

**Anexo A**

**BINOSPAN COMPOSTO**

**Butibrometo de escopolamina + dipirona**

**CAZI QUIMICA FARMACÊUTICA IND. E COM. LTDA**

**Comprimidos revestidos**

**10mg/250mg**

## **BINOSPAM COMPOSTO**

**butilbrometo de escopolamina + dipirona**

**Comprimidos revestidos – 10mg/250mg**

### **I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

butilbrometo de escopolamina

dipirona

### **FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**

*Comprimidos revestidos de 10 mg/250 mg: embalagem com 20 comprimidos revestidos.*

### **USO ORAL**

#### **USO ADULTO**

Cada comprimido revestido contém:

Butilbrometo de escopolamina ..... 10 mg

Dipirona sódica monoidratada ..... 250 mg

Excipientes: lactose, amido, povidona, estearato de magnésio, álcool etílico 96°GL, hidroxipropilmetylcelulose (hopromelose), dióxido de titânio, talco, álcool isopropílico, cloreto de metileno.

### **II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

#### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

##### **Farmacodinâmica**

BINOSPAN COMPOSTO é uma associação medicamentosa para uso oral, composta de butilbrometo de escopolamina e dipirona sódica.

O butilbrometo de escopolamina exerce um efeito espasmolítico na muscularização do trato gastrintestinal, das vias biliares e genitourinárias. Como um derivado de amônia quaternária com uma baixa lipossolubilidade, o butilbrometo de escopolamina praticamente não atravessa a barreira hematoencefálica, estando assim, isento de efeitos colaterais sobre o sistema nervoso central.

A ação anticolinérgica periférica resulta de uma ação bloqueadora ganglionar na parede visceral e de sua atividade antimuscarínica.

A dipirona apresenta importantes propriedades analgésicas, antipiréticas, espasmolíticas e antiflogísticas. Admite-se que o efeito analgésico da dipirona ocorre principalmente por supressão do mecanismo de percepção da dor no sistema nervoso central, e ainda por uma inibição da síntese de prostaglandinas, impedindo o aparecimento da hiperalgesia.

## Farmacocinética

### **butilbrometo de escopolamina**

#### **Absorção:**

Após administração oral, o butilbrometo de escopolamina é apenas parcialmente absorvido. Os picos de concentração plasmática são atingidos cerca de 2 horas após administração oral. Devido ao metabolismo de primeira passagem, a biodisponibilidade absoluta após administração oral é de apenas 0,3-0,8%.

#### **Distribuição:**

Após administração oral e intravenosa, o butilbrometo de escopolamina se concentra nos tecidos do trato gastrintestinal, fígado e rins.

Apesar de níveis sanguíneos brevemente mensuráveis e extremamente baixos, o butilbrometo de escopolamina permanece disponível no local de ação por causa de sua alta afinidade pelos tecidos. A autoradiografia confirma que o butilbrometo de escopolamina não ultrapassa a barreira hematoencefálica. O butilbrometo de escopolamina tem baixa ligação às proteínas plasmáticas.

#### **Metabolismo e eliminação:**

A depuração total média após administração intravenosa é de cerca de 1,2 L/min, cerca de metade dela por via renal. A meia-vida terminal de eliminação é de cerca de 5 horas.

### **dipirona**

#### **Absorção:**

Após administração oral a dipirona é rápida e quase completamente absorvida pelo trato gastrintestinal.

No suco gástrico ela é hidrolizada em seu principal metabólito, 4-metilaminoantipirina (4-MAA), que é prontamente absorvido. Os níveis plasmáticos máximos de 4-MAA após administração oral são obtidos dentro de 1 a 2 horas. A ingestão concomitante de alimentos não tem efeito relevante na farmacocinética da dipirona.

#### **Distribuição:**

Nenhum dos metabólitos é extensivamente ligado a proteínas plasmáticas. Ligação às proteínas plasmáticas de 4-MAA é de 58%. A dipirona pode cruzar a barreira placentária. Os metabólitos são excretados no leite materno de lactantes.

