

Source : New Zealand Medicines Authority

Disclaimer : Document presented by www.911GlobalMeds.com



Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

FICHA DE DADOS DA NOVA ZELÂNDIA

1. NOME DO PRODUTO

Injeção de Flumazenil DBL™

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

As ampolas contêm 0,1 mg/mL de flumazenil em solução aquosa (para administração intravenosa) e também os seguintes ingredientes: edetato dissódico, ácido acético, cloreto de sódio, hidróxido de sódio em água para injetáveis ajustado para pH 4,0. DBL Flumazenil Injection está disponível em ampolas de 0,5 mg/5 mL e 1 mg/10 mL.

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

DBL Flumazenil Injection é um líquido transparente incolor a quase incolor, ajustado para pH 4,0.

Solução para injeção.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

DBL Flumazenil Injetável é indicado para uso em pacientes hospitalizados para a reversão dos efeitos agudos dos benzodiazepínicos (sobredosagem ou terapêuticos). Pacientes hospitalizados são pacientes internados no hospital, em regime de internação e sob observação profissional continuada enquanto sob a influência de flumazenil. Não deve ser usado em pacientes ambulatoriais ou de curta permanência. Não deve ser usado como diagnóstico.

4.2 Dose e modo de administração

DBL Flumazenil deve ser administrado por via intravenosa por um anestesista ou médico experiente.

A dosagem deve ser titulada para o efeito pretendido. Uma vez que a duração da ação de alguns benzodiazepínicos pode exceder a de DBL Flumazenil Injetável, doses repetidas podem ser necessárias se a sedação reaparecer após o despertar.

A utilização de DBL Flumazenil Injection deve ser ponderada em relação ao risco de precipitar sintomas de abstinência (ver secção 4.4). A conveniência de manter um grau de sedação no pós-operatório imediato deve ser considerada.

DBL Flumazenil Injection pode ser diluído em glicose 5% em água ou NaCl 0,9% para infusão e também pode ser usado concomitantemente com outros procedimentos de ressuscitação. A fim de reduzir os riscos de contaminação microbiana, a infusão deve ser iniciada o mais rápido possível após

preparação. A infusão deve ser concluída dentro de 24 horas após a preparação e qualquer resíduo deve ser descartado.

DBL Flumazenil Injection é para uso em apenas um paciente. Descarte qualquer conteúdo restante.

Reversão dos efeitos dos benzodiazepínicos em doses terapêuticas (anestesia ou sedação)

A dose inicial recomendada é de 0,2 mg administrado por via intravenosa em 15 segundos. Se o grau de consciência desejado não for obtido dentro de 60 segundos após a primeira administração intravenosa, uma segunda dose de 0,1 mg pode ser injetada e isso pode ser repetido em intervalos de 60 segundos, quando necessário, até uma dose total de 1 mg. A dose usual é de 0,3 a 0,6 mg, mas as necessidades individuais podem variar consideravelmente, dependendo da dose e duração do efeito do benzodiazepínico administrado e das características do paciente.

Crianças > 1 ano de idade(consulte a seção 4.4)

A dose inicial recomendada é de 0,01 mg/kg (ou até 0,2 mg, o que for menor) administrado por via intravenosa durante 15 segundos. Se o nível de consciência desejado não for obtido após 60 segundos, injeções adicionais de 0,01 mg/kg (ou até 0,2 mg, o que for menor) podem ser administradas e repetidas em intervalos de 60 segundos, quando necessário, até uma dose total máxima de 0,05 mg/kg ou 1 mg, o que for menor. A dose deve ser individualizada com base na resposta do paciente. Os pacientes devem ser observados por pelo menos 2 horas após o tratamento com flumazenil. Não há dados disponíveis sobre a segurança e eficácia da administração repetida de flumazenil em crianças para ressedação.

Ao usar flumazenil, deve-se considerar o impacto potencial da rápida reversão da sedação e ansiólise e o risco de precipitar sintomas de abstinência. A segurança e eficácia do flumazenil para reversão de sedação prolongada, como em uma unidade de terapia intensiva, não foi estudada.

