

METRI[®]
(ácido nicotínico)

Libbs Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos de liberação prolongada
500 mg / 750 mg / 1000 mg

METRI®

ácido nicotínico

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de liberação prolongada com 500 mg, 750 mg ou 1000 mg de ácido nicotínico. Embalagens contendo 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL
USO ADULTO
COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 500 mg de ácido nicotínico. Excipientes: hipromelose, lactose monoidratada, povidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, ácido poli 2-(dimetilamino)etilmetacrilatocobutylmetacrilato, dióxido de titânio, macrogol, óxido férrico vermelho e talco.

Cada comprimido revestido contém 750 mg de ácido nicotínico. Excipientes: hipromelose, lactose monoidratada, povidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, ácido poli 2-(dimetilamino)etilmetacrilatocobutylmetacrilato, dióxido de titânio, macrogol, óxido férrico vermelho e talco.

Cada comprimido revestido contém 1000 mg de ácido nicotínico. Excipientes: hipromelose, povidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, ácido poli 2-(dimetilamino)etilmetacrilatocobutylmetacrilato, dióxido de titânio, macrogol, óxido férrico vermelho e talco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
INDICAÇÕES

O ácido nicotínico está indicado em conjunto com o tratamento não farmacológico visando:

- Redução do colesterol total (CT), do LDL colesterol (lipoproteínas de baixa densidade), dos triglicérides (TG) e elevação do HDL colesterol (lipoproteínas de alta densidade) em pacientes com hipercolesterolemia primária (heterozigótica familiar e não familiar) e na dislipidemia mista (tipos IIa e IIb da classificação de Frederickson).
- Redução dos níveis séricos de TG e/ou elevação do HDL colesterol, tendo em vista os objetivos estabelecidos no NCEP/ATP III norte-americano e nas IV Diretrizes Brasileiras sobre Tratamento da Dislipidemia da Sociedade Brasileira de Cardiologia.
- Redução do risco de recorrência de infarto do miocárdio (IM), em pacientes com IM e hipercolesterolemia.
- Redução do CT, do LDL colesterol, dos TG e elevação do HDL colesterol na hipercolesterolemia primária (heterozigótica familiar e não familiar) e na dislipidemia mista (tipos IIa e IIb da classificação de Frederickson), isoladamente ou em combinação com estatinas.
- Redução adicional do CT, do LDL colesterol, dos TG e elevação do HDL colesterol em pacientes com história de doença arterial coronária e hipercolesterolemia, em conjunto com estatinas.
- Redução da progressão ou promoção da regressão da doença aterosclerótica em pacientes com história de doença arterial coronária e hipercolesterolemia, em conjunto com estatinas ou sequestradores de ácidos biliares.
- Redução do CT e do LDL colesterol na hipercolesterolemia primária (tipo IIa da classificação de Frederickson), em combinação com estatinas ou sequestradores de ácidos biliares, quando a resposta ao tratamento dietético ou à dieta associada à monoterapia tiver sido inadequada.
- Redução do risco de pancreatite em pacientes com níveis muito elevados de TG. Esses pacientes, como regra, apresentam níveis de TG superiores a 2.000 mg/dL e elevação de quilomícrons no plasma em jejum (tipos IV e V da classificação de Frederickson). Em pacientes com níveis de TG entre 1.000 mg/dL e 2.000 mg/dL com antecedente de pancreatite ou dor abdominal recorrente típica de pancreatite.

Classificação de Frederickson das hiperlipoproteinemias

Tipo	Lipoproteína elevada	Alteração lipídica maior	Alteração lipídica menor
I (raro)	Quilomicron	TG	↑ → CT
IIa	LDL	CT	-
IIb	LDL, VLDL	CT	TG
III (raro)	IDL	CT/TG	-
IV	VLDL	TG	↑ → CT
V (raro)	Quilomicrons, VLDL	TG	↑ → CT

LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade; IDL: lipoproteína de densidade intermediária; TG: triglicérides; CT: colesterol total; ↑: aumentado; ↑ →: aumentado ou inalterado.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Goldberg *et al.* (2000) conduziram estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, no total de 25 semanas para avaliar a segurança e eficácia de doses crescentes de niacina LP (liberação prolongada) em relação ao placebo (uma vez ao dia ao deitar) em pacientes com dislipidemia primária, para avaliar a modificação percentual dos níveis de colesterol, das LDL-C e da apolipoproteína B. Os pacientes (n=131) foram randomizados para placebo (n = 44) ou niacina LP (n = 87) com doses iniciais de 375 mg/d, aumentadas para 500 mg/d e, subsequentemente, em incrementos de 500 mg a intervalos de quatro semanas, até o máximo de 3.000 mg/d. O estudo foi precedido por uma fase de seis semanas de dieta, descontinuação de medicamentos e de estabilização da LDL-C basal de duas semanas. Uma diminuição significativa nos níveis de LDL-C e apolipoproteína B, em comparação com os valores iniciais, tornou-se evidente já com a dose de 500 mg/d, que foi consistente em todas as doses subsequentes ($p \leq 0,05$), alcançando 21% e 20%, respectivamente, na dose de 3.000 mg/d. Em comparação com os valores basais, aumento significativo nos níveis de colesterol de HDL-C tornou-se evidente com a dose de 500 mg/d, que também foi consistente em todas as doses subsequentes ($p \leq 0,05$), alcançando 30% na dose de 3.000 mg/d. Em comparação com os valores basais, ocorreu diminuição significativa nos níveis de TG e da lipoproteína a (Lp(a)) na dose de 1.000 mg/d, tendo sido evidente em todas as doses subsequentes ($p \leq 0,05$) e alcançando 44% e 26%, respectivamente, na dose de 3.000 mg/d. Os efeitos adversos mais comuns foram *flushing* e distúrbios gastrointestinais. Elevações das transaminases foram relativamente pequenas, e a porcentagem de pacientes que apresentaram disfunção hepática com niacina LP não foi significativamente diferente do grupo placebo. Desse modo, concluiu-se que a niacina LP foi bem tolerada, tendo demonstrado capacidade dose-proporcional de modificar favoravelmente os componentes do perfil lipídico.

Em estudo fase IIIb multicêntrico, aberto, não controlado (Estudo Nautilus) durante 15 semanas para avaliar a segurança e a tolerabilidade do ácido nicotínico de liberação prolongada no tratamento das dislipidemias conduzido por Vogt *et al.* (2006), também foram avaliados os efeitos da niacina LP sobre os parâmetros lipídicos como parâmetros secundários. Os pacientes selecionados tinham diagnóstico de dislipidemia com nível lipídico inadequadamente controlado após quatro semanas de tratamento dietético. Adicionalmente, os pacientes tinham baixa HDL colesterol (< 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres) e TG < 800 mg/dL. Os critérios de exclusão foram diabetes não controlada (HbA1C $> 9\%$), doença hepática, vascular (definida como derrame dentro das seis semanas anteriores, doença arterial periférica, angina instável, histórico de IM ou arritmia não controlada) ou insuficiência renal significativa. Todos os pacientes receberam doses iniciais de 375 mg durante a semana 1. A dose foi aumentada conforme esquema de titulação predefinido, em função da tolerabilidade, com a administração de 500 mg/d na semana 2, 750 mg/d na semana 3, 1.000 mg/d nas semanas de 4 a 7, 1.500 mg/d nas semanas de 8 a 11 e 2.000 mg/d nas semanas de 12 a 15. Os pacientes que tiveram problemas de tolerabilidade com a dose titulada de 1.000 mg/d tiveram permissão para redução de dose até 750 mg/d. Doses abaixo de 750 mg/d não foram permitidas. No total de 566 pacientes selecionados, a grande maioria apresentava síndrome metabólica (39,4%), hipercolesterolemia mista (31,6%), baixo HDL colesterol isolado e risco cardiovascular marcadamente elevado por outras causas (10,8%) e hipercolesterolemia primária (8,8%), conforme as diretrizes do NCEP/ATP III. A dose-alvo foi atingida por 65% dos pacientes. O *flushing* foi a reação adversa mais comum (42%), conforme esperado, sendo que 9,7% interromperam o medicamento devido ao *flushing*. Outros eventos adversos relacionados ocorreram em baixa frequência (18,6%) e 8,7% interromperam o tratamento por outros eventos que não o *flushing*. A maioria dos eventos adversos foi de intensidade leve a moderada. Eventos adversos sérios possivelmente relacionados ao tratamento ocorreram em três pacientes (0,5%); todos se resolveram após a descontinuação do tratamento. Não houve evento adverso muscular sério ou hepatotoxicidade.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O ácido nicotínico, também denominado niacina ou vitamina B₃, pertence ao grupo de vitaminas do complexo B e é um agente anti-hiperlipidêmico. O ácido nicotínico é um pó branco cristalino, muito solúvel em água. Sua fórmula empírica é C₆H₅NO₂ e seu peso molecular, 123,11.

