



RESOLOR[®]

(prucaloprida)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

comprimidos revestidos

1 mg de prucaloprida / comprimido revestido;

2 mg de prucaloprida / comprimido revestido

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Resolor®

prucaloprida

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 1 mg em embalagem com 14 comprimidos e comprimidos revestidos de 2 mg em embalagem com 14 e 28 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Resolor® 1 mg

Cada comprimido revestido contém 1 mg de prucaloprida (equivalente a 1,321 mg de succinato de prucaloprida)

Excipientes: lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, hipromelose, triacetina, dióxido de titânio, macrogol 3000.

Resolor® 2 mg

Cada comprimido revestido contém 2 mg de prucaloprida (equivalente a 2,642 mg de succinato de prucaloprida).

Excipientes: lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, hipromelose, triacetina, dióxido de titânio, macrogol 3000, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, corante FD&C Azul nº2.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

Resolor® (prucaloprida) é indicado para o tratamento sintomático da constipação crônica em mulheres que não obtêm alívio adequado com laxantes.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de **Resolor®** foi estabelecida em três estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo, de 12 semanas de duração, em pacientes com constipação crônica (n=1279 com **Resolor®**, 1124 mulheres e 155 homens). As doses de prucaloprida estudadas em cada um destes três estudos foram 2 mg e 4 mg uma vez ao dia. O desfecho primário de eficácia foi a proporção (%) de pacientes que obteve normalização dos movimentos intestinais, definida como uma média de três ou mais movimentos intestinais espontâneos completos

por semana, durante o período de 12 semanas de tratamento. Ambas as doses foram estatisticamente superiores ($p<0,001$) ao placebo no desfecho primário nos três estudos, sem benefício adicional para a dose de 4 mg em relação à dose de 2 mg. A proporção de pacientes tratados com a dose recomendada de 2 mg de **Resolor®** que atingiu a média de ≥ 3 movimentos intestinais espontâneos completos por semana foi 27,8% (semana 4) e 23,6% (semana 12) versus 10,5% (semana 4) e 11,3% (semana 12) com placebo. Uma melhora clinicamente significativa de ≥ 1 movimento intestinal espontâneo completo por semana, o desfecho secundário de eficácia mais importante, foi atingido em 48,1% (semana 4) e 43,1% (semana 12) dos pacientes tratados com 2 mg de **Resolor®** versus 23,4% (semana 4) e 24,6% (semana 12) dos pacientes que receberam placebo.

Nos três estudos, o tratamento com **Resolor®** também resultou em melhorias significantes em um conjunto de avaliações validadas dos sintomas específicos da doença (PAC-SYM), incluindo sintomas abdominais, das fezes e retais, avaliados nas Semanas 4 e 12. Nas avaliações das Semanas 4 e 12, uma significante melhora em várias avaliações da qualidade de vida também foi observada, tais como grau de satisfação com o tratamento e hábitos intestinais, desconforto físico e psicossocial e preocupações e aflições resultantes dos sintomas de constipação. Foi demonstrado que a prucaloprida não causa o fenômeno de rebote nem induz dependência.

Um estudo completo do intervalo QT ($n=120$), com controle por placebo e ativo, foi realizado para avaliar os efeitos de **Resolor®** sobre o intervalo QT em doses terapêuticas (2 mg) e supraterapêuticas (10 mg). Este estudo não mostrou diferenças significantes entre **Resolor®** e o placebo em nenhuma das doses, com base nas avaliações da média do intervalo QT [maior aumento em QT_c duplo-delta médio (correção específica do indivíduo) foi 3,83 msec para 2 mg e 3,03 msec para 10 mg] e na análise de valores aberrantes. Isto confirmou os resultados de dois estudos anteriores controlados com placebo que incluíram medições do intervalo QT. Os três estudos clínicos confirmaram que a incidência de eventos adversos relacionados ao intervalo QT e arritmias ventriculares foi baixa e comparável ao placebo.

Os dados de estudos abertos de até 2,6 anos fornecem alguma evidência para a eficácia e a segurança em prazos mais longos; entretanto, não há dados de eficácia em estudos controlados com placebo disponíveis para o tratamento acima de 12 semanas de duração.

Referências bibliográficas:

Tack J, van Outryve M, Beyens G, et al. - Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut*. 2009; 58(3):357-365.

Camilleri M, Kerstens R, Vandeplassche L, et al. - A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med*. 2008; 358(22): 2344-54.

Quigley EM, Vandeplassche L, Kerstens R, et al. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation – a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29, 315–328.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de Ação

A prucaloprida é uma di-hidrobenzofurano carboxamida com atividades enterocinéticas. É um agonista seletivo de receptor de serotonina (5-HT₄), de alta afinidade, o que explica seus efeitos enterocinéticos. Afinidade por outros receptores foi detectada *in vitro*, apenas em concentrações que excedem em pelo menos 150 vezes a sua afinidade pelo receptor 5-HT₄. Em ratos, a prucaloprida *in vivo* em doses acima de 5 mg/kg (de 10 a 30-70 vezes a exposição clínica) induziu hiperprolactinemia causada por reação antagonista no receptor D2.

Em cães, a prucaloprida altera os padrões de motilidade colônica por estimulação do receptor serotoninérgico 5-HT₄: ela estimula a motilidade colônica proximal, aumenta a motilidade gastrintestinal e acelera o esvaziamento gástrico tardio. Além disso, contrações migratórias gigantes são induzidas pela prucaloprida. Estas são equivalentes aos movimentos colônicos da massa fecal em humanos e fornecem a força propulsora principal para a defecação. Em cães, os efeitos observados no trato gastrintestinal são sensíveis ao bloqueio com antagonistas seletivos de receptor 5-HT₄, mostrando que os efeitos observados ocorrem via ação seletiva nos receptores 5-HT₄.

O tempo médio para o primeiro movimento intestinal espontâneo após a administração de **Resolor®** 2 mg é de 2,5 horas.

Propriedades farmacocinéticas

- **Absorção**

A prucaloprida é rapidamente absorvida; após dose oral única de 2 mg, a C_{max} é atingida em 2-3 horas. A biodisponibilidade oral absoluta é >90%. A ingestão concomitante de alimentos não influencia a biodisponibilidade oral da prucaloprida.

- **Distribuição**

A prucaloprida é amplamente distribuída e apresenta volume de distribuição no estado de equilíbrio (V_{D_{ss}}) de 567 litros. A ligação às proteínas plasmáticas é cerca de 30%.

- **Metabolismo**

O metabolismo não é a principal via de eliminação da prucaloprida. *In vitro*, o metabolismo hepático em humanos é muito lento e apenas quantidades mínimas de metabólitos são encontradas. Em um estudo de dose oral com prucaloprida marcada radioativamente, em homens, pequenas quantidades de oito metabólitos foram recuperