

**SOCIAN<sup>®</sup>**  
**(amissulprida)**  
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.  
Comprimido  
50mg e 200mg

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

**SOCIAN®**  
amissulprida

## APRESENTAÇÕES

Comprimidos 50 mg: embalagem com 20.

Comprimidos 200 mg: embalagem com 20.

## USO ORAL. USO ADULTO.

## COMPOSIÇÃO

SOCIAN 50 mg: cada comprimido contém 50 mg de amisulprida.

SOCIAN 200 mg: cada comprimido contém 200 mg de amisulprida.

Excipientes: amidoglicolato de sódio, lactose monoidratada, celulose microcristalina, hipromelose e estearato de magnésio.

## 1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de determinados distúrbios psíquicos e do comportamento conforme descrito abaixo:

Indicações principais: estados deficitários, incluindo distímia.

Indicações secundárias: estados produtivos.

A distímia é um distúrbio caracterizado por humor deprimido crônico associado com fadiga, baixa autoestima, concentração pobre ou dificuldade na tomada de decisões, sentimento de desesperança e alterações do apetite e do sono.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A amisulprida e a amineptina oral apresentaram eficácia semelhante no tratamento de pacientes com distímia primária (DSM-III-R) e índices menores de 21 na Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) e ambos os tratamentos foram superiores ao placebo (Boyer et al, 1999a). Os pacientes incluídos receberam um tratamento de 3 meses de amisulprida 50 miligramas (mg)/dia (n = 101), amineptina 200 mg/dia (n = 107) ou placebo (n = 105). As taxas de respostas (“melhorada” ou “muito melhorada”) na Escala de Impressão Clínica Global (CGI) foram 63%, 64% e 33% para amisulprida, amineptina e placebo, respectivamente ( $p < 0,0001$ , tanto para o medicamento quanto para o placebo). As reduções a partir do período basal nos índices de MADRS foram -8,6 para amisulprida, -8,2 para amineptina e -3,8 para placebo ( $p < 0,0001$ , tanto para o medicamento quanto para placebo). Pelo menos um evento adverso foi relatado por 55% no grupo recebendo amisulprida, 62% no grupo recebendo amineptina e 44% nos grupos de controle. Os pacientes tratados com amisulprida e placebo apresentaram perfis de segurança semelhantes, exceto para os eventos adversos endócrinos, mais frequentes com amisulprida (galactorreia e distúrbios menstruais, 8 de 73 mulheres). Trinta e cinco pacientes deixaram o estudo devido à falta de eficácia (amissulprida-5, amineptina-9, placebo-11) ou eventos adversos (amissulprida-3, amineptina-6 e placebo-1).

Em estudo randomizado, duplo-cego e controlado comparando amisulprida e haloperidol em 199 pacientes com esquizofrenia, um maior número de indivíduos abandonou precocemente o estudo no grupo do haloperidol em comparação ao grupo da amisulprida (44% vs 26%,  $p < 0,001$ ), por uma maior taxa de eventos adversos. A amisulprida se mostrou tão eficaz quanto o haloperidol em reduzir o score total na escala BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) (-27,3 vs -21,9) (teste de não-inferioridade;  $P < 0,001$ ). Na escala PANSS (Positive and Negative subscales of the Positive and Negative Syndrome Scale) a amisulprida se mostrou similar ao haloperidol em melhorar os sintomas positivos e superior em relação ao sintomas negativos (-10,5 vs -7,2;  $P = 0,01$ ). O percentual de respondedores (“melhor ou muito melhor”) na escala Escala de Impressão Clínica Global (CGI) foi significativamente maior no grupo da amisulprida (71% vs 47%;  $P < 0,001$ ). Carrière P et al. 2000.

(71% vs 47%;  $P < 0,001$ ).

## Referências Bibliográficas

Boyer P, Lecrubier Y, Stalla-Bourdillon A, et al: Amisulpride versus amineptine and placebo for the treatment of dysthymia. Neuropsychobiology 1999; 39:25-32.