O ácido nicotínico age no organismo após sua conversão para nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) no sistema de coenzima NAD. Em dose adequada, reduz o CT, as lipoproteínas de baixa densidade - colesterol (LDL-C) e os TG. Por outro lado, aumenta os níveis de lipoproteínas de alta densidade - colesterol (HDL-C). A magnitude das respostas lipoproteicas e lipídicas individuais pode ser influenciada pela gravidade e tipo de dislipidemia presente. O aumento total de HDL-C está associado ao aumento da apolipoproteína A-I (Apo A-I) e à mudança da distribuição das subfrações de HDL. Essas alterações incluem aumento na relação HDL2:HDL3 e a elevação da lipoproteína A-I. O ácido nicotínico também diminui os níveis séricos da apolipoproteína B-100 (Apo B), o maior componente proteico da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e de frações LDL, e da Lp (a), uma forma variante de LDL independentemente associada ao risco coronário.

Diversos estudos clínicos demonstraram que níveis elevados de CT e LDL-C e Apo B promovem aterosclerose em humanos. A redução dos níveis de HDL-C está associada ao desenvolvimento de aterosclerose. Níveis elevados de TG também contribuem para o desenvolvimento da aterosclerose.

O mecanismo de ação pelo qual o ácido nicotínico altera o perfil lipídico não está bem estabelecido e pode envolver várias ações, como a inibição da liberação de ácidos graxos livres do tecido adiposo, o aumento da atividade da lipase lipoproteica, que pode elevar a taxa de remoção de quilomicrons dos TG do plasma. O ácido nicotínico diminui a

síntese hepática das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e de baixa densidade (LDL) e parece não afetar a excreção fecal de gorduras, ácidos biliares e esteróis.

Absorção: o ácido nicotínico administrado via oral é absorvido rapidamente (60% a 76% da dose). Sua biodisponibilidade aumenta e o risco de desconforto gastrointestinal diminui quando o medicamento é administrado juntamente com alimentos não gordurosos.

Distribuição: estudos com ácido nicotínico radiomarcado em ratos demonstraram que o ácido nicotínico e seus metabólitos concentram-se no fígado, nos rins e no tecido adiposo.

Metabolismo: o ácido nicotínico é metabolizado no fígado, onde sofre rápido e intenso metabolismo de primeira passagem, possivelmente por uma rota de simples conjugação com glicina, formando o ácido nicotinúrico (NUA). O ácido nicotinúrico é, então, eliminado pela urina, embora pequenas quantidades possam ser revertidas em ácido nicotínico. Outra possível rota resulta na formação de nicotinamida adenina dinucleotídio (NAD). Não está claro se a nicotinamida é formada como um precursor ou após síntese para NAD. A nicotinamida é, depois, metabolizada a N-metilnicotinamida (MNA) e óxido N-nicotinamida (NNO). O MNA é, depois, metabolizado a outros dois compostos, N-metil-2-piridona-5-carboxamida (2PY) e N-metil-4-piridona-5-carboxamida (4PY). A formação de 2PY parece predominar sobre a de 4PY. Nas doses usuais de tratamento, essas rotas metabólicas são saturáveis, explicando a relação não linear entre a dose de ácido nicotínico e as concentrações plasmáticas do fármaco após doses múltiplas de Metri[®]. A nicotinamida não tem atividade hipolipidêmica. A atividade dos outros metabólitos não é conhecida.

