolam 1 mg: comprimido oblongo de cor lilás manchetada, sulcado em uma das faces e liso na outra face.
- alprazolam 2 mg: comprimido oblongo de cor vermelha manchetada, sulcado em uma das faces e liso na outra face.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose ótima de alprazolam deve ser individualizada com base na gravidade dos sintomas e na resposta individual do paciente. Nos pacientes que requeiram doses mais elevadas, essas deverão ser aumentadas com cautela, a fim de evitar reações adversas. Em geral, os pacientes que não tenham sido previamente tratados com medicamentos psicotrópicos necessitarão de doses menores que aqueles previamente tratados com ansiolíticos menores, antidepressivos ou hipnóticos. Recomenda-se que o princípio geral de usar a menor dose eficaz seja seguido, especialmente em pacientes idosos ou debilitados, para evitar o desenvolvimento de sedação excessiva ou ataxia.

Duração do Tratamento

Os dados disponíveis corroboram a utilização da medicação por até 6 meses para transtornos de ansiedade e por até 8 meses no tratamento dos transtornos de pânico. O risco de dependência pode aumentar com a dose e a duração do tratamento, portanto, devem ser utilizadas a menor dose eficaz e a menor duração possível e, a necessidade de continuação do tratamento deve ser reavaliada frequentemente (vide “Advertências” e “Precauções”).

Descontinuação do Tratamento

Para descontinuar o tratamento com alprazolam, a dose deve ser reduzida lentamente, conforme prática médica adequada. É sugerido que a dose diária de alprazolam seja reduzida em não mais que 0,5 mg a cada 3 dias. Alguns pacientes podem necessitar de redução de dose ainda mais lenta (vide "Advertências e Precauções").

Uso em Crianças

A segurança e a eficácia de alprazolam em indivíduos com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Dosagem Recomendada

Indicação	**Dose inicial habitual (se ocorrerem efeitos colaterais, a dosagem deve ser diminuída)**	**Intervalo da dose habitual**
Transtornos de ansiedade	0,25 mg a 0,5 mg, administrados 3 vezes ao dia	0,5 mg a 4,0 mg ao dia, administrados em doses divididas.
Transtorno do pânico	0,5 mg a 1,0 mg antes de dormir ou 0,5 mg, administrados 3 vezes ao dia	A dose deve ser ajustada à resposta do paciente. Os ajustes de dose devem ser aumentados no máximo 1 mg a cada 3 ou 4 dias. Com alprazolam, doses adicionais podem ser acrescentadas até que seja alcançada uma posologia de 3 ou 4 vezes diariamente. A dose média em um grande estudo multiclínico foi 5,7 ± 2,27 mg, com pacientes necessitando, ocasionalmente, de um máximo de 10 mg diariamente.
Pacientes geriátricos ou na presença de condições debilitantes	0,25 mg administrados 2 ou 3 vezes ao dia	0,5 mg a 0,75 mg ao dia, administrados em doses divididas; podem ser gradualmente aumentadas se necessário e tolerado.

Dose Omitida

Caso o paciente se esqueça de utilizar este medicamento no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve utilizar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos de alprazolam, se presentes, geralmente são observados no início do tratamento e habitualmente desaparecem com a continuidade do tratamento ou diminuição da dose.

Os eventos adversos associados ao tratamento com alprazolam em pacientes participantes de estudos clínicos controlados e em experiências pós-comercialização são os seguintes:

Tabela de Reações Adversas

Classe de Sistema de Órgãos	**Muito Comum ≥ 1/10**	**Comum ≥ 1/100 a < 1/10**	**Incomum ≥ 1/1000 a < 1/100**	**Raro ≥ 1/10000 a < 1/1000**	**Muito Raro < 1/10000**	**Frequência desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis)**
Distúrbios endócrinos						Hiperprolactinemia*
Distúrbios da nutrição e do metabolismo		Diminuição do apetite				
Distúrbios psiquiátricos	Depressão	Estado de confusão, desorientação, diminuição da libido, ansiedade, insônia, nervosismo, aumento da libido*	Mania* (vide “Advertências e Precauções”), alucinações*, raiva*, agitação*, dependência a substâncias			Hipomania*, agressividade*, hostilidade*, pensamento anormal*, e hiperatividade psicomotora*, abuso de substâncias*
Distúrbios do sistema nervoso	Sedação, sonolência, ataxia, comprometimento da memória, disartria, tontura e cefaleia	Perturbação do equilíbrio, coordenação anormal, distúrbios de atenção, hipersonia, letargia e tremor	Amnésia			Desequilíbrio autonômico do sistema nervoso* e distonia*

Distúrbios oculares		Visão turva				
Distúrbios gastrointestinais	Constipação e boca seca	Náusea				Distúrbios gastrintestinais*
Distúrbios hepatobiliares						Hepatite*, função hepática anormal* e icterícia*
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		Dermatite*				Angioedema* e reação de fotossensibilidade*
Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e dos ossos			Fraqueza muscular			
Distúrbios urinários e renais			Incontinência urinária*			Retenção urinária*
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama		Disfunção sexual*	Irregularidades menstruais*			
Distúrbios gerais	Fadiga e irritabilidade		Síndrome de abstinência a substâncias*			Edema periférico*
Investigações		Diminuição do peso e aumento do peso				Aumento da pressão intraocular*