Carrière P. Bonhomme T. Lempèrere T. Amisulpride has a superior benefit/risk profile to haloperidol in schizophrenia: results of a multicentre double-blind study (the Amisulpride Study Group). Eur Psychiatry 2000 ; 15 : 321-9

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

A amissulprida é um neuroléptico pertencente à classe das benzamidas substituídas e que se caracteriza por sua rapidez de ação e por seu perfil terapêutico bipolar, com atividade sobre sintomas tanto positivos quanto negativos. No homem, a amissulprida liga-se seletivamente e com elevada afinidade aos receptores dopaminérgicos subtipos D2 e D3, sendo desprovida de afinidade para os receptores subtipos D1, D4 e D5. Em animais, nas doses recomendadas para o tratamento da distímia, a amissulprida bloqueia preferencialmente os receptores pré-sinápticos D2 e D3, induzindo a liberação de dopamina e produzindo uma intensificação da transmissão dopaminérgica, a qual é responsável por sua ação desinibitória e atividade do tipo antidepressiva.

#### Propriedades Farmacocinéticas

No homem, a amissulprida apresenta dois picos de absorção, sendo o primeiro atingido rapidamente (1 hora após a ingestão) e o segundo entre 3 a 4 horas após a administração. As concentrações plasmáticas correspondentes são de  $39 \pm 3$  e  $54 \pm 4$  ng/mL após uma dose de 50 mg. O volume de distribuição é de 5,8 L/kg e a ligação às proteínas plasmáticas é baixa (16%), não havendo suspeita de interações medicamentosas. A biodisponibilidade absoluta é de 48%. A amissulprida é fracamente metabolizada, tendo sido identificados dois metabólitos inativos que correspondem a aproximadamente 4% da dose. A amissulprida não se acumula e sua farmacocinética permanece inalterada após a administração de doses repetidas. A meia-vida de eliminação é de cerca de 12 horas após administração oral. A amissulprida é eliminada na urina sob forma inalterada e a depuração renal é da ordem de 330 mL/min. Alimentos não interferem no perfil farmacocinético da amissulprida. A amissulprida é muito pouco dialisável. Uma vez que a amissulprida é fracamente metabolizada, não deve ser necessária a redução da dose na presença de insuficiência hepática. Em pacientes com idade superior a 65 anos, as alterações na farmacocinética da amissulprida são secundárias (AUC + 10%) e devem-se provavelmente a uma modificação da função renal.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

SOCIAN está contraindicado para:

- Pacientes com hipersensibilidade à amissulprida ou a qualquer outro componente da fórmula;
- Pacientes com tumores dependentes da prolactina, como prolactinoma da hipófise e câncer de mama (vide “Advertências e Precauções” e Reações Adversas”);
- Pacientes com feocromocitoma;
- Crianças até a puberdade;
- Durante gravidez e lactação;
- Associação com os seguintes medicamentos que podem induzir torsades de pointes: antiarrítmicos classe Ia (quinidina, disopiramida), antiarrítmicos classe III (amiodarona, sotalol), outros medicamentos tais como bepridil, cisaprida, sultoprida, tioridazina, metadona, eritromicina IV, vincamina IV, halofantrina, pentamidina e esparfloxacino (vide “Interações Medicamentosas”);
- Associação com levodopa (vide “Interações Medicamentosas”).

**Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

#### Advertências

Assim como com outros neurolépticos, pode ocorrer Síndrome Neuroléptica Maligna, uma complicação potencialmente fatal, caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonômica e elevação da CPK (creatina fosfoquinase). Em casos de hipertermia, particularmente com doses diárias altas, todos os medicamentos antipsicóticos, incluindo a amissulprida, devem ser descontinuados.

Similarmente a outros agentes antidopaminérgicos, deve-se ter cautela ao prescrever amissulprida em pacientes com doença de Parkinson, uma vez que pode ocorrer um agravamento da doença. A amissulprida deverá ser usada somente se o tratamento com neuroléptico não puder ser evitado.