Eliminação: o ácido nicotínico e seus metabólitos são rapidamente eliminados através da urina. Após dose única ou múltipla, 60% a 76% do ácido nicotínico administrado podem ser recuperado na urina como ácido nicotínico ou seus metabólitos. A relação dos metabólitos recuperados na urina foi dependente da dose administrada.

CONTRAINDICAÇÕES

Metri[®] é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao ácido nicotínico ou a qualquer componente da fórmula.

Este medicamento é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática significativa ou não explicada, úlcera péptica ativa ou sangramento arterial.

Este medicamento é contraindicado em pacientes em idade igual ou menor que 17 anos.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes usuários de Metri[®] não devem ter a medicação trocada para ácido nicotínico de liberação rápida; pode ocorrer toxicidade hepática grave, incluindo necrose hepática fulminante.

Pacientes que estiverem utilizando ácido nicotínico de liberação rápida, quando a medicação for trocada para Metri[®], deverão iniciar o novo tratamento com doses baixas.

Em pacientes que ingerem doses elevadas de álcool ou com história de doença hepática, é recomendada cautela ao utilizar ácido nicotínico de liberação prolongada.

Doença hepática ativa e elevação não explicada das transaminases constituem contraindicação ao uso de ácido nicotínico.

Pode ocorrer, embora seja pouco frequente (< 1% dos casos), elevação dos níveis séricos de TGO e TGP pela utilização de Metri[®]. Essa alteração parece ser dose-dependente, não está relacionada ao tempo de uso do medicamento e tende a se reverter espontaneamente com a descontinuação temporária do tratamento.

Pacientes usuários de ácido nicotínico devem ter os níveis séricos de TGO e TGP monitorados antes do início do tratamento, a cada seis a 12 semanas durante o primeiro ano, e semestralmente, a partir do segundo ano de tratamento. No caso de progressão dos níveis de transaminases ou se houver aumento três ou mais vezes superior ao limite máximo de normalidade; ou se houver associação com sintomas/sinais como náusea, febre e mal-estar, o medicamento deve ser descontinuado.

Foram descritos casos raros de rabdomiólise relacionados à administração concomitante de doses iguais ou superiores a 1.000 mg/d de ácido nicotínico e inibidores da HMG-CoA redutase (estatina). Pacientes em uso dessa combinação de fármacos devem ser cuidadosamente observados sobre a eventual ocorrência de dores ou fraqueza muscular, sobretudo nos primeiros meses de tratamento ou após elevação de dose de um ou de ambos os fármacos. Pacientes em uso concomitante de ácido nicotínico e estatina devem ter os níveis séricos de creatinofosfoquinase (CPK) e de potássio monitorados periodicamente.

Antes de ser instituída a terapia com Metri[®], deve ser feita tentativa de controle da hiperlipidemia com dieta apropriada, exercício físico e redução de peso nos pacientes obesos. Pacientes com história de doença hepatobiliar, icterícia ou úlcera péptica devem ser observados com cuidado durante o tratamento com ácido nicotínico. Devem ser monitoradas a função hepática e a glicemia.

Pacientes portadores de diabetes podem apresentar alguma elevação dose-dependente da glicemia; no entanto, o ácido nicotínico está indicado como um dos agentes mais eficazes no tratamento da dislipidemia típica do diabetes e do pré-diabetes. Pode ser necessário ajuste na dieta ou na utilização de agentes hipoglicemiantes.

Deve-se ter cautela quando da administração de ácido nicotínico a pacientes com angina instável ou em fase aguda de IM, especialmente se estiverem recebendo fármacos vasoativos (nitratos, antagonistas de canais de cálcio, bloqueadores adrenérgicos).

É recomendada cautela na utilização do ácido nicotínico por pacientes predispostos à gota devido ao risco de elevação do ácido úrico pelo ácido nicotínico e de desencadeamento de crise gotosa.

