

HYDERGINE® e HYDERGINE SRO®
(mesilato de codergocriná)

Novartis Biociências S.A.

Cápsula 1 mg

Comprimido 4,5 mg

Solução oral 1 mg/ml

Cápsula de liberação lenta 6 mg

HYDERGINE® / HYDERGINE® SRO

mesilato de codergocrinina

APRESENTAÇÕES

Hydergine® 1 mg - Embalagens com 36 cápsulas.

Hydergine® 4,5 mg - Embalagens com 14 comprimidos.

Hydergine® 1 mg/mL - Embalagens contendo um frasco com 30 mL de solução oral.

Hydergine® SRO 6 mg - Embalagens com 14 e 28 cápsulas SRO de liberação lenta.

VIA ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

O princípio ativo de Hydergine®/Hydergine® SRO é o mesilato de codergocrinina que consiste dos mesilatos de di-hidroergocornina, di-hidroergocristina e di-hidroergocriptina (alfa-di-hidroergocriptina e beta-di-hidroergocriptina)

Cada comprimido de 4,5 mg contém: 4,5 mg de mesilato de codergocrinina.

Excipientes: estearato de magnésio, povidona, talco, amido e lactose monoidratada.

A solução oral 1 mg/mL contém: 1,0 mg de mesilato de codergocrinina por 1,0 mL.

Excipientes: glicerol, álcool etílico, propilenoglicol e água purificada.

Cada cápsula de 1 mg contém: 1,0 mg de mesilato de codergocrinina.

Excipientes: lactose monoidratada, talco e simeticona.

Cada cápsula SRO 6 mg contém: 6 mg de mesilato de codergocrinina.

Excipientes: estearato de magnésio, palmitato de cetila, hipromelose e lactose monoidratada.

A graduação alcoólica da solução oral 1 mg/mL é de 249,0 mg/mL.

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

- Sinais e sintomas de deterioração mental, especialmente aqueles relacionados ao envelhecimento: tontura, cefaleia, pouca concentração, desorientação, comprometimento da memória, falta de iniciativa, depressão do humor, insociabilidade, dificuldades com as atividades diárias e cuidados pessoais.
- Doença vascular cerebral aguda.
- Distúrbios vasculares periféricos.
- Sintomas subjetivos associados a hipertensão arterial.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Ensaios clínicos controlados mostraram que Hydergine®/Hydergine® SRO é eficaz na melhora de muitos dos sintomas de deterioração mental, especialmente sintomas cognitivos relacionados à idade, nas áreas de cuidado pessoal, comportamento social, estado emocional e desempenho mental.

Considera-se que seu efeito benéfico em distúrbios vasculares periféricos e em sintomas subjetivos associados a hipertensão arterial seja devido a seu efeito dilatador sobre os esfíncteres pré-capilares e sua atividade alfa-bloqueadora.

Referência bibliográfica

Weil, C. Hydergine® - Pharmacologic and clinical facts. Editor: Springer-Verlag, 1988.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: vasodilatador periférico, código ATC: C04A E51.

Mecanismo de ação**Farmacodinâmica**

Os estudos em animais demonstraram que Hydergine®/Hydergine® SRO modifica a neurotransmissão cerebral, e há evidências de um efeito estimulante sobre os receptores de dopamina e serotonina e de um efeito bloqueador ao nível dos alfa-adrenoceptores. Hydergine®/Hydergine® SRO melhora a função metabólica cerebral comprometida, um efeito que se reflete em alterações na atividade elétrica do cérebro, especialmente no padrão de potenciais do eletroencefalograma.

Este efeito benéfico sobre a função cerebral foi confirmado em estudos experimentais no homem. Também foi observado que Hydergine®/Hydergine® SRO encurta o tempo de circulação cerebral.

Farmacocinética

- Absorção

A absorção dos componentes do mesilato de codergocrinina após administração oral é de 25%. Concentrações plasmáticas máximas são obtidas após 0,5 a 1,5 horas. Devido ao efeito de primeira passagem, a biodisponibilidade oscila entre 5 e 12%.

A concentração plasmática máxima de Hydergine® SRO é alcançada entre 5 e 6 horas após a administração do medicamento.

- Distribuição

O volume de distribuição é de 1.100 litros (16 L/kg aproximadamente) e a fixação às proteínas plasmáticas é de 81%.