Reversão dos efeitos de benzodiazepínicos em superdosagem, conhecida ou suspeita

A dose intravenosa inicial recomendada é de 0,3 mg. Se o grau de consciência desejado não for obtido em 60 segundos, o flumazenil pode ser injetado repetidamente até o paciente acordar ou até uma dose total de 2 mg. Se a sonolência se repetir, uma infusão intravenosa de 0,1 a 0,4 mg/hora mostrou-se útil. A velocidade da infusão deve ser ajustada individualmente até o nível de excitação desejado.

Se uma melhora significativa na consciência ou na função respiratória não for obtida após doses repetidas de flumazenil, uma etiologia não benzodiazepina deve ser assumida.

Na unidade de terapia intensiva, em pacientes tratados com altas doses de benzodiazepínicos e/ou por longos períodos de tempo, as injeções de flumazenil tituladas individualmente, administradas lentamente, não devem produzir síndromes de abstinência. Se ocorrerem sintomas inesperados, o diazepam ou o midazolam podem ser cuidadosamente titulados por via intravenosa de acordo com a resposta do doente (ver seção 4.4).

Insuficiência hepática

Uma vez que o flumazenil é metabolizado principalmente no fígado, a titulação cuidadosa da dosagem é recomendada em pacientes com função hepática comprometida.

4.3 Contra-indicações

Flumazenil é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao medicamento.

Flumazenil é contraindicado em pacientes que receberam benzodiazepínicos para controle de uma condição potencialmente fatal (por exemplo, controle da pressão intracraniana ou estado de mal epiléptico).

Em intoxicações mistas com benzodiazepínicos e antidepressivos cíclicos, a toxicidade dos antidepressivos pode ser mascarada pelos efeitos protetores dos benzodiazepínicos. Na presença de sintomas autonômicos (anticolinérgicos), neurológicos (anormalidades motoras) ou cardiovasculares de intoxicação grave com tricíclicos/tetracíclicos, o flumazenil não deve ser usado para reverter os efeitos dos benzodiazepínicos.

4.4 Advertências e precauções especiais de uso

O flumazenil bloqueia os efeitos das benzodiazepinas em animais e pode precipitar a abstinência das benzodiazepinas em doses elevadas (ver também secção 5.1 e secção 4.8).

Flumazenil deve ser administrado com cautela a pacientes com dependência conhecida ou suspeita de benzodiazepínicos ou que foram tratados com altas doses de benzodiazepínicos nas semanas anteriores ao tratamento. Nesses casos, a reversão dos efeitos das benzodiazepinas pode precipitar sintomas de abstinência ou convulsões. A titulação da dose pode ajudar a reduzir este risco. Em caso de sinais inesperados de abstinência, deve ser administrada uma injeção intravenosa lenta de 5 mg de diazepam ou 5 mg de midazolam.

O flumazenil pode remover o efeito protetor dos benzodiazepínicos na superdosagem de múltiplas drogas. Houve vários relatos de taquiarritmia (cuja patogênese não é clara) após a administração de flumazenil na presença de sobredosagem conhecida de drogas arritmogênicas. Podem ocorrer convulsões em epiléticos previamente tratados com benzodiazepínicos.

Deve-se considerar a possibilidade de ressedação, depressão respiratória ou outros efeitos residuais de benzodiazepínicos após o uso de flumazenil. Esses pacientes devem ser monitorados por um período apropriado com base na dose e duração do efeito do benzodiazepínico empregado. Como os pacientes com insuficiência hepática subjacente podem apresentar efeitos retardados dos benzodiazepínicos, pode ser necessário um período de observação prolongado.

O uso de flumazenil em unidades de terapia intensiva para interrupção de sedação prolongada/ supersedação não é recomendado devido à relativa falta de experiência clínica.

Flumazenil não deve ser usado como um meio empírico rotineiro de avaliação de pacientes inconscientes em ambientes onde o equipamento de ressuscitação e a experiência para lidar com complicações não estão imediatamente à mão.