#### **Metabolismo:**

O principal metabólito da dipirona, 4-MAA, é ainda metabolizado no fígado por oxidação e demetilação que são seguidas por acetilação para 4-formilaminoantipirina (4-FAA), 4-aminoantipirina (4-AA) e 4-acetilaminoantipirina (4-AcAA). O efeito clínico da dipirona pode ser atribuído principalmente ao principal metabólito 4-MAA e, em alguma extensão, a 4-AA. Os metabólitos 4-FAA e 4-AcAA parecem ser farmacologicamente inativos.

#### **Eliminação:**

No homem sadio, após administração oral e intravenosa, mais de 90% da dose é excretada na urina dentro de 7 dias. A meia-vida de eliminação da dipirona radiomarcada é de cerca de 10 horas.

Para 4-MAA, a meia-vida de eliminação após dose oral única é de 2,7 horas, enquanto os demais metabólitos a meia-vida de eliminação é de 3,7 a 11,2 horas.

As crianças eliminam os metabólitos mais rapidamente que adultos.

Em voluntários idosos saudáveis, a meia-vida de eliminação de 4-MAA foi significativamente mais longa e a depuração total de 4-MAA foi significativamente mais baixa que em indivíduos jovens.

Em pacientes com insuficiência hepática, a meia-vida de eliminação de 4-MAA e 4-FAA aumenta cerca de 3 vezes. Em pacientes com insuficiência renal, a eliminação de certos metabólitos (4-AcAA, 4-FAA) está reduzida. Assim, a administração de altas doses deve ser evitada em pacientes com comprometimento hepático e renal.

## Geral

Todos os metabólitos da dipirona mostram farmacocinética não-linear. A relevância clínica deste fenômeno não é conhecida. Durante o tratamento em curto prazo, o acúmulo de metabólitos é de menor importância.

## RESULTADOS DE EFICÁCIA

A avaliação da eficácia analgésica de vários esquemas terapêuticos com duração de quatro dias, em pacientes com dor causada por espasmos (quadros dolorosos, mais ou menos contínuos, de gravidade intermediária provocada por espasmos demusculatura lisa do trato gastrointestinal, biliar ou renal), incluiu o uso oral de butilbrometo de escopolamina + dipirona. Obteve os seguintes resultados: alívio da dor em 81,5% dos pacientes (total de 76) tratados com butilbrometo de escopolamina + dipirona, contra 9,3% no grupo placebo (total de 151). Gregorio M, Damiani S, Gatta G. *Antalgic properties of prozaole. Double blind study in visceral algoplastic conditions*. Panmin Med 1969; 11: 436-440.

## INDICAÇÕES

Como analgésico e antiespasmódico, BINOSPAN COMPOSTO é indicado para o tratamento sintomático de estados espásticos-dolorosos e cólicas do trato gastrintestinal, das vias biliares e urinárias do aparelho genital feminino (dismenorreia).

## CONTRAINDICAÇÕES

O produto não deve ser administrado a pacientes com:

- Hipersensibilidade prévia a pirazolonas ou pirazolidinas (como dipirona, isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona, fenilbutazona) ou a butilbrometo de escopolamina, ou a qualquer outro componente do produto. Isto inclui pacientes que desenvolveram agranulocitose, por exemplo, após o uso destas substâncias;
- Conhecida síndrome de asma induzida por analgésico, ou intolerância conhecida a analgésicos do tipo urticária e edema angioneurótico, isto é, pacientes que desenvolveram broncoespasmo ou outras reações anafilactoides em resposta a salicilatos, paracetamol ou outros analgésicos não-narcóticos como diclofenaco, ibuprofeno, indometacina ou naproxeno.
- Comprometimento da função da medula óssea (por exemplo, após tratamento com agentes citostáticos) ou doenças do sistema hematopoiético
- Deficiência genética de glicose-6-fosfato-desidrogenase (risco de hemólise).
- Porfiria hepática aguda intermitente (risco de desencadear ataque de porfiria).
- Glaucoma.
- Hipertrofia da próstata com retenção urinária.
- Estenose mecânica do trato gastrintestinal.
- Taquicardia.
- Megacôlon.
- Miastenia gravis
- No terceiro trimestre de gravidez

O comprimido revestido de BINOSPAN COMPOSTO também é contraindicado em condições hereditárias raras de intolerância à galactose.

