

**Sirdalud®**  
**(cloridrato de tizanidina)**

Novartis Biociências SA

Comprimidos

2 mg

**SIRDALUD®**  
cloridrato de tizanidina**APRESENTAÇÕES**

Sirdalud® 2 mg – embalagens contendo 30 comprimidos sulcados.

**VIA ORAL****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de Sirdalud® contém 2,28 mg de cloridrato de tizanidina, equivalente a 2 mg de tizanidina.

Excipientes: lactose, ácido esteárico, dióxido de silício e celulose microcristalina.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

Sirdalud® está indicado no tratamento de:

**Espasmo muscular doloroso:**

- Associado a distúrbios estáticos e funcionais da coluna (síndromes cervical e lombar);
- Após cirurgia, como por exemplo, de hérnia de disco intervertebral ou de osteoartrite do quadril.

**Espasticidade decorrente de distúrbios neurológicos, tais como:**

- Esclerose múltipla, mielopatia crônica, doenças degenerativas da medula espinhal, acidentes cerebrovasculares e paralisia cerebral.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Sirdalud® é eficaz tanto contra os espasmos musculares dolorosos agudos como contra a espasticidade crônica de origem espinhal e cerebral. Reduz a resistência a movimentos passivos, alivia os espasmos e o clônus e melhora a força muscular voluntária.

**Referências bibliográficas**

1. Weil C (1995) The indications of tizanidine (Sirdalud). Feb 1995.

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

Grupo farmacoterapêutico: relaxantes musculares, outros agentes de ação central, código ATC: M03B X02.

**Mecanismo de ação**A tizanidina é um relaxante muscular esquelético que atua de forma central. O seu principal local de ação é a medula espinhal, onde evidências sugerem que, pela estimulação de receptores alfa<sub>2</sub> pré-sinápticos, ocorre inibição da liberação de aminoácidos excitatórios que estimulam os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). A transmissão do sinal polisináptico aos interneurônios espinhais, os quais são responsáveis pelo tônus muscular excessivo, é então inibida e o tônus muscular é reduzido. Adicionalmente às propriedades miorrelaxantes, a tizanidina também exerce um efeito analgésico central moderado.**Propriedades farmacodinâmicas**

Sirdalud® é eficaz tanto contra os espasmos musculares dolorosos agudos como contra a espasticidade crônica de origem espinhal e cerebral. Reduz a resistência a movimentos passivos, alivia os espasmos e o clônus, e melhora a força muscular voluntária.

A atividade antispástica (medida pelo Ashworth score e teste pendular) e efeitos adversos (frequência cardíaca e pressão sanguínea) de Sirdalud® estão relacionados às concentrações plasmáticas de tizanidina.

**Propriedades farmacocinéticas****- Absorção**

A tizanidina é absorvida de forma rápida e quase completa, atingindo picos de concentração plasmática aproximadamente uma hora após a administração da dose. A biodisponibilidade absoluta média da formulação em comprimidos é de cerca de 34% (CV 38%) por causa do extenso metabolismo de primeira passagem. A concentração

plasmática máxima média alcançada ( $C_{máx}$ ) da tizanidina é de 12,3 ng/mL (CV 10%) e 15,6 ng/mL (CV 13%) após administração única e administração de doses repetidas de 4 mg, respectivamente.

A ingestão concomitante de alimentos não apresenta influência significativa no perfil farmacocinético da tizanidina (administrado em 4 mg). Apesar da alimentação aumentar o valor da  $C_{máx}$  em aproximadamente 1/3, isso não é considerado como sendo de qualquer relevância clínica e a absorção (ASC) não é significativamente afetada.

- Distribuição

O volume médio de distribuição no steady state (estado de equilíbrio) ( $V_{ss}$ ) após a administração i.v. é de 2,6 L/kg (CV 21%). A ligação às proteínas plasmáticas é de 30%.

- Biotransformação / Metabolismo

O fármaco tem demonstrado que é rápida e extensivamente metabolizado pelo fígado (em torno de 95%). A tizanidina é principalmente metabolizada pela citocromo P450 1A2 in vitro. Os metabólitos parecem ser inativos.

- Eliminação

A tizanidina é eliminada da circulação sistêmica com uma meia-vida terminal média de duas a quatro horas. Os metabólitos são excretados primeiramente através dos rins (aproximadamente 70% da dose). O fármaco inalterado é excretado por via urinária somente em uma pequena extensão (aproximadamente 4,5%).

- Linearidade

A tizanidina possui farmacocinética linear em uma taxa de dose de 1 a 20 mg.

**Populações especiais**

- Pacientes com danos renais [clearance (depuração) de creatinina < 25 mL/min].

Foram encontrados valores médios dos níveis plasmáticos máximos como sendo duas vezes superiores aos de voluntários normais e a meia-vida terminal prolongou-se por aproximadamente 14 horas, resultando em valores de ASC significativamente maiores (aproximadamente seis vezes o valor médio) (vide “Advertências e precauções”).

- Pacientes com danos hepáticos

Não foram realizados estudos específicos nesta população. Como a tizanidina é extensivamente metabolizada no fígado pela enzima CYP1A2, problemas hepáticos podem aumentar a sua exposição sistêmica. Sirdalud® é contraindicado em pacientes com danos hepáticos graves (vide “Contraindicações”).

- Pacientes idosos ( $\geq 65$  anos)

Os dados de farmacocinética nesta população são limitados.

- Efeitos de gênero

O gênero não apresentou efeitos clínicos significativos na farmacocinética da tizanidina.

- Sensibilidade étnica

Não foram estudados impactos de sensibilidade étnica e racial na farmacocinética da tizanidina.

**Dados de segurança pré-clínicos**

- Toxicidade aguda

A tizanidina possui uma toxicidade aguda de baixa ordem. Os sinais de superdose estão relacionados à ação farmacológica do fármaco.

- Toxicidade crônica e subcrônica

Em um estudo de 13 semanas de toxicidade oral em ratos, foram administradas doses diárias de 1,7; 8 e 40 mg/kg. A maioria dos achados: excitação motora, agressividade, tremor e convulsões, foram relacionados com a estimulação do sistema nervoso central (SNC) e ocorreram principalmente na dose mais elevada.

Foram observadas alterações no eletrocardiograma (ECG) e efeitos no SNC com doses diárias maiores ou iguais a 1 mg/kg em cães (estudo de 13 semanas com doses de 0,3; 1 e 3 mg/kg/dia dadas como cápsulas e estudo de 52 semanas com 0,15; 0,45 e 1,5 mg/kg/dia). Esses representaram efeitos farmacológicos exagerados. Aumentos transitórios da TGP sérica observados com doses diárias maiores ou iguais a 1 mg/kg não foram relacionados a achados histopatológicos, porém indicam que o fígado é um órgão-alvo em potencial.

- Mutagenicidade

Diferenças nos ensaios in vitro, bem como nos ensaios in vivo e citogenéticos não comprovaram o potencial mutagênico da tizanidina.

**- Carcinogenicidade**

Não houve indicação de carcinogenicidade potencial em ratos ou camundongos, aos quais se administrou doses diárias de até 9 mg/kg e 16 mg/kg, respectivamente, junto com a alimentação.

**- Toxicidade reprodutiva**

Estudos reprodutivos realizados em ratos em doses de 3 mg/kg/dia e coelhos em doses de 30 mg/kg/dia, não demonstraram evidências de teratogenicidade. Níveis de dose de 10 e 30 mg/kg/dia aumentaram o tempo de gestação em ratos fêmeas. Perdas de filhotes pré-natal e pós-natal foram aumentadas e ocorreu retardo no desenvolvimento. Nessas doses, as fêmeas mostraram sinais acentuados de relaxamento muscular e sedação.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

Sirdalud® é contraindicado em casos de hipersensibilidade conhecida à tizanidina ou a qualquer um dos excipientes. É também contraindicado na disfunção hepática grave (vide “Propriedades farmacocinéticas”). O uso concomitante de tizanidina com inibidores fortes da CYP1A2, como a fluvoxamina ou o ciprofloxacino é contraindicado (vide “Interações medicamentosas”).

**Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com disfunção hepática grave (vide “Propriedades farmacocinéticas”).**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**Inibidores da CYP**

O uso concomitante de Sirdalud® com inibidores moderados da enzima CYP1A2 não é recomendado (vide “Interações medicamentosas”).

Deve-se ter cautela quando Sirdalud® for administrado com medicamentos conhecidos por aumentar o intervalo QT (vide “Interações medicamentosas”).

**Hipotensão**

Pode ocorrer hipotensão durante o tratamento com Sirdalud® (vide “Reações adversas”) e também em decorrência da interação do fármaco com inibidores da CYP1A2 e/ou fármacos anti-hipertensivos (vide “Interações medicamentosas”). Também foram observadas manifestações graves de hipotensão, como perda de consciência e colapso circulatório.

**Síndrome de abstinência**

Foram observadas hipertensão e taquicardia rebotes após a retirada repentina de Sirdalud®, quando este é utilizado de maneira crônica, e/ou em altas doses diárias, e/ou concomitantemente com fármacos anti-hipertensivos. Em casos extremos, a hipertensão rebote pode levar a um acidente vascular cerebral. Sirdalud® não deve ser interrompido abruptamente, mas sim gradualmente com diminuição da dose ajustada (vide “Posologia e modo de usar” e “Reações adversas”).

**Disfunção hepática**

Embora a disfunção hepática tenha sido raramente relatada em associação à tizanidina em doses diárias de até 12 mg, é recomendada a monitoração mensal dos testes de função hepática durante os primeiros quatro meses de tratamento em pacientes que recebem doses superiores ou equivalentes a 12 mg e em pacientes nos quais os sintomas clínicos sugerem disfunção hepática, tais como náuseas sem explicação, anorexia ou cansaço. O tratamento com Sirdalud® deve ser descontinuado se os níveis séricos das transaminases TGP ou TGO estiverem três vezes acima do limite superior da normalidade.

**Insuficiência renal**

Em pacientes com insuficiência renal grave [clearance (depuração) de creatinina < 25 mL/min], a exposição sistêmica à tizanidina pode aumentar em até 6 vezes quando comparada a pacientes com função renal normal. Portanto, recomenda-se iniciar o tratamento com 2 mg, uma vez ao dia (vide “Posologia e modo de usar” e “Propriedades farmacocinéticas”).

Sirdalud® contém lactose. Este medicamento não é recomendado a pacientes com raros problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência grave de lactase ou má absorção de glicose-galactose.

**Mulheres em idade fértil**

Não existem dados que suportam as recomendações especiais em mulheres em idade fértil.

### **Gravidez**

Uma vez que existe pouca experiência com a utilização de Sirdalud® em mulheres grávidas, a tizanidina não deve ser utilizada durante a gravidez, a menos que os benefícios sejam superiores aos riscos (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

### **Lactação**

Pequenas quantidades de tizanidina são excretadas no leite de ratas. Considerando que dados em humanos não estão disponíveis, Sirdalud® não deve ser administrado a mulheres que estejam amamentando.

### **Fertilidade**

Não foram observados problemas de fertilidade em ratos machos com doses de 10 mg/kg/dia e em ratos fêmeas com doses de 3 mg/kg/dia. A fertilidade foi reduzida em ratos machos recebendo 30 mg/kg/dia e em ratos fêmeas recebendo 10 mg/kg/dia. Nessas doses, efeitos comportamentais maternos e sinais clínicos foram observados, incluindo sedação acentuada, perda de peso e ataxia (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

### **Dirigir veículos e/ou operar máquinas**

Os pacientes que apresentarem sonolência, tontura ou qualquer sintoma de hipotensão devem evitar atividades que requeiram alto grau de concentração, como, por exemplo, dirigir veículos e/ou operar máquinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O uso concomitante de fármacos conhecidos por inibirem a atividade da CYP1A2 pode aumentar os níveis plasmáticos da tizanidina (vide “Propriedades farmacocinéticas”). Os níveis plasmáticos elevados de tizanidina podem resultar em sintomas de superdose como prolongamento do QTc (vide “Superdose”).