*Reações Adversas identificadas pós-comercialização

Em muitos dos relatos de casos espontâneos de efeitos comportamentais adversos, os pacientes estavam recebendo outros fármacos de ação no sistema nervoso central concomitantemente e/ou tinham doenças psiquiátricas subjacentes. Pacientes que apresentam um distúrbio de personalidade limítrofe, história prévia de comportamento violento ou agressivo ou abuso de bebidas alcoólicas ou outras substâncias, podem ser pacientes de risco para esses eventos. Foram relatados casos de irritabilidade, hostilidade e pensamentos intrusivos durante a interrupção da administração de alprazolam em pacientes com distúrbio de estresse pós-traumático.

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

10. SUPERDOSE

As manifestações de superdose do alprazolam são extensões da sua ação farmacológica e incluem sonolência, fala arrastada, comprometimento da coordenação motora, coma e depressão respiratória. Sequelas sérias são raras, exceto quando há ingestão concomitante de outros fármacos e/ou etanol.

O tratamento de superdose é principalmente de suporte para a função respiratória e cardiovascular. Como em todos os casos de superdose, a respiração, o pulso e a pressão arterial devem ser monitorados. O valor da diálise não foi determinado. Como em todos os casos de superdose intencional de qualquer fármaco, deve-se ter em mente que múltiplos agentes podem ter sido ingeridos.

O flumazenil pode ser usado como um adjuvante para a administração das funções respiratórias e cardiovasculares associadas a superdose.

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

DIZERES LEGAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.

MS – 1.8326.0059

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson
CRF-SP nº 40.796

Registrado por:
Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ: 10.588.595/0010-92 10

Fabricado por:
Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Estácio de Sá, 1144 Campinas – SP
Indústria Brasileira

IB270519B

Medley.
UMA EMPRESA SANOFI

Medley.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 17/06/2019.

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
26/10/2020	Gerado no momento do peticionamento	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/10/2020	Gerado no momento do peticionamento	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/10/2020	9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	Comprimidos 0,25 mg - 0,5 mg 1 mg - 2 mg
19/08/2019	2009060/19-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/08/2019	2009060/19-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/08/2019	DIZERES LEGAIS	VPS	Comprimidos 0,25 mg - 0,5 mg 1 mg - 2 mg
01/08/2019	1914980/19-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2019	1914980/19-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2019	DIZERES LEGAIS	VPS	Comprimidos 0,25 mg - 0,5 mg 1 mg - 2 mg
18/07/2019	06304801/90	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/06/2019	0535462/19-5 Frontal®	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	17/06/2019	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Comprimidos 0,25 mg - 0,5 mg 1 mg - 2 mg

06/05/2019	0402547/19-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2019	0329162/19-6 Frontal®	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	11/04/2019	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos 0,25 mg - 0,5 mg 1 mg - 2 mg
08/03/2019	0208439/19-2	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/02/2019	0125477/19-4 Frontal®	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	11/02/2019	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos 0,25 mg - 0,5 mg 1 mg - 2 mg
18/09/2018	0908092/18-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/08/2018	0854222/18-8 Frontal®	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	30/08/2018	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	Comprimidos 0,25 mg - 0,5 mg 1 mg - 2 mg
14/08/2018	0799277/18-7	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/07/2018	0600667/18-1 Frontal®	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	26/07/2018	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Comprimidos 0,25 mg - 0,5 mg 1 mg - 2 mg
20/06/2016	1953448/16-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/03/2016	1438883/16-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	31/03/2016	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Comprimidos 0,25 mg - 0,5 mg 1 mg - 2 mg

							9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE		
28/04/2016	1639182/16-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS	VPS	Comprimidos 0,25 mg - 0,5 mg 1 mg - 2 mg
20/05/2015	0445043/15-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2015	0379849/15-6 Frontal®	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	30/04/2015	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VPS	Comprimidos 0,25 mg - 0,5 mg 1 mg - 2 mg
09/02/2015	0120914/15-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/02/2015	0120914/15-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/02/2015	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Comprimidos 0,25 mg - 0,5 mg 1 mg - 2 mg
11/02/2014	0105598/14-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/02/2014	0105598/14-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/02/2014	8. POSOLOGIA E MDO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos 0,25 mg - 0,5 mg 1 mg - 2 mg
01/11/2013	0921404/13-6	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/11/2013	0921404/13-6	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/11/2013	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	Comprimidos 0,25 mg - 0,5 mg 1 mg - 2 mg
10/07/2013	0557844/13-2	10459 –	10/07/2013	0557844/13-2	10459 –	10/07/2013	Versão inicial	VPS	Comprimidos

		GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12			GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12				0,25 mg - 0,5 mg 1 mg - 2 mg