Prolongamento do intervalo QT: a amissulprida induz o prolongamento do intervalo QT de maneira dose-dependente (vide “Reações Adversas”). Esse efeito é conhecido por potencializar o risco de arritmias ventriculares graves como torsades de pointes. Antes de qualquer administração, e se possível de acordo com o estado clínico do paciente, é recomendável monitorar os fatores que podem favorecer a ocorrência de arritmias cardíacas tais como:

- bradicardia menor que 55 bpm;
- desequilíbrio eletrolítico, em particular hipocalemia;
- prolongamento congênito do intervalo QT;

- utilização de medicamentos que podem causar bradicardia pronunciada (< 55 bpm), hipocalemia, diminuição da condução intracardíaca ou prolongamento do intervalo QT (vide “Interações Medicamentosas”).

**Acidente vascular cerebral:** Em estudos clínicos randomizados versus placebo, realizados em uma população de pacientes idosos com demência e tratados com certos fármacos antipsicóticos atípicos, foi observado um aumento de três vezes no risco da ocorrência de eventos cerebrovasculares. O mecanismo pelo qual ocorre este aumento não é conhecido. Um aumento do risco com outros fármacos antipsicóticos ou com outra população de pacientes não pode ser excluído. A amisulprida deve ser usada com cautela em pacientes com fatores de risco para acidentes vasculares cerebrais.

**Pacientes idosos com demência:** Pacientes idosos com psicose relacionada à demência, tratados com medicamentos antipsicóticos, estão sob risco de óbito aumentado. A análise de 17 estudos placebo-controlados (duração modal de 10 semanas), majoritariamente em pacientes utilizando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelou um risco de óbito entre 1,6 a 1,7 vezes maior em pacientes tratados com o medicamento do que em pacientes tratados com placebo. Durante o curso de um típico ensaio controlado por 10 semanas, a taxa de óbito em pacientes tratados com o medicamento foi de aproximadamente 4,5%, comparado com a taxa de aproximadamente 2,6% no grupo recebendo placebo. Embora os casos de óbito em ensaios clínicos com antipsicóticos atípicos sejam variados, a maioria dos óbitos parece ter ocorrido por problemas de natureza cardiovascular (exemplo: insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecciosa (exemplo: pneumonia). Estudos observacionais sugerem que, similarmente aos medicamentos antipsicóticos atípicos, o tratamento com medicamentos antipsicóticos convencionais pode aumentar a mortalidade. Não está claro o quanto este achado de mortalidade aumentada pode ser atribuído ao medicamento antipsicótico ao invés de a algumas características dos pacientes.

**Tromboembolismo venoso:** Casos de tromboembolismo venoso, algumas vezes fatais, foram reportados com medicamentos antipsicóticos. Portanto, SOCIAN deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de riscos para tromboembolismo (vide “Reações Adversas”).

**Câncer de mama:** A amisulprida pode aumentar os níveis de prolactina. Portanto, ela deve ser usada com cautela e os pacientes com histórico ou histórico familiar de câncer de mama devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento com amisulprida.

**Tumor benigno de hipófise:** A amisulprida pode aumentar os níveis de prolactina. Casos de tumores hipofisários benignos como prolactinoma foram observados durante a terapia com amisulprida (vide “Reações Adversas”). Em caso de níveis muito elevados de prolactina ou sinais clínicos de tumor de hipófise (como alterações no campo visual e dor de cabeça), um exame de imagem da hipófise deve ser realizado. Se o diagnóstico de tumor de hipófise for confirmado, o tratamento com amisulprida deve ser interrompido (vide “Contraindicações”).

### **Precauções**

Hiperglicemia foi reportada em pacientes tratados com alguns medicamentos antipsicóticos atípicos, incluindo amisulprida. Portanto, pacientes com diagnóstico estabelecido de diabetes mellitus ou com fatores de risco para diabetes e que iniciaram tratamento com amisulprida, devem ter suas taxas de glicemia monitoradas de forma adequada.

A amisulprida pode reduzir o limiar de convulsão. Portanto, os pacientes com histórico de epilepsia devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento com a amisulprida.

Sintomas de abstinência foram descritos após interrupção abrupta da administração de medicamentos antipsicóticos em altas doses. O aparecimento de distúrbios do movimento involuntário (como acatisia, distonia e discinesia) foi reportado com o uso de amisulprida. Portanto, é recomendada a retirada gradual da amisulprida.

Foram reportadas leucopenia, neutropenia e agranulocitose com medicamentos antipsicóticos, incluindo SOCIAN. Infecções inexplicáveis ou febre podem ser evidências de discrasias sanguíneas (vide “Reações Adversas”) e requerem investigação hematológica imediata.

### **Gravidez**

Em animais, a amisulprida não demonstrou toxicidade reprodutiva. Um declínio da fertilidade pelo efeito farmacológico do medicamento (efeito mediado pela prolactina) foi observado. Nenhum efeito teratogênico da amisulprida foi observado. Estão disponíveis dados clínicos muito limitados sobre a exposição à amisulprida na gravidez. Portanto, a segurança da amisulprida durante a gestação em humanos não foi estabelecida. O uso do medicamento não é recomendado durante a gestação a não ser que os benefícios justifiquem os riscos potenciais.

Os neonatos expostos a medicamentos antipsicóticos, incluindo SOCIAN, durante o terceiro trimestre da gravidez correm o risco de apresentar reações adversas incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de abstinência que podem variar em severidade e duração após o parto (vide “Reações Adversas”). Existem relatos de agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, dificuldade respiratória ou distúrbios de alimentação. Consequentemente, os recém nascidos devem ser monitorados cuidadosamente.

### **Lactação**

Não se sabe se a amisulprida é excretada no leite materno, portanto a amamentação é contraindicada.

### **Populações Especiais**

**Pacientes com insuficiência renal:** em virtude da eliminação renal do produto, a dose de amisulprida deve ser reduzida em pacientes com insuficiência renal ou o tratamento intermitente deve ser considerado (vide “Posologia”).

**Pacientes idosos:** a administração de SOCIAN, assim como com outros neurolépticos, deve ser feita com cautela, devido ao potencial risco de hipotensão arterial e sedação. No caso de pacientes idosos com demência, vide Advertências.

### **Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Mesmo quando utilizado da maneira recomendada, a amisulprida pode causar sonolência, desta forma, a habilidade para dirigir veículos ou operar máquinas pode ser prejudicada (vide “Reações Adversas”).

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

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

- Associações contraindicadas:
  - Medicamentos que podem induzir torsades de pointes:
    - Antiarrítmicos Classe Ia como quinidina e disopiramida;
    - Antiarrítmicos Classe III como amiodarona e sotalol;
    - Outros medicamentos como: bepridil, cisaprida, sultoprida, tioridazina, metadona, eritromicina IV, vincamina IV, halofantrina, pentamidina e esparfloxacino.
  - Levodopa: antagonismo recíproco dos efeitos entre levodopa e neurolépticos.
- Associações não recomendadas:
  - A amisulprida pode potencializar os efeitos depressores do álcool no sistema nervoso central.
  - Medicamentos que aumentam o risco de torsades de pointes ou podem prolongar o intervalo QT:
    - Medicamentos que induzem a bradicardia como betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio (diltiazem, verapamil), clonidina, guanfacina e digitálicos;
    - Medicamentos que induzem hipocalcemia: diuréticos hipocalêmicos, laxativos estimulantes, anfotericina B IV, glicocorticoides, tetracosactida. A hipocalcemia deve ser corrigida;
    - Neurolépticos como pimozida, haloperidol, antidepressivo imipramina e lítio.
- Associações que devem ser levadas em consideração:
  - Depressores do sistema nervoso central incluindo narcóticos, analgésicos, sedativos H1 anti-histamínicos, barbitúricos, benzodiazepínicos, outros ansiolíticos, clonidina e derivados;
  - Medicamentos anti-hipertensivos e outros hipotensores.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

SOCIAN deve ser mantido em sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C). Proteger da luz e 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**

SOCIAN 50 mg: comprimido branco a quase branco, redondo, de faces planas.

SOCIAN 200 mg: comprimido branco a quase branco, redondo, de faces planas com um vinco em uma das faces.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos devem ser tomados com líquido, por via oral.

SOCIAN 50 mg: 1 comprimido ao dia, no café da manhã, ou a critério médico. SOCIAN 50 mg encontra-se particularmente adaptado ao tratamento de estados deficitários e estados de inibição.

SOCIAN 200 mg: A posologia deve ser ajustada pelo médico segundo o caso clínico e o estado do paciente. SOCIAN 200 mg é particularmente adaptado ao tratamento dos estados produtivos. Nas síndromes psicóticas produtivas, o esquema terapêutico preconizado é de 600 a 1200 mg (3 a 6 comprimidos) ao dia.

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

### Populações especiais

#### Pacientes com insuficiência renal

Como este medicamento é eliminado pela via renal, a dose deve ser reduzida à metade em pacientes com depuração da creatinina ( $CR_{CL}$ ) entre 30-60 mL/min, e para um terço em pacientes com  $CR_{CL}$  entre 10-30 mL/min. Como não há dados em pacientes com insuficiência renal severa ( $CR_{CL} < 10$  mL/min), é recomendado ao médico um acompanhamento rigoroso destes pacientes (vide “Advertências e Precauções – Populações Especiais”).

#### Crianças

A segurança e eficácia de amissulprida da puberdade aos 18 anos não foram estabelecidas: existem dados limitados do uso de amissulprida em adolescentes com esquizofrenia. Portanto, o uso de amissulprida da puberdade aos 18 anos não é recomendado. Em crianças até a puberdade, a amissulprida é contraindicada (vide “Contraindicações”).

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

A seguinte classificação de frequência CIOMS é utilizada, quando aplicável:

Reação muito comum ( $\geq 10\%$ ).

Reação comum ( $\geq 1$  e  $< 10\%$ ).

Reação incomum ( $\geq 0,1$  e  $< 1\%$ ).

Reação rara ( $\geq 0,01$  e  $< 0,1\%$ ).

Reação muito rara ( $< 0,01\%$ ).

Frequência não conhecida: não podem ser estimados com os dados disponíveis.

### Dados de estudos clínicos

Os seguintes eventos adversos têm sido identificados em estudos clínicos controlados. É importante salientar que em algumas situações pode ser difícil diferenciar um evento adverso de sintomas da doença de base.

- **Distúrbios do Sistema Nervoso**

Muito Comuns: Podem ocorrer sintomas extrapiramidais, tais como: tremores, rigidez, hipocinesia, hipersalivação, acatisia, discinesia. Estes sintomas são geralmente leves em doses ótimas e parcialmente reversíveis sem descontinuação da amissulprida e com a administração de antiparkinsonianos. A incidência de sintomas extrapiramidais é dose dependente, permanecendo muito baixo em pacientes com sintomas predominantemente negativos com dose de 50 a 300 mg/dia.

Comuns: sonolência; pode ocorrer distonia aguda (torcicolo espasmódico, crises óculo-giratórias, trismo). Esses sintomas são reversíveis sem a descontinuação da amissulprida e com a administração de um agente antiparkinsoniano.

Incomuns: convulsões; podem ocorrer discinesias tardias caracterizadas por movimentos rítmicos involuntários primariamente da língua ou da face, geralmente após tratamentos prolongados (nestes casos, os antiparkinsonianos são ineficazes, podendo provocar um agravamento do quadro).

- **Distúrbios psiquiátricos**

Comuns: insônia, ansiedade, agitação, disfunção orgástica.

- **Distúrbios gastrintestinais**

Comuns: constipação, náusea, vômito, boca seca.

- **Distúrbios endócrinos**

Comuns: a amisulprida causa um aumento nos níveis plasmáticos de prolactina. Essa reação é reversível após descontinuação do tratamento com o fármaco e pode resultar em galactorreia, amenorreia, ginecomastia, dor no peito e disfunção erétil.

- **Distúrbios metabólicos e nutricionais**

Incomum: hiperglicemia (vide “Advertências e Precauções”).

- **Distúrbios cardiovasculares**

Comum: hipotensão.

Incomum: bradicardia.

- **Outras**

Comum: ganho de peso.

Incomum: elevação das enzimas hepáticas, principalmente as transaminases.

- **Distúrbios do sistema imunológico**

Incomum: reações alérgicas.

### **Dados pós-comercialização**

Além disso, as seguintes reações foram reportadas espontaneamente:

- **Distúrbios de sangue e sistema linfático**

Frequência não conhecida: leucopenia, neutropenia e agranulocitose (vide “Advertências e Precauções”).

- **Distúrbios metabólicos e nutricionais**

Frequência não conhecida: hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia.

- **Distúrbios psiquiátricos**

Frequência não conhecida: confusão

- **Distúrbios do Sistema Nervoso**

Frequência não conhecida: Síndrome Neuroléptica Maligna (vide “Advertências e Precauções”), que é uma complicação potencialmente fatal.

- **Distúrbios endócrinos**

Frequência não conhecida: Tumores hipofisários benignos como prolactinoma (vide “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”).

- **Distúrbios metabólicos e nutricionais:**

Frequência não conhecida: hiponatremia, síndrome da secreção inadequada do hormônio antidiurético (SIADH).

- **Distúrbios cardíacos**

Frequência não conhecida: Prolongamento do intervalo QT e arritmias ventriculares como torsades de pointes, taquicardia ventricular a qual pode resultar em fibrilação ventricular ou parada cardíaca, morte súbita (vide “Advertências e Precauções”).

- **Distúrbios vasculares**

Frequência não conhecida: tromboembolismo venoso, incluindo embolia pulmonar, algumas vezes fatal, e trombose venosa profunda (vide “Advertências e Precauções”).

- **Distúrbios da pele e tecido subcutâneo**

Frequência não conhecida: angioedema, urticária.

- **Gravidez e condições no puerpério e perinatais**

Frequência não conhecida: síndrome de abstinência neonatal (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](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

Foi reportada exacerbação dos efeitos farmacológicos conhecidos do fármaco. Isto inclui sonolência, sedação, hipotensão, sintomas extrapiramidais e coma.

Consequências fatais foram reportadas principalmente em associação com outros psicotrópicos.

Nos casos de superdosagem aguda, deve ser considerada a possibilidade de ingestão de outros medicamentos antipsicóticos.



Como amissulprida é pouco dialisável, a hemodiálise não é uma conduta aceita para eliminar o medicamento.

Não existe um antídoto específico para a amissulprida. Deve ser instituído suporte adequado e monitorização, com controle dos sinais vitais, monitorização cardíaca contínua (risco de prolongamento do intervalo QT) até o restabelecimento do paciente.

Devem ser administrados agentes anticolinérgicos, na ocorrência de sintomas extrapiramidais severos.

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

#### **DIZERES LEGAIS**

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

MS 1.1300.1028

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP 9.815

Registrado por:

**Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.**

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Indústria Brasileira

Fabricado por:

**Sanofi Winthrop Industrie**

6, Boulevard de l'Europe, 21800 - Quetigny - França

Importado e Embalado por:

**Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.**

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano - SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

® Marca Registrada

*Atendimento ao Consumidor*

 **0800-703-0014**  
**sac.brasil@sanofi.com**



IB310315

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 06/05/2015.**



**Anexo B**

**Histórico de Alteração para a 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
29/11/2013	1012300/13-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2013	1012300/13-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2013	Dizeres Legais	VP/VPS	50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 200 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
14/04/2014	0282879/14-1	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/04/2014	0282879/14-1	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/04/2014	Dizeres Legais	VP/VPS	50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 200 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
06/05/2014	0340640/14-7	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/05/2014	0340640/14-7	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/05/2014	Bula Paciente 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  Bula Profissional 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 200 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20

16/10/2014	0932327/14 -9	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2014	0932327/14 -9	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2014	Bula Paciente 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?  Bula Profissional 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 200 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
06/05/2015		10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/05/2015		10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/05/2015	Bula Paciente 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  Bula Profissional 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 200 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20