- Biotransformação

Experimentos in vitro sugerem que a CYP3A4 é a principal isoenzima do citocromo P450 responsável pelo metabolismo dos componentes ergocriptínicos do mesilato de codergocrinina.

- Eliminação

A eliminação é bifásica, com meia-vida curta de 1,5 a 2,5 horas (fase alfa) e outra mais longa, de 13 a 15 horas (fase beta). Os componentes da codergocrinina são excretados principalmente com a bile nas fezes. A eliminação com a urina chega a 2% para o princípio ativo inalterado e seus metabólitos e a menos de 1% para o princípio ativo inalterado isolado. O clearance (depuração) total é de cerca de 1.800 mL/min.

A liberação lenta do mesilato de codergocrinina das cápsulas de Hydergine® SRO conduz a um perfil farmacocinético mais uniforme quando comparado a uma quantidade diária equivalente de mesilato de codergocrinina dos comprimidos padrão. Hydergine® SRO conduz a concentrações plasmáticas mínima similar e mais baixas e concentrações plasmáticas máxima retardadas (5-6 horas). A biodisponibilidade relativa de Hydergine® SRO 4,5 mg é 100% dos comprimidos padrão.

Populações especiais

- Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal leve a moderada, a redução da dose é raramente necessária, pois quantidades limitadas do medicamento e seus metabólitos são eliminados pelos rins. No entanto, a exposição e o tempo para atingir o pico da concentração são significativamente maiores em pacientes com insuficiência renal crônica. Uma dose inicial mais baixa deve ser considerada para pacientes com insuficiência renal grave (vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”).

- Insuficiência hepática

A exposição a Hydergine®/Hydergine® SRO pode estar aumentada na insuficiência hepática leve a moderada devido aos níveis reduzidos de CYP3A4. A exposição de Hydergine®/Hydergine® SRO é significativamente superior em pacientes com cirrose hepática. Desta forma, é necessário ter precaução em pacientes com insuficiência hepática (vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”).

- Pediatria

Não existem dados farmacocinéticos em crianças disponíveis para Hydergine®/Hydergine® SRO.

- Geriatria (com idade de 65 anos ou mais)

Em pacientes idosos, as concentrações plasmáticas são um pouco maiores do que em indivíduos mais jovens (em indivíduos saudáveis idosos o clearance (depuração) total do plasma é reduzido em aproximadamente 30% em comparação com os adultos mais jovens e há um aumento de 2,5 vezes da biodisponibilidade, possivelmente como resultado de uma relação de extração reduzida).

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados de segurança pré-clínicos para Hydergine®/Hydergine® SRO não revelam riscos especiais para humanos baseando-se em estudos de segurança farmacológica convencionais, de toxicidade de dose única e repetida, genotoxicidade, mutagenicidade, potencial carcinogênico, toxicidade reprodutiva ou tolerância local.

Efeitos nos estudos pré-clínicos foram observados somente em doses significativamente maiores do que as doses terapêuticas.

As reações adversas podem ser atribuídas à atividade farmacodinâmica de Hydergine®/Hydergine® SRO ou à sensibilidade espécie-específica dos animais de teste.

Toxicidade aguda

Valores de DL₅₀ após injeção intravenosa única de mesilato de codergocrina (Hydergine®) foram 180 mg/kg em camundongos; 86 mg/kg em ratos e 18,5 mg/kg em coelhos.

Estudos de toxicidade

Hydergine®/Hydergine® SRO é desprovido de toxicidade aguda ou toxicidade crônica potencial após administração oral. Não há toxicidade a um órgão específico. Reações adversas, ocorridas com altas doses, foram atribuídas à atividade farmacodinâmica de Hydergine®/Hydergine® SRO ou à sensibilidade espécie-específica dos animais de teste. Em geral, derivados do ergot 9-10 di-hidrogenados são menos tóxicos que alcaloides naturais e apresentam potencial reduzido de vasoconstrição e embriotoxicidade.

Margens de segurança suficientes existem entre os níveis de efeito não tóxico em experimentos animais e doses humanas terapêuticas (aproximadamente 0,1mg/Kg/dia por via oral ou 0,02 mg/kg/dia por via intravenosa).

Mutagenicidade e carcinogenicidade

Não há evidências de que Hydergine®/Hydergine® SRO tenha qualquer potencial mutagênico ou carcinogênico em exposições relevantes para utilização clínica.