BINOSPAN COMPOSTO é contraindicado no terceiro trimestre de gravidez.

**BINOSPA<sup>N</sup> COMPOSTO** está classificado na categoria C de risco nágravidez.

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

#### **MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO**

Os comprimidos revestidos de BINOSPA<sup>N</sup> COMPOSTO devem ser administrados por via oral, sem mastigar, com um pouco de água.

#### **POSOLOGIA**

1 a 2 comprimidos revestidos de 10 mg/250 mg, 3 a 4 vezes ao dia. Os comprimidos devem ser administrados por via oral, ingeridos inteiros com água.

**BINOSPA<sup>N</sup> COMPOSTO** não deve ser usado por períodos prolongados ou em altas doses sem prescrição do médico ou do dentista.

#### **ADVERTÊNCIAS**

Caso a dor abdominal severa e de causa desconhecida persista ou piora, ou esteja associada a sintomas como febre, náusea, vômito, alteração da motilidade gastrintestinal, aumento da sensibilidade abdominal, queda da pressão arterial, desmaio, ou presença de sangue nas fezes, é necessário realizar o diagnóstico apropriado para investigar a etiologia dos sintomas.

BINOSPA<sup>N</sup> COMPOSTO contém o derivado pirazolônico dipirona que pode provocar riscos raros de choque e agranulocitose com risco à vida.

Pacientes que apresentaram reação anafilactoide a BINOSPA<sup>N</sup> COMPOSTO estão também sob alto risco de reagir de forma similar com outros analgésicos não-narcóticos.

Pacientes que demonstram reação anafilactoide ou outras reações imunológicas a BINOSPA<sup>N</sup> COMPOSTO (p.ex. agranulocitose) estão também sob alto risco de resposta similar com outras pirazolonas e pirazolidinas.

Em caso de sinais clínicos de agranulocitose ou trombocitopenia, o tratamento com BINOSPA<sup>N</sup> COMPOSTO deve ser descontinuado imediatamente e o hemograma (inclusive contagens sanguíneas diferenciais) deve ser monitorado. A descontinuação do tratamento não deve ser adiada até que os dados laboratoriais estejam disponíveis.

O risco de reações anafilactoides potencialmente graves a BINOSPA<sup>N</sup> COMPOSTO é acentuadamente maior em pacientes com:

- Síndrome asmática induzida por analgésicos ou intolerância a analgésicos do tipo urticária e edema angioneurótico.
- Asma brônquica, especialmente na presença de rinossinusite e pólipos nasais.
- Urticária crônica.
- Intolerância a corantes (como tartrazina) e/ou conservantes (p.ex. benzoatos).
- Intolerância ao álcool - estes pacientes reagem mesmo a mínimas quantidades de bebidas alcoólicas com sintomas como espirros, lacrimejamento, e grave rubor facial. A intolerância ao álcool deste tipo pode ser uma indicação de uma síndrome de asma induzida por analgésico ainda não diagnosticada.

BINOSPA<sup>N</sup> COMPOSTO pode provocar reações de hipotensão. Estas reações podem ser dose-dependentes, e são mais prováveis com a administração parenteral. O risco destas reações também aumenta no caso de:

- Pacientes com hipotensão arterial prévia, depleção de volume ou desidratação, circulação instável ou insuficiência circulatória incipiente (como em pacientes com ataque cardíaco ou politraumatismo).
- Pacientes com febre elevada

Consequentemente, diagnóstico cuidadoso e estrito monitoramento são essenciais para estes pacientes. Medidas preventivas (p.ex. estabilização circulatória) podem ser necessárias para reduzir o risco de reações de hipotensão. BINOSPLAN COMPOSTO demanda estrito monitoramento dos parâmetros hemodinâmicos quando usado para pacientes nos quais uma queda da pressão arterial deve ser evitada a qualquer custo, como casos com coronariopatia grave ou estenose importante de vasos que suprem o cérebro.

BINOSPLAN COMPOSTO só deve ser utilizado após consideração dos riscos/benefícios, e precauções adequadas devem ser tomadas para pacientes idosos ou com comprometimento da função renal e hepática.