Pacientes com traumatismo craniano (e/ou pressão intracraniana instável) tratados com flumazenil para reverter os efeitos dos benzodiazepínicos podem desenvolver pressão intracraniana elevada. Além disso,

flumazenil pode ser capaz de precipitar convulsões ou alterar o fluxo sanguíneo cerebral em pacientes com traumatismo craniano recebendo benzodiazepínicos.

O uso de flumazenil não é recomendado em pacientes epiléticos que estejam recebendo tratamento com benzodiazepínicos por um período prolongado. Embora o flumazenil exerça um leve efeito anticonvulsivante intrínseco, sua supressão abrupta do efeito protetor de um agonista benzodiazepínico pode causar convulsões em pacientes epiléticos.

Quando o flumazenil é usado com agentes bloqueadores neuromusculares, não deve ser injetado até que os efeitos do bloqueio neuromuscular tenham sido totalmente revertidos.

A injeção rápida de flumazenil deve ser evitada em pacientes com altas doses e/ou exposição prolongada aos benzodiazepínicos, terminando a qualquer momento nas semanas anteriores à administração de flumazenil, pois pode produzir sintomas de abstinência, incluindo agitação, ansiedade, labilidade emocional, bem como confusão leve e distorções sensoriais.

Flumazenil não é recomendado como tratamento para dependência de benzodiazepínicos ou para o manejo de síndromes de abstinência prolongadas de benzodiazepínicos.

Quando usado em anestesiologia no final da operação, o flumazenil não deve ser injetado antes que o efeito dos relaxantes musculares periféricos tenha desaparecido.

População pediátrica

Um estudo não controlado de braço único foi realizado em crianças de 1 a 17 anos (n = 107) que receberam doses de titulação baseadas no peso (ver seção 4.2) após serem submetidas a vários procedimentos (como endoscopia GI e broncoscopia) sob midazolam. Agitação e reações agressivas foram observadas em 3% e 2% das crianças, respectivamente. Os dados farmacocinéticos de um subgrupo de 27 crianças mostraram alta variabilidade nos parâmetros farmacocinéticos, embora a depuração média tenha sido semelhante à dos dados de controle históricos em adultos.

Flumazenil deve ser usado com cautela na reversão da sedação consciente em crianças com menos de um ano de idade, no manejo da superdosagem em crianças, na ressuscitação do recém-nascido e na reversão dos efeitos sedativos de benzodiazepínicos usados para indução de anestesia geral em crianças, uma vez que a experiência é limitada (ver seção 4.2).

4.5 Interação com outros medicamentos e outras formas de interação

O flumazenil bloqueia os efeitos centrais dos benzodiazepínicos por interação competitiva no nível do receptor; os efeitos de agonistas não benzodiazepínicos nos receptores benzodiazepínicos, como zopiclona, triazolopiridazinas e outros, também são bloqueados pelo flumazenil. Não foram observadas interações com outras substâncias depressoras do SNC.

A farmacocinética dos benzodiazepínicos não é alterada na presença do antagonista flumazenil e vice-versa.

É necessário cuidado especial ao usar flumazenil em casos de superdosagem de medicamentos mistos, pois os efeitos tóxicos (como convulsões e arritmias cardíacas) de outros medicamentos tomados em superdosagem (especialmente antidepressivos cíclicos) podem surgir com a reversão do efeito benzodiazepínico pelo flumazenil.

Não há interação farmacocinética entre etanol e flumazenil.

4.6 Fertilidade, gravidez e lactação

Fertilidade

Estudos em animais usando altas doses de flumazenil não mostraram evidência de comprometimento da fertilidade.

Gravidez

Categoria B3

Esta categoria especifica os medicamentos que foram tomados apenas por um número limitado de mulheres grávidas e mulheres em idade fértil, sem que tenha sido observado um aumento na frequência de malformações ou outros efeitos nocivos diretos ou indiretos sobre o feto humano. Estudos em animais mostraram evidências de um aumento da ocorrência de danos fetais, cuja significância é considerada incerta em humanos.

A segurança do flumazenil na gravidez humana não foi estabelecida. Portanto, os benefícios da terapia medicamentosa durante a gravidez devem ser ponderados em relação aos riscos para o feto.

Nenhuma evidência de teratogenicidade foi observada em ratas ou coelhas grávidas que receberam doses orais de flumazenil até 150 mg/kg/dia durante todo o período de organogênese. Estas doses representaram > 300 a 1700 vezes a exposição clínica na dose intravenosa máxima recomendada de 2 mg, com base na AUC. Em coelhos, observou-se embriotoxicidade (aumento das reabsorções) em doses orais \geq 50 mg/kg/dia (> 500 vezes a exposição clínica, com base na AUC).

A dose sem efeito foi de 15 mg/kg/dia (170 vezes a exposição clínica, com base na AUC).

Como os estudos de reprodução em animais nem sempre são preditivos da resposta humana, o flumazenil deve ser usado durante a gravidez somente se for claramente necessário.

Lactação

Deve-se ter cautela ao decidir administrar flumazenil a uma mulher que amamenta, pois não se sabe se o flumazenil é excretado no leite humano.

A administração oral de flumazenil a ratas prenhas na dose de 125 mg/kg/dia desde o final da gestação até o desmame foi associada à diminuição da sobrevivência dos filhotes, aumento do peso do fígado dos filhotes e retardo do desenvolvimento físico (erupção dos incisivos e abertura das orelhas atrasada). Esta dose representou > 300 vezes a exposição clínica na dose máxima recomendada de 2 mg, com base na AUC. A dose sem efeito foi de 25 mg/kg/dia (65 vezes a exposição clínica, com base nos dados de AUC disponíveis).

A administração parenteral de flumazenil em emergências não é contraindicada durante a lactação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os pacientes devem ser advertidos contra a participação em atividades perigosas que exijam alerta mental completo (como operar máquinas perigosas ou dirigir veículos motorizados) durante as primeiras 24 horas após a administração, pois podem ocorrer sedação e sonolência.

4.8 Efeitos indesejáveis

O flumazenil foi bem tolerado sistemicamente e localmente. Náuseas e/ou vômitos foram relatados em estudos clínicos com flumazenil. Isso ocorreu com mais frequência quando o flumazenil foi administrado em dose única alta para anestesia reversa e quando opióides e outros agentes anestésicos foram usados como componente da anestesia. Essas reações ocorreram raramente em estudos com voluntários ou quando benzodiazepínicos isoladamente foram usados para sedação.

Foram observadas reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia.

Eventos adversos raramente relatados incluíram tontura, vertigem, ansiedade, palpitação, medo, humor deprimido e choro com ou sem agitação. Estes podem estar relacionados à reversão da anestesia.

Convulsões foram relatadas em pacientes que sofrem de epilepsia ou insuficiência hepática grave, particularmente após tratamento prolongado com benzodiazepínicos ou em casos de superdosagem de medicamentos mistos.

Em casos de superdosagem de medicamentos mistos, particularmente com antidepressivos cíclicos, efeitos tóxicos (como convulsões e arritmias cardíacas) podem surgir com a reversão dos efeitos dos benzodiazepínicos pelo flumazenil.

Sintomas de abstinência podem ocorrer após injeção rápida de flumazenil em pacientes com exposição prolongada aos benzodiazepínicos, terminando a qualquer momento nas semanas anteriores à administração de flumazenil.

Foi relatado que o flumazenil provoca ataques de pânico em pacientes com histórico de transtornos de pânico.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Permite a monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas <https://nzphvc.otago.ac.nz/reporting/>.

4.9 Sobredosagem

Existe uma experiência muito limitada de sobredosagem aguda em humanos com flumazenil.

Não há antídoto específico para superdosagem com flumazenil. O tratamento de uma sobredosagem com flumazenilo deve consistir em medidas gerais de suporte, incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente.

Mesmo quando administrado na dose de 100 mg por via intravenosa, não foram observados sintomas de superdosagem. Para sintomas de privação atribuíveis ao agonista, ver secção 4.4.

Para aconselhamento sobre a gestão da sobredosagem, contacte o Centro Nacional de Venenos através do número 0800 POISON (0800 764766).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O flumazenil, uma imidazobenzodiazepina, é um antagonista de benzodiazepina que bloqueia especificamente os efeitos centrais de agentes que atuam através do receptor de benzodiazepina por inibição competitiva. Em experimentos com animais, os efeitos de compostos que não apresentam afinidade para o receptor de benzodiazepínicos, por exemplo, barbitúricos, etanol, meprobamato, miméticos de GABA, agonistas do receptor de adenosina e outros agentes não foram afetados pelo flumazenil, mas os de agonistas não benzodiazepínicos de receptores de benzodiazepínicos, como ciclopironas. ex., zopiclona) e triazolopiridazinas foram bloqueadas.

O flumazenil reverte os efeitos sedativos centrais dos benzodiazepínicos.

Os efeitos hipnótico-sedativos dos benzodiazepínicos são rapidamente revertidos pelo flumazenil após sua injeção intravenosa (1 a 2 minutos) e podem reaparecer gradualmente nas próximas horas, dependendo da meia-vida e razão de dose do agonista e antagonista.

Flumazenil é bem tolerado mesmo em altas doses.

O flumazenil pode possuir alguma atividade agonista intrínseca fraca (por exemplo, anticonvulsivante).

Em animais pré-tratados com altas doses de benzodiazepínicos durante várias semanas, o flumazenil provocou sinais de abstinência, incluindo convulsões. Um efeito semelhante foi observado em seres humanos adultos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A farmacocinética do flumazenil é proporcional à dose dentro e acima da faixa terapêutica (até 100 mg).

Distribuição

O flumazenil, uma base lipofílica fraca, liga-se cerca de 50% às proteínas plasmáticas. A albumina é responsável por dois terços da ligação às proteínas plasmáticas. O flumazenil é amplamente distribuído no espaço extravascular. A fase de distribuição do flumazenil é de aproximadamente 4 minutos.

O volume médio de distribuição no estado de equilíbrio ($V_{ss} = 0,95 \text{ L/kg}$) é próximo ao dos benzodiazepínicos estruturalmente relacionados e indica ligação tecidual e/ou partição do fármaco.

Biotransformação

O flumazenil é extensamente metabolizado no fígado. O ácido carboxílico foi identificado na forma livre e conjugada como o principal metabólito na urina humana. Em testes farmacológicos, este metabólito principal mostrou-se inativo como agonista ou antagonista de benzodiazepínicos.

Eliminação

A meia-vida média de eliminação do flumazenil é de 53 minutos.

O flumazenil é quase completamente (99%) eliminado por via não renal. Praticamente nenhum flumazenil inalterado é excretado na urina, sugerindo degradação metabólica completa da droga. A eliminação do fármaco radiomarcado é essencialmente completa em 72 horas, com 90 a 95% da radioatividade aparecendo na urina e 5 a 10% nas fezes. A eliminação é rápida, como demonstrado por uma meia-vida de eliminação curta de 40 a 80 minutos. A depuração plasmática total do flumazenil é em média de 1 L/min e pode ser atribuída quase inteiramente à depuração hepática. A baixa taxa de depuração renal sugere uma reabsorção efetiva do fármaco após a filtração glomerular.

A ingestão de alimentos durante uma infusão intravenosa de flumazenil resulta em um aumento de 50% na depuração, provavelmente devido ao aumento do fluxo sanguíneo hepático que acompanha uma refeição.

Quando administrado em conjunto com os benzodiazepínicos midazolam, flunitrazepam ou lormetazepam, os parâmetros farmacocinéticos básicos do flumazenil não foram afetados.

Farmacocinética em Populações Especiais

Em pacientes com insuficiência hepática, a meia-vida de eliminação do flumazenil é maior (1,3 horas em pacientes com insuficiência moderada e 2,4 horas em pacientes com insuficiência grave) e a depuração corporal total menor do que em indivíduos saudáveis. Em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave, a depuração do flumazenil foi reduzida em 57 a 74% e a meia-vida de eliminação prolongada em até 2 vezes.

A farmacocinética do flumazenil não é significativamente afetada em idosos, hemodiálise ou insuficiência renal.

A meia-vida de eliminação em crianças com mais de um ano de idade é mais variável do que em adultos, com média de 40 minutos e geralmente variando de 20 a 75 minutos. A depuração e o volume de distribuição, normalizados para o peso corporal, estão na mesma faixa observada em adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Genotoxicidade

O flumazenil não foi mutagênico em bactérias (*Salmonella typhimurium* ou *Saccharomyces cerevisiae*) ou células de mamífero (V79) *em vitro* nem clastogênico em linfócitos humanos *em vitro* ou micronúcleos de rato *na Vivo*. Flumazenil causou um ligeiro aumento na síntese de DNA não programada em hepatócitos de ratos *em vitro* enquanto nenhuma indução de reparo de DNA foi observada em células germinativas de camundongo *na Vivo*.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de longo prazo em animais sobre o potencial carcinogênico do flumazenil.

Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento

Flumazenil não afetou a fertilidade em ratos fêmeas e machos em doses orais de até 125 mg/kg/dia (> 300 vezes a exposição clínica na dose intravenosa máxima recomendada de 2 mg, com base na AUC).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

- Edetato dissódico
- Ácido acético
- Cloreto de Sódio
- hidróxido de sódio
- Água para injeções

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados abaixo.

DBL Flumazenil Injection pode ser diluído em glicose 5% em água ou NaCl 0,9% para infusão e também pode ser usado concomitantemente com outros procedimentos de ressuscitação. A infusão deve ser concluída dentro de 24 horas após a preparação e qualquer resíduo deve ser descartado.

6.3 Prazo de validade

24 meses a partir da data de fabricação.

6.4 Precauções especiais de conservação

Armazenar abaixo de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Injeção de DBL Flumazenil 0,5 mg/5 mL 5 ampolas de 5 mL (vidro)

Injeção de DBL Flumazenil 1 mg/10 mL 5 ampolas de 10 mL (vidro)

Nem todos os tamanhos de embalagem podem ser comercializados.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

7. CRONOGRAMA DE MEDICAMENTOS

Medicamento de prescrição

8. PATROCINADOR

Pfizer Nova Zelândia Limited

Caixa Postal 3998

Auckland 1140, Nova Zelândia

Número gratuito: 0800 736 363

9. DATA DA PRIMEIRA APROVAÇÃO

15 de março de 2007

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

27 de julho de 2020

Tabela de resumo de alterações

Seção alterada	Resumo das novas informações
2, 4,2, 4,6, 5,2, 6,1, 6,2, 6,5, 8	Pequenas alterações editoriais. Inclui correção de texto, entrada de subtítulos e texto apropriado aos requisitos do modelo de folha de dados Medsafe. Não é necessária a exclusão de informações.
4.2	Inclua recomendações sobre titulação da dose e expanda o texto sobre os requisitos individuais. Incluir informações sobre o uso em crianças para ressedação. Texto expandido incluído na reversão dos efeitos de benzodiazepínicos em overdose. Incluir subseção e recomendações para pacientes com insuficiência hepática.
4.4	Incluir recomendações para pacientes com insuficiência hepática. Cuidados incluídos em relação ao uso em crianças com idade inferior a um ano.
4,5	Texto expandido incluído e informações sobre interação com etanol.

4.6	Informações atualizadas sobre fertilidade e estudos em animais. Informações expandidas sobre administração durante a lactação.
4,8	Reacções de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia incluída.
4.9	Texto expandido sobre overdose incluído.
5.2	Texto expandido sobre metabolismo e meia-vida de eliminação.
6.2	Texto incluído sobre mistura com outros medicamentos.