Toxicidade reprodutiva

Não há evidências de que Hydergine®/Hydergine® SRO tem potencial teratogênico em ratos e coelhos. Foram observados efeitos fetais limítrofes em ratas grávidas tratadas com 10 mg/kg/dia de codergocrina (aproximadamente 100 vezes a dose oral pretendida em humanos em mg/kg/dia). Toxicidade materna e no desenvolvimento, como ganho de peso reduzido em progenitoras, fetos com peso reduzido e um aumento do número de fetos com ossificação tardia foram observados em 30 e 100 mg/kg/dia. Esses efeitos não foram observados em coelhas grávidas que receberam doses orais de até 30 mg/kg/dia.

A codergocrina e os alcaloides do ergot 9-10 di-hidrogenados demonstraram possuir um pequeno potencial de afetar o desenvolvimento embriogênico e fetal. Isto está correlacionado com seu baixo potencial de vasoconstrição em comparação com os alcaloides do ergot insaturados.

Nos descendentes dos ratos que receberam a codergocrina oralmente a partir do dia 17 da gestação ao dia 21 pós-parto com 3 e 10 mg/kg/dia, o ganho de peso corporal diminuiu significativamente. Esta observação foi atribuída à supressão da liberação de prolactina pelo Hydergine®/Hydergine® SRO, que está associada com a produção de leite diminuída. Esses efeitos não foram observados com doses de 0,3 e 1 mg/kg/dia.

A fertilidade de ratos machos não foi negativamente afetada pelo tratamento com codergocrina. Efeitos sobre a taxa de gravidez em ratas foram observados apenas em exposições consideradas suficientemente superiores à exposição humana máxima, indicando pouca relevância para a utilização clínica (vide “Mulheres em idade fértil, gravidez, amamentação e fertilidade”).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida ao mesilato de codergocrina ou a qualquer outro excipiente de Hydergine®.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hydergine®/Hydergine® SRO não foi avaliado para uso em manifestações agudas de derrame cerebral, acidente vascular cerebral e hemorragia subaracnoide. Portanto, o risco-benefício de Hydergine®/Hydergine® SRO nesses pacientes é desconhecido e não é recomendado o uso de Hydergine®/Hydergine® SRO.

Distúrbios fibróticos

Entre os pacientes com di-hidroergocriptina (um dos componentes do Hydergine®/Hydergine® SRO), particularmente no tratamento a longo prazo e com alta dose, têm sido relatadas ocasionalmente efusões pleural e pericárdica, assim como fibrose pleural e pulmonar, pericardite constritiva e doença valvular do coração. No entanto, não há evidências suficientes para determinar se existe um risco aumentado. Portanto, os pacientes que apresentam distúrbios cardíacos e pleuro-pulmonares inexplicados devem ser examinados cuidadosamente, e deve ser considerada a descontinuação do tratamento com Hydergine®/Hydergine® SRO.

Recomenda-se que para os pacientes aos quais o tratamento a longo prazo com Hydergine®/Hydergine® SRO é planejado, deve ser realizada ecocardiografia pré-tratamento para descartar qualquer evidência de valvulopatia cardíaca pré-existente.

Particularmente no tratamento a longo prazo e com alta dose, foram relatados casos raros de fibrose retroperitoneal. Para assegurar o reconhecimento da fibrose retroperitoneal em um estágio inicial reversível, recomenda-se que o médico do tratamento esteja atento aos sinais e sintomas (por exemplo, dor nas costas, edema dos membros inferiores, insuficiência da função renal) nesta categoria de pacientes. Hydergine®/Hydergine® SRO deve ser descontinuado se alterações fibróticas no retroperitônio forem diagnosticadas ou suspeitas.

Distúrbios cardiovasculares

É necessário cautela em pacientes com bradicardia grave.

Insuficiência hepática

Pacientes com insuficiência hepática devem ser adequadamente monitorados. Uma dose inicial mais baixa deve ser considerada e uma dose de manutenção mais baixa pode ser requerida.

Insuficiência renal

Pacientes com insuficiência renal grave devem ser adequadamente monitorados.

Hydergine®/Hydergine® SRO comprimidos e cápsulas contém lactose e não é recomendado a pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má-absorção de glicose-galactose.

É preciso cautela quando Hydergine®/Hydergine® SRO é administrado a pacientes que apresentam patologias do sistema nervoso central, relacionadas ao sistema dopaminérgico e serotoninérgico.

Inibidores da CYP3A4

Deve-se ter cautela na coadministração de mesilato de codergocrin com inibidores potentes da CYP3A4 - como os antibióticos macrolídeos (por exemplo, troleandomicina, eritromicina, claritromicina), protease do HIV ou inibidores da transcriptase reversa (por exemplo, ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdina), ou antifúngicos azólicos (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, voriconazol), que podem aumentar a exposição do mesilato de codergocrin (vide “Interações medicamentosas”).

Mulheres em idade fértil, gravidez, amamentação e fertilidade

- Mulheres em idade fértil

Não há informações disponíveis para sugerir recomendações especiais para às mulheres em idade fértil.

- Gravidez

Em animais, foi demonstrado que o mesilato de codergocrin e os alcaloides do ergot 9-10 di-hidrogenados possuem pouca influência no desenvolvimento embrionário ou fetal e isso está correlacionado aos seus potenciais reduzidos de vasoconstrição em comparação com os alcaloides do ergot insaturados. Dados sobre o uso de Hydergine®/Hydergine® SRO em mulheres grávidas são muito limitados. Casos isolados de malformações fetais foram, contudo, relatados. Hydergine®/Hydergine® SRO deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício esperado superar o risco potencial para o feto.

Em ratos, efeitos embriofetotóxicos foram observados, mas apenas doses elevadas de codergocrin que foram tóxicas para o animal materno e em grande excesso da dose clínica (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez D, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

- Amamentação

Não se sabe se mesilato de codergocrin passa para o leite materno, mas é provável que sim porque outros alcaloides passam para o leite materno. O mesilato de codergocrin tem propriedades de agonista dopaminérgico e a di-hidroergocriptina (um dos seus constituintes) demonstrou inibir a lactação. Hydergine® não deve, portanto, ser administrado a mulheres que estejam amamentando.

- Fertilidade

Não há informações disponíveis sobre os efeitos de Hydergine®/Hydergine® SRO sobre a fertilidade humana (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

Hydergine® pode causar vertigens, portanto deve-se ter cautela ao dirigir ou operar máquinas. Pacientes que apresentarem vertigens não devem dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações que resultam em uso concomitante não recomendado

- Inibidores potentes da CYP3A4

Componentes do mesilato de codergocrinina tem demonstrado ser tanto substratos quanto inibidores da CYP3A4 (vide “Características farmacológicas - Farmacocinética”).

Precaução é, portanto, requerida quando mesilato de codergocrinina é utilizado concomitantemente com inibidores potentes da CYP3A4 – como antibióticos macrolídeos (por ex.: troleandomicina, eritromicina, claritromicina), inibidores de HIV protease ou de transcriptase reversa (por ex.: ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdina), ou antifúngicos azólicos (por ex.: cetoconazol, itraconazol, voriconazol) – pois a exposição à codergocrinina pode aumentar e efeitos predominantemente dopamínergicos exacerbados podem ser induzidos.

Interações antecipadas a serem consideradas

- Inibidores moderados/fracos da CYP3A4

Inibidores moderados a fracos da CYP3A4, como a cimetidina, clotrimazol, fluconazol, suco de toranja, quinupristina/dalfopristina e zileutona podem aumentar a exposição ao Hydergine®/Hydergine® SRO.

- Indutores da CYP3A4

Medicamento (tais como nevirapina, rifampicina) induzindo a CYP3A4 podem conduzir a uma diminuição da ação farmacológica de Hydergine®/Hydergine® SRO.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Hydergine® comprimido deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz. Seu prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Hydergine® solução oral 1,0 mg/mL deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz. Seu prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Hydergine® cápsula deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz. Seu prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Hydergine® SRO – cápsula deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Seu 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.

Características físicas

Hydergine® comprimido é branco e redondo.

Hydergine® cápsula é alongada com corpo amarelo e tampa vermelha amarronzada.

Hydergine® solução oral é límpida e incolor a ligeiramente amarelada.

Hydergine® SRO são cápsulas opacas, com corpo branco e tampa roxa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração

Hydergine®/Hydergine® SRO comprimidos e cápsulas são engolidos com uma pequena quantidade de água.

População-alvo geral, adultos

Via Oral

O intervalo de dose usual de Hydergine® é de 3 a 6 mg por dia, em doses divididas, preferencialmente antes das refeições.