O uso concomitante de fármacos conhecidos por induzir a atividade da CYP1A2 pode diminuir as concentrações plasmáticas de tizanidina (vide “Propriedades farmacocinéticas”). As baixas concentrações plasmáticas de tizanidina podem reduzir o efeito terapêutico de Sirdalud®.

### **Interações observadas resultando em contraindicação**

O uso concomitante de Sirdalud® com fluvoxamina ou ciprofloxacino, ambos inibidores da CYP1A2, é contraindicado. O uso concomitante de Sirdalud® com fluvoxamina ou ciprofloxacino resulta em aumentos na ASC da tizanidina de 33 vezes e 10 vezes, respectivamente (vide “Contraindicações”). Hipotensão clinicamente significativa e prolongada pode resultar em sonolência, tontura e diminuição da performance psicomotora (vide “Advertências e precauções”). Os níveis plasmáticos elevados de tizanidina podem resultar em sintomas de superdose, como prolongamento do intervalo QTc (vide “Superdose”).

### **Interações observadas resultando em uso concomitante não recomendado**

A coadministração de Sirdalud® com outros inibidores da CYP1A2, como alguns antiarrítmicos (amiodarona, mexiletina, propafenona), cimetidina, algumas fluorquinolonas (enoxacino, pefloxacino, norfloxacino), rofecoxibe, contraceptivos orais e ticlopidina, não é recomendada (vide “Advertências e precauções”).

### **Interações observadas a serem consideradas**

Deve-se ter cautela quando Sirdalud® for administrado com fármacos conhecidos por prolongar o intervalo QT (incluindo, mas não limitado à, cisaprida, amitriptilina e azitromicina) (vide “Advertências e precauções”).

#### **- Anti-hipertensivos**

Sirdalud® quando utilizado concomitantemente com anti-hipertensivos, incluindo diuréticos, pode ocasionalmente causar hipotensão (vide “Advertências e precauções”) e bradicardia. Foram observadas hipertensão e taquicardia rebotes após a retirada repentina de Sirdalud®, quando este é utilizado concomitantemente com fármacos anti-hipertensivos. Em casos extremos, a hipertensão rebote pode levar a um acidente vascular cerebral (vide “Advertências e precauções” e “Reações adversas”).

#### **- rifampicina**

A administração concomitante de Sirdalud® com rifampicina resultou na diminuição de 50% das concentrações de tizanidina. Portanto, os efeitos terapêuticos de Sirdalud® podem ser reduzidos durante o tratamento com rifampicina, o

que pode ser clinicamente significante para alguns pacientes. A administração por longos períodos deve ser evitada e, caso a coadministração seja considerada, um cuidadoso ajuste de dose (aumento) pode ser requerido.

- Fumantes

A administração de Sirdalud® em fumantes (> 10 cigarros ao dia), resultou no decréscimo em aproximadamente 30% da exposição sistêmica à tizanidina. Terapias de longo prazo com Sirdalud® em fumantes inveterados podem requerer doses maiores que as doses médias.

- Álcool

Durante o tratamento com Sirdalud® o consumo de álcool deve ser diminuído ou evitado, pois pode aumentar o potencial de causar reações adversas (por ex.: sedação e hipotensão). Os efeitos depressores do álcool sob o Sistema Nervoso Central podem ser potencializados por Sirdalud®.

**Interações antecipadas a serem consideradas**

Sedativos, hipnóticos (por ex.: benzodiazepínicos ou baclofeno) e outros medicamentos, como anti-histamínicos, podem aumentar o efeito sedativo da tizanidina.