Pode ocorrer redução do número de plaquetas e aumento discreto do tempo de protrombina pela utilização do ácido nicotínico. Pacientes candidatos à cirurgia devem ser avaliados com cuidado. Pacientes que utilizarem ácido nicotínico e anticoagulante concomitantemente devem ser monitorados periodicamente por meio de tempo de protrombina, do INR e da contagem de plaquetas.

Em estudos placebo-controlados, foi observada uma pequena, mas estatisticamente significativa, redução dose-dependente dos níveis de fósforo. Embora essas reduções sejam breves, os níveis de fósforo devem ser monitorados periodicamente nos pacientes com risco para hipofosfatemia.

Teratogenicidade, mutagenicidade e reprodução: não foi observada carcinogenicidade quando da administração de ácido nicotínico em camundongos. Os camundongos receberam doses de seis a oito vezes a dose humana de 3.000 mg/d. O ácido nicotínico foi negativo para mutagenicidade pelo teste de Ames. Não foram realizados estudos de comprometimento da fertilidade. Não existem estudos em humanos conduzidos com o ácido nicotínico com respeito à carcinogênese, mutagênese ou comprometimento da fertilidade.

Mulheres grávidas: Categoria de risco na gravidez: **C**

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

Não foram realizados estudos de reprodução em animais com o ácido nicotínico.

Não se sabe se o ácido nicotínico em doses terapêuticas habituais pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. Se durante o tratamento da hipercolesterolemia primária (tipo IIa ou IIb) a mulher engravidar, o tratamento deverá ser interrompido. Se a mulher estiver em tratamento para hipertrigliceridemia (tipos IV ou V) e engravidar, deverá ser avaliado o risco-benefício da continuidade ou não do tratamento, estabelecido em bases individuais.

Lactação: como o ácido nicotínico é excretado no leite materno e pode causar reações adversas ao lactente, a decisão pela descontinuação do tratamento ou da amamentação deverá considerar a importância para a mãe do uso do medicamento.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de ácido nicotínico e inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) está associado a raros casos de rabdomiólise. O ácido nicotínico pode potencializar a ação de alguns agentes anti-hipertensivos como bloqueadores ganglionares e fármacos vasoativos, resultando em hipotensão arterial. O ácido nicotínico liga-se ao colestipol e à colestiramina; deve-se manter intervalo mínimo de quatro a seis horas entre a administração dessas substâncias.

Deve ser evitada a ingestão de bebidas alcoólicas pela possibilidade de potencialização dos efeitos adversos do ácido nicotínico.

O ácido nicotínico pode produzir falsas elevações (por determinação fluorimétrica) de catecolaminas plasmáticas e urinárias. Pode também provocar resultados falsos-positivos em testes de glicose na urina (reagente de Benedict).

Deve ser evitada a ingestão de bebidas quentes pela possibilidade de potencialização dos efeitos adversos do ácido nicotínico. Compostos vitamínicos ou nutricionais que contenham ácido nicotínico (niacina) ou nicotinamida podem potencializar os efeitos adversos de Metri[®].

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e da umidade.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua 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.

Metri[®] 500 mg, 750 mg ou 1.000 mg são comprimidos revestidos oblongos, rosa claro, sem gravação e sem sulco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Metri[®] deve ser administrado na hora de deitar, preferencialmente junto com algum alimento leve, não gorduroso e não condimentado.

É recomendado iniciar o tratamento com doses mais baixas. A dose deverá ser aumentada (respeitando-se o limite diário de 500 mg a cada quatro semanas) conforme resposta clínica e a necessidade do paciente, até o máximo de 2.000 mg/d. Doses superiores a 2.000 mg/d não são recomendadas. A dose de manutenção recomendada é de 500 mg/d a 2.000 mg/d, de acordo com a resposta clínica e a capacidade de tolerância do paciente.

Pode ocorrer sensação de calor e rubor (*flushing*) pelo uso do ácido nicotínico que tende a desaparecer em algumas semanas com a continuidade do tratamento. A utilização na hora de deitar permite que o paciente não experimente maior desconforto, porque esse efeito ocorrerá durante o sono. Se, no entanto, o paciente acordar com esses sintomas, deve levantar-se bem devagar para evitar risco de queda de pressão e tonturas. A utilização de ácido acetilsalicílico 30 minutos antes da administração do ácido nicotínico diminui o risco de ocorrência desses sintomas.

O *flushing* e o desconforto gastrointestinal poderão ser reduzidos pelo aumento gradual da dose e a não administração com o estômago vazio.

Deve ser evitada a ingestão de álcool ou de líquidos quentes próximo ao horário de tomar o ácido nicotínico. Se o medicamento for suspenso por um longo período de tempo, o paciente deve ser orientado a consultar o médico antes de reiniciá-lo.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

REAÇÕES ADVERSAS

Metri[®] é geralmente bem tolerado. As reações adversas podem ser consideradas leves e transitórias e tendem a ceder espontaneamente com a continuidade do tratamento. A reação mais comumente relatada é o *flushing* (pele avermelhada, sensação de calor e coceira). O *flushing* pode estar acompanhado de sintomas como tonturas, palpitações, dispneia, sudorese, calafrios e/ou inchaço. Em raros casos, pode ocorrer sensação de desmaio ou síncope.

Reação muito comum (≥ 10%): *flushing*.

Reação comum (≥ 1% e < 10%): dor de cabeça, dor abdominal, dispepsia, diarreia, náusea, vômito, rinite e exantema. Esses efeitos estão ligados principalmente à utilização de doses mais elevadas do ácido nicotínico.

Outros eventos adversos: edema generalizado e da face, edema periférico, astenia, calafrios. Fibrilação atrial e outras arritmias cardíacas, taquicardia, palpitações, ortostase, síncope, hipotensão. Ambliopia, edema macular cistoide. Ativação de úlceras pépticas e ulceração péptica, icterícia, eructação e flatulência, dor dental severa e dor gengival. Hepatotxicidade severa incluindo necrose hepática fulminante. Redução da tolerância à glicose, gota. Mialgia, miastenia, rabdomiólise. Fraqueza, insônia, câibras nas pernas, nervosismo, parestesia. Dispneia. Hiperpigmentação, acantose *nigricans*, prurido, *rash* maculopapular, urticária, ressecamento da pele, formigamento. Enxaqueca.

Reações de hipersensibilidade: reação aparente de hipersensibilidade, que foi raramente relatada, inclui um ou mais dos sintomas como angioedema, urticária, *flushing*, dispneia, edema de língua, laringe, face; edema periférico, laringismo e *rash* vesiculobulboso.

Alterações laboratoriais: elevações das transaminases séricas, DHL, glicemia de jejum, ácido úrico, bilirrubina total e amilase; redução dos níveis de fósforo. Pode ocorrer leve redução na contagem de plaquetas e prolongamento do tempo de protrombina (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, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

Caso ocorra superdosagem, deverão ser tomadas medidas de suporte apropriadas.

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

MS nº: 1.0033.0119

Farmacêutica Responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125

Registrado por:

LIBBS FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP

CNPJ 61.230.314/0001-75

Fabricado por:

LIBBS FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu das Artes– SP

Indústria brasileira

www.libbs.com.br

Venda sob prescrição médica.



 0800-0135044
libbs@libbs.com.br

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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	VP/VPS	- 500 mg, 750 mg ou 1000 mg. Embalagens contendo 30 comprimidos revestidos.
06/07/2015	0594956154	Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2013	0511557134	10207 – ESPECÍFICO – Atualização de Especificações e Métodos analíticos	08/06/2015	- APRESENTAÇÕES (Descrição da liberação do medicamento.)	VP/VPS	- 500 mg, 750 mg ou 1000 mg. Embalagens contendo 30 comprimidos revestidos.
02/02/2015	0089995150	Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	15/05/2013	0383542131	1490 – MEDICAMENTO NOVO - Suspensão temporária de fabricação	07/04/2014	- APRESENTAÇÕES - ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? /CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	- 500 mg, 750 mg ou 1000 mg. Embalagens contendo 30 comprimidos revestidos.
09/04/2013	0268029137	Inclusão inicial de texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	VP/VPS	- 250 mg, 500 mg, 750 mg ou 1000 mg. Embalagens contendo 30 comprimidos revestidos.