Antes da administração de BINOSPLAN COMPOSTO, o paciente deve ser adequadamente interrogado quanto a conhecidos efeitos com o uso prévio desta associação. Em pacientes com alto risco de reações anafilactoides, BINOSPLAN COMPOSTO só deve ser utilizado após consideração dos potenciais riscos em relação aos benefícios previstos. Se BINOSPLAN COMPOSTO for administrado nestes casos, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado e ter disponíveis recursos em caso de emergência.

Foram relatados sangramentos gastrintestinais em pacientes tratados com dipirona. Muitos pacientes receberam concomitantemente outros tratamentos (como AINEs) associados ao sangramento gastrintestinal, ou usaram uma dose excessiva de dipirona.

BINOSPLAN COMPOSTO comprimidos revestidos contém 51,35 mg de lactose por comprimido, resultando em 410,8 mg de lactose por dose diária máxima recomendada. Pacientes com condições hereditárias raras de intolerância à galactose, como galactosemia não devem usar este medicamento.

Cada comprimido com 250 mg de dipirona contém 16,4 mg de sódio. Este medicamento contém 131,2 mg de sódio por dose máxima diária recomendada para adultos. Esta quantidade deve ser considerada em pacientes sob dieta restrita de sódio.

#### **Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas**

Não foram realizados estudos sobre efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas. Os pacientes devem ser instruídos que poderão ter efeitos indesejáveis como distúrbios da acomodação visual ou tontura durante tratamento parenteral com butilbrometo de escopolamina. Não é previsto que a dipirona, utilizada na dose recomendada, afete a concentração ou reações. Como precaução, devem ser evitados nos casos de doses mais elevadas, deve-se levar em conta a possibilidade de comprometimento das reações, e o paciente deve ser orientado a não dirigir, operar máquinas ou desempenhar atividades perigosas. Isto se aplica de forma particular à associação com uso de álcool.

#### **Fertilidade, gravidez e lactação**

Gravidez: Não há dados adequados sobre o uso de BINOSPLAN COMPOSTO na gravidez. Estudos pré-clínicos com o uso de butilbrometo de escopolamina em ratos e coelhos não demonstraram efeitos embriotóxicos ou teratogênicos.

A dipirona atravessa a barreira placentária. Estudos em animais não apresentaram sinais que pudesse sugerir que a dipirona tem efeitos teratogênicos.

Como não existe experiência suficiente em seres humanos, BINOSPLAN COMPOSTO não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre de gravidez; durante o segundo trimestre só deve ser utilizado se os benefícios previstos claramente compensarem os riscos.

Embora a dipirona seja apenas um leve inibidor da síntese de prostaglandinas, as possibilidades de fechamento prematuro do canal arterial (ductus arteriosus) e complicações perinatais como resultado de diminuição da agregação plaquetária da criança e na mãe não podem ser afastadas. Portanto, BINOSPLAN COMPOSTO é contraindicado durante o terceiro trimestre de gravidez.

**BINOSPLAN COMPOSTO está classificada na categoria C de risco na gravidez.**

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

Lactação: a segurança de butilbrometo de escopolamina durante a lactação não foi estabelecida. Entretanto, não foram relatados efeitos adversos para o neonato.

Os metabólitos da dipirona são excretados no leite materno.

Nenhum metabólito do fármaco foi encontrado após 48 horas da administração. A amamentação deve ser evitada durante o uso de dipirona, e por pelo menos 48 horas após a última dose.

Fertilidade: Nenhum estudo sobre efeito na fertilidade humana foi conduzido até o momento.

#### **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

BINOSPLAN COMPOSTO só deve ser utilizado após consideração dos riscos/benefícios, e precauções adequadas devem ser tomadas para pacientes idosos ou com comprometimento da função renal e hepática.

## **Pacientes idosos**

A dose deve ser diminuída para pacientes idosos, uma vez que a eliminação dos metabólitos de dipirona pode estar comprometida.

## **Comprometimento das condições gerais e do clearance de creatinina**

A dose deve ser reduzida em pacientes com comprometimento da condição geral ou do clearance de creatinina, uma vez que a eliminação dos metabólitos de dipirona pode estar comprometida.