Sirdalud® deve ser evitado quando há administração de outros agonistas alfa-2 adrenérgicos (como clonidina) por causa de seu potencial efeito aditivo de hipotensão.

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

O produto deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C).

O prazo de validade é de 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.**

**Aspecto:** comprimido redondo, plano, esbranquiçado.

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

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Sirdalud® deve ser usado por via oral.

Sirdalud® possui janela terapêutica estreita e alta variabilidade interpaciente devido às concentrações plasmáticas de tizanidina, o que torna importante o ajuste de dose de acordo com a necessidade do paciente.

Uma baixa dose inicial de 2 mg, três vezes ao dia, pode minimizar o risco de reações adversas. O aumento de dose deve ser ajustado cuidadosamente de acordo com as necessidades individuais do paciente.

• **Para alívio dos espasmos musculares dolorosos**

A dose usual é de 2 a 4 mg, três vezes ao dia. Em casos graves, uma dose adicional de 2 mg ou 4 mg pode ser tomada, preferencialmente à noite para minimizar a sedação.

• **Espasticidade decorrente de distúrbios neurológicos**

A dose diária inicial não deve exceder a 6 mg, divididos em três doses, podendo ser aumentada gradativamente de 2 mg a 4 mg, em intervalos de 3 a 4 dias ou semanalmente. Geralmente, obtém-se resposta terapêutica ótima com dose diária entre 12 e 24 mg, administradas em 3 ou 4 doses, em intervalos iguais. Não se deve exceder a dose diária de 36 mg.

**Uso pediátrico**

Como a experiência em pacientes abaixo de 18 anos de idade é limitada, não se recomenda o uso de Sirdalud® nessa faixa etária da população.

**Uso em idosos (≥ 65 anos)**

A experiência com o uso de Sirdalud® em idosos é limitada. Entretanto, é recomendado que o tratamento seja iniciado com a menor dose e o aumento da dose deve ser realizado aos poucos, de acordo com a tolerância e eficácia.

**Pacientes com insuficiência renal**

Em pacientes com insuficiência renal grave [clearance (depuração) de creatinina < 25 mL/min], é recomendado iniciar o tratamento com 2 mg, uma vez ao dia. O aumento da posologia deve ser feito gradativamente, de acordo com a

tolerabilidade e a eficácia. Se a eficácia precisar ser melhorada, recomenda-se aumentar primeiramente a dose única diária antes de aumentar a frequência de administração (vide “Advertências e precauções”).

#### **Pacientes com insuficiência hepática**

O uso de Sirdalud® em pacientes com insuficiência hepática grave é contraindicado (vide “Contraindicações”).

Uma vez que Sirdalud® é extensivamente metabolizado no fígado, estão disponíveis dados limitados nesta população (vide “Propriedades farmacocinéticas”). Sua utilização foi associada com anormalidades reversíveis em testes da função hepática (vide “Advertências e precauções” e “Reações adversas”). Sirdalud® deve ser utilizado com precaução em pacientes com problemas hepáticos moderados, e qualquer tratamento deve ser iniciado com a menor dose. Depois, o aumento de dose deve ser feito cuidadosamente e de acordo com a tolerabilidade do paciente.

#### **Descontinuação do tratamento**

Caso o uso de Sirdalud® deva ser descontinuado, a dose deve ser lentamente reduzida, particularmente em pacientes que receberam altas doses por um longo período, para prevenir ou minimizar o risco de hipertensão e taquicardia rebotes (vide “Advertências e precauções”).

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Com doses baixas, como as recomendadas para o alívio de espasmos musculares dolorosos, as reações adversas como sonolência, fadiga, tontura, boca seca, diminuição da pressão arterial, náuseas, problemas gastrintestinais e aumento das transaminases, têm sido relatadas, geralmente como ligeiras e transitórias.

Com doses mais elevadas, como as recomendadas para o tratamento de espasticidade, as reações adversas observadas com doses baixas são mais frequentes e mais pronunciadas, mas raramente graves o suficiente para requerer a descontinuação do tratamento. Além disso, as seguintes reações adversas podem ocorrer: hipotensão, bradicardia, fraqueza muscular, insônia, distúrbio do sono, alucinação, hepatite.

As reações adversas a medicamentos de estudos clínicos (Tabela 1) estão listadas de acordo com a classificação sistema-órgão do MedDRA. Dentro de cada classe de sistema-órgão, as reações adversas a medicamentos estão classificadas conforme a frequência, a mais frequente primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas a medicamentos estão apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a frequência correspondente utilizando a seguinte convenção (CIOMS III) também está sendo fornecida para cada reação adversa ao medicamento: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) e muito rara ( $< 1/10.000$ ).

**Tabela 1 – Reações adversas**

<b>Distúrbios psiquiátricos</b>	
Comuns:	Insônia, distúrbio do sono
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
Muito comuns:	Sonolência, tontura
<b>Distúrbios cardíacos</b>	
Incomum:	Bradicardia
<b>Distúrbios vasculares</b>	
Comum:	Hipotensão
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	
Muito comuns:	Distúrbios gastrintestinais, boca seca
Comum:	Náusea
<b>Distúrbios musculosqueléticos e de tecidos conjuntivos</b>	
Muito comum:	Fraqueza muscular
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>	
Muito comum:	Fadiga
<b>Laboratoriais</b>	
Comuns:	Diminuição da pressão sanguínea, aumento de transaminase

#### **Reações adversas a medicamentos na pós-comercialização (frequência desconhecida)**

As seguintes reações adversas a medicamentos foram reportadas durante o uso de Sirdalud® após aprovação, por relatos espontâneos e casos da literatura. Como esses casos são relatados voluntariamente de uma população de tamanho incerto e estão sujeitos a fatores confusos, não é possível estimar confiavelmente sua frequência (que é, portanto,

classificada como desconhecida), ou estabelecer uma relação causal à exposição ao medicamento. As reações adversas a medicamentos estão listadas de acordo com a classificação sistema-órgão do MedDRA.

**Distúrbios psiquiátricos:** alucinação, estado confusional

**Distúrbios do sistema nervoso:** vertigem

**Distúrbios vasculares:** síncope

**Distúrbios oftálmicos:** visão borrada

**Distúrbios hepatobiliares:** hepatite e falência hepática

**Distúrbios gerais:** astenia e síndrome de abstinência

#### Síndrome de abstinência

Foram observadas hipertensão e taquicardia rebotes após a retirada repentina de Sirdalud®. Em casos extremos, a hipertensão rebote pode levar a um acidente vascular cerebral (vide “Advertências e precauções” e “Interações medicamentosas”).

**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

Nos poucos relatos existentes quanto à superdose com Sirdalud®, a recuperação ocorreu sem problemas, incluindo um paciente que ingeriu 400 mg de Sirdalud®.

**Sintomas:** náuseas, vômitos, hipotensão, prolongamento do intervalo QTc, tontura, sonolência, miose, inquietação, dificuldade respiratória e coma.

**Tratamento:** recomenda-se eliminar o medicamento ingerido, através da administração repetida de altas doses de carvão ativado. Espera-se que a diurese forçada acelere a eliminação de Sirdalud®. A continuação do tratamento deve ser sintomática.

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

Dizeres legais

MS – 1.0068.0055

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

#### Registrado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90

São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Industria brasileira

#### Fabricado por:

Anovis Industrial Farmacêutica Ltda., Taboão da Serra, SP

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



CDS 24.12.12

VPS2

Esta bulha foi aprovada pela Anvisa em 22/12/2014.

## Histórico de Alteração da Bula do Profissional

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/05/2014	0338394146	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Características farmacológicas - Posologia e modo de usar - Dizeres Legais	VPS1	2 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
16/01/2015		MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/11/2014	1031819/14-4	Alteração Local Fab. Medicamento Lib. Convencional c/ prazo análise	22/12/2014	- Dizeres Legais	VPS2	2 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30