Em dose única diária, um Hydergine® comprimido de 4,5 mg ou um Hydergine® SRO capsula de 6 mg, antes do café da manhã ou conforme prescrição médica.

A dosagem para Hydergine® solução oral 1 mg/mL é 1,5 mL (30 gotas) três vezes ao dia, preferencialmente antes das refeições.

Nos pacientes com deterioração mental, o alívio dos sintomas é normalmente gradual, manifestando-se após 3 a 4 semanas. Nestes casos, recomenda-se uma terapia prolongada (3 meses ou mais) e o tratamento pode ser repetido conforme for necessário.

Populações especiais

- Insuficiência renal

Uma dose inicial mais baixa deve ser considerada em pacientes com insuficiência renal grave (vide “Características farmacológicas”).

- Insuficiência hepática

Uma dose inicial mais baixa deve ser considerada, e uma dose de manutenção mais baixa pode ser necessária em pacientes com insuficiência hepática (vide “Advertências e precauções” e “Características farmacológicas”).

- Pacientes geriátricos (com idade de 65 anos e acima)

Não há evidência para sugerir o ajuste da dose em pacientes idosos.

- Pacientes pediátricos

Não foram realizados estudos pediátricos. A segurança e a eficácia de Hydergine®/Hydergine® SRO em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas abaixo foram extraídas de várias fontes, incluindo a experiência pós-comercialização com Hydergine®/Hydergine® SRO. As reações adversas relacionadas ao medicamento (Tabela 1) são listadas por frequência, sendo as mais frequentes listadas primeiro, utilizando-se a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100, < 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000, < 1/100$); rara ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados. Como as reações adversas pós-comercialização foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança as suas frequências, e foram, portanto, classificadas como desconhecida.

Tabela 1 – Reações adversas

Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Desconhecida	Diminuição do apetite
Distúrbios do sistema nervoso	
Raras	Vertigens, cefaleia
Desconhecida	Hipoestesia
Distúrbios oculares	
Desconhecida	Visão borrada
Distúrbios cardíacos	
Rara	Bradicardia
Distúrbios vasculares	
Rara	Hipotensão
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Rara	Obstrução nasal
Distúrbios gastrintestinais	
Raras	Náuseas, desconforto estomacal, vômito e diarreia
Muito rara	Fibrose retroperitoneal
Desconhecida	Dor abdominal
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	

Rara	Rash (erupção cutânea)
Desconhecida	Hiper-hidrose
Distúrbios gerais	
Desconhecida	Mal-estar, astenia

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.

10. SUPERDOSE

Há um número pequeno de relatos de superdose com Hydergine®/Hydergine® SRO. A maioria dos casos foi assintomático ou envolvia sintomas inespecíficos e não graves. Há relatos isolados de alucinações. No caso de superdose, é recomendada a administração de carvão ativado. O tratamento deve ser sintomático.

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

MS - 1.0068.0064

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
Indústria Brasileira

Fabricado por:

Anovis Industrial Farmacêutica Ltda., Taboão da Serra, SP

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



CDS 05.06.14
2014-PSB/GLC-0695-s
VPS6

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

Histórico de Alteração da Bula do Paciente e 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
11/04/2013	0277196/13-9	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	0277196/13-9	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	NA	VP2	1 MG CAP GEL DUR CT BL AL PLAS INC x 36
							NA	VP2	4,5 MG COM CT BL AL PLAS INC x 14
							NA	VP2	1 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB x 30 ML
							NA	VP2	6 MG CAP SRO CT BL AL PLAS INC x 14 6 MG CAP SRO CT BL AL PLAS INC x 28
							NA	VPS2	1 MG CAP GEL DUR CT BL AL PLAS INC x 36 4,5 MG COM CT BL AL PLAS INC x 14 1 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB x 30 ML 0,3 MG/ML SOL INJ CT 50 AMP VD INC x 1 ML
							NA	VPS2	6 MG CAP SRO CT BL AL PLAS INC x 14 6 MG CAP SRO CT BL AL PLAS INC x 28

11/04/2014	0277616/14-2	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2014	0277616/14-2	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2014	- Dizeres Legais	VP3	1 MG CAP GEL DUR CT BL AL PLAS INC x 36	
							- Dizeres Legais	VP3	4,5 MG COM CT BL AL PLAS INC x 14	
							- Dizeres Legais	VP3	1 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB x 30 ML	
							- Dizeres Legais	VP3	6 MG CAP SRO CT BL AL PLAS INC x 14 6 MG CAP SRO CT BL AL PLAS INC x 28	
							- Dizeres Legais	VPS3	1 MG CAP GEL DUR CT BL AL PLAS INC x 36 4,5 MG COM CT BL AL PLAS INC x 14 1 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB x 30 ML 0,3 MG/ML SOL INJ CT 50 AMP VD INC x 1 ML	
							- Dizeres Legais	VPS3	6 MG CAP SRO CT BL AL PLAS INC x 14 6 MG CAP SRO CT BL AL PLAS INC x 28	

03/07/2014	0528839/14-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/07/2014	0528839/14-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/07/2014	<ul style="list-style-type: none"> - Para que este medicamento é indicado? - Como este medicamento funciona? - O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? - O que devo saber antes de usar esse medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? 	VP4	1 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC x 36
							<ul style="list-style-type: none"> - Para que este medicamento é indicado? - Como este medicamento funciona? - O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? - O que devo saber antes de usar esse medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? 		4,5 MG COM CT BL AL PLAS INC x 14
							<ul style="list-style-type: none"> - Para que este medicamento é indicado? - Como este medicamento funciona? 		1 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB x 30 ML

							<ul style="list-style-type: none"> - O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? - O que devo saber antes de usar esse medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? 		
							<ul style="list-style-type: none"> - Para que este medicamento é indicado? - Como este medicamento funciona? - O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? - O que devo saber antes de usar esse medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? 	VP4	6 MG CAP SRO CT BL AL PLAS INC x 14 6 MG CAP SRO CT BL AL PLAS INC x 28
							<ul style="list-style-type: none"> - Alteração DCB - Resultados de eficácia - Características Farmacológicas - Advertências e precauções - Interações medicamentosas 	VPS4	1 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC x 36 4,5 MG COM CT BL AL PLAS INC x 14 1 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB x 30 ML 0,3 MG/ML SOL INJ CT 50 AMP VD INC x 1 ML 6 MG CAP SRO CT BL AL PLAS

							- Posologia e modo de usar - Reações adversas		INC x 14 6 MG CAP SRO CT BL AL PLAS INC x 28
04/08/2014	0627955144	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/08/2014	0627955144	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/08/2014	- Sem Alteração	VP4	4,5 MG COM CT BL AL PLAS INC x 14
							- Sem Alteração	VP4	1 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB x 30 ML
							- Sem Alteração	VP4	6 MG CAP SRO CT BL AL PLAS INC x 14 6 MG CAP SRO CT BL AL PLAS INC x 28
							- Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP5	1 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC x 36
							- Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS5	1 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC x 36 4,5 MG COM CT BL AL PLAS INC x 14 1 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB x 30 ML 0,3 MG/ML SOL INJ CT 50 AMP VD INC x 1 ML 6 MG CAP SRO CT BL AL PLAS INC x 14 6 MG CAP SRO CT BL AL PLAS INC x 28
		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/11/2014	1034830141	Alteração Local Fab. Medicamento Lib. Convencional c/ prazo análise.	22/12/2014	- Dizeres Legais	VP5	4,5 MG COM CT BL AL PLAS INC x 14
		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/11/2014	1034830141	Alteração Local Fab. Medicamento Lib. Convencional c/ prazo análise.	22/12/2014	- Dizeres Legais	VP5	1 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB x 30 ML

		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/11/2014	1034340147	Alteração Local Fab. Medicamento Lib. Modificada c/ prazo análise.	22/12/2014	- Dizeres Legais	VP5	6 MG CAP SRO CT BL AL PLAS INC x 14 6 MG CAP SRO CT BL AL PLAS INC x 28
		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/11/2014	1034830141	Alteração Local Fab. Medicamento Lib. Convencional c/ prazo análise.	22/12/2014	- Dizeres Legais	VP6	1 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC x 36
		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/11/2014	1034830141	Alteração Local Fab. Medicamento Lib. Convencional c/ prazo análise.	22/12/2014	- Dizeres Legais	VPS6	1 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC x 36 4,5 MG COM CT BL AL PLAS INC x 14 1 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB x 30 ML
		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/11/2014	1034340147	Alteração Local Fab. Medicamento Lib. Modificada c/ prazo análise.	22/12/2014	- Dizeres Legais	VPS6	6 MG CAP SRO CT BL AL PLAS INC x 14 6 MG CAP SRO CT BL AL PLAS INC x 28