## **Comprometimento das funções renal e hepática**

Como a taxa de eliminação é diminuída na presença de comprometimento da função renal e hepática, deve ser evitada a administração repetida de doses elevadas. Não há necessidade de diminuir a dose de BINOSPA<sup>N</sup> COMPOSTO se a sua utilização for por um curto período. Não há experiência com o uso a longo prazo.

## **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Deve-se evitar o uso concomitante de álcool, pois os efeitos do álcool e BINOSPA<sup>N</sup> COMPOSTO podem ser potencializados.

As pirazolonas podem causar interações com anticoagulantes orais (como warfarina), captopril, litio, metotrexato e triptoreno. A eficácia de anti-hipertensivos diuréticos pode ser afetada pelas pirazolonas. Não se sabe em que extensão a dipirona provoca estas interações.

Em pacientes diabéticos, os derivados pirazolônicos podem interferir nos ensaios enzimáticos de açúcar no sangue quando realizados pelo método da glicoseoxidase.

BINOSPA<sup>N</sup> COMPOSTO pode intensificar a ação anticolinérgica de medicamentos tais como antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, quinidina, amantadina e disopiramida e outros anticolinérgicos (por ex. tiotropio, ipratropio, compostos similares à atropina).

O uso concomitante de antagonistas da dopamina, como por exemplo metoclopramida, pode resultar numa diminuição da atividade de ambos os fármacos no trato gastrintestinal.

BINOSPA<sup>N</sup> COMPOSTO pode aumentar a ação taquicárdica dos agentes betaadrenérgicos (propanolol, atenolol).

No caso do tratamento concomitante com ciclosporina, pode ocorrer diminuições níveis desta substância, e, por esta razão devem ser monitorados.

O uso concomitante de BINOSPA<sup>N</sup> COMPOSTO e clorpromazina pode causar hipotermia grave.

## **REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

Reações comuns (>1/100 e < 1/10): hipotensão, tontura, boca seca.

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): agranulocitose (incluindo casos fatais), leucopenia, erupção cutânea medicamentosa, reações cutâneas, choque, rubor.

Reações raras (>1/10.000 e < 1/1.000): reação anafilactoide (principalmente após administração parenteral), reação anafilática, asma (em pacientes com síndrome de asma causada por analgésicos), erupção maculopapular.

Reações muito raras (<1/10.000): trombocitopenia, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, insuficiência renal aguda, anúria, nefrite intersticial, proteinúria, oligúria, insuficiência renal.

Reações com frequência desconhecida\*: sepsis (incluindo casos fatais), choque anafilático (incluindo casos fatais), dispneia, hipersensibilidade, disidrose, taquicardia, hemorragia gastrintestinal, retenção urinária, cromatúria.

\* Essas reações adversas não foram observadas em estudos clínicos com BINOSPA<sup>N</sup> COMPOSTO. Com 95% de certeza, a frequência não é maior que incomum (3/373), mas pode ser menor. Não é possível uma estimativa precisa da frequência, uma vez que as reações adversas não ocorreram no banco de dados do estudo clínico com 373 pacientes.

Agranulocitose e sepse subsequente, incluindo casos fatais; leucopenia etrombocitopenia são presumivelmente reações imunológicas. Elas podem ocorrer mesmo que BINOSPA<sup>N</sup> COMPOSTO tenha sido administrado em outras ocasiões sem complicações. Há sinais que sugerem que o risco de agranulocitose pode estar elevado se BINOSPA<sup>N</sup> COMPOSTO for utilizado por mais de uma semana. A agranulocitose se manifesta na forma de febre, calafrios, dorofaríngea, disfagia, estomatite, rinite, faringite, inflamação do trato genital e inflamação anal. Estes sinais podem ser mínimos em pacientes em uso de antidiárticos. A linfadenopatia ou esplenomegalia pode ser leve ou ausente. A taxa de hemossedimentação pode estar acentuadamente aumentada; os granulócitos encontram consideravelmente reduzidos ou totalmente ausentes. As contagens de hemoglobina, eritrócitos e plaquetas podem estar alteradas.

Em caso de deterioração imprevista do estado geral do paciente, se a febre não ceder ou reaparecer, ou se houver alterações dolorosas da mucosa oral, nasal ou garganta, recomenda-se enfaticamente que BINOSPA<sup>N</sup> COMPOSTO seja imediatamente suspenso e que seja consultado um médico mesmo que os resultados dos exames laboratoriais ainda não estejam disponíveis.

Reações mais leves (por exemplo, reações cutâneas e nas mucosas, comoprurido, sensação de queimação, eritema, edema assim como dispneia edistúrbios gastrintestinais) podem levar a reações mais graves (por exemplo, urticária generalizada, edema angioneurótico grave com envolvimento da região faríngea, broncoespasmo grave, arritmia, diminuição da pressão arterial e eventual aumento inicial da pressão arterial). BINOSPA<sup>N</sup> COMPOSTO deve, portanto, ser imediatamente suspenso se ocorrerem reações cutâneas. Em caso de reações cutâneas graves, consultar imediatamente um médico.

Reações de hipotensão que ocorrem durante ou após o uso podem ser induzidas pela medicação, e não se comportam de forma relacionada com sinais de reações anafilácticas e/ou anafiláticas. Estas reações podem levar a grave queda de pressão arterial.

A excreção de ácido rubazônico, um metabólito inativo da dipirona, pode produzir uma coloração avermelhada na urina, que desaparece com a descontinuação do tratamento.

## **SUPERDOSE**

### *Sintomas*

#### **Butilbrometo de escopolamina**

Em casos de superdose podem ser observados efeitos anticolinérgicos.

#### **Dipirona**

Após superdose aguda foi observado: náuseas, vômitos, dor abdominal, comprometimento da função renal/insuficiência renal aguda (como nefrite intersticial), retenção urinária, parada respiratória, lesão hepática e, em casos raros, sintomas do sistema nervoso central (tonturas, sonolência, coma, quadros de excitação, convulsões, espasmos clônicos), queda da pressão arterial, choque, taquicardia, retenção de sódio e água com edema pulmonar em cardiopatas.

Após doses muito altas, a eliminação de ácido rubazônico pode provocar alteração avermelhada na cor da urina.

### *Tratamento*

#### **Butilbrometo de escopolamina**

Se necessário, administrar drogas parassimpaticomiméticos.

Deve-se procurar com urgência orientação de um oftalmologista no caso de glaucoma. As complicações cardiovasculares devem ser tratadas segundo os princípios terapêuticos usuais. Em caso de paralisia respiratória, deve ser considerada intubação ou respiração artificial.

Pode ser necessário cateterização vesical em caso de retenção urinária. Além disso, devem ser usadas, conforme necessárias, medidas adequadas de suporte.

#### **Dipirona**

Não se conhece qualquer antídoto específico para dipirona. Se a administração de dipirona foi recente, podem ser administradas medidas que reduzem a absorção (como carvão ativado) com intuito de limitar a absorção pelo organismo. O principal metabólito (4-MAA) pode ser eliminado por hemodiálise, hemofiltração, hemoperfusão ou filtração plasmática.

O tratamento da intoxicação e prevenção de complicações graves pode necessitar de monitoramento e tratamento intensivo generalizado e específico.

**ARMAZENAGEM**

Mantenha em temperatura ambiente (15°C a 30 °C), protegido da luz e da umidade.

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

**DIZERES LEGAIS**

MS 1.0715.0016.003-6

Farm. Resp.: Wilson Colombo – CRF-SP 7878

Nº de lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

Esta bula é atualizada continuamente. Por favor, proceda à sua leitura antes de utilizar o medicamento.

**Para sua segurança, mantenha esta embalagem até o uso total do medicamento.**

CAZI QUÍMICA FARMACÊUTICA INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA

Rua Antonio Lopes, 17 – Jandira/SP

CNPJ: 44.010.437/0001-81

Indústria Brasileira

SAC 0800.7706632

**Venda Sob Prescrição Médica.**

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 12/04/2013**



## Anexo B

### Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
--	10457 – SIMILAR Inclusão Inicial de Texto de Bula  RDC 60/12	NA	NA	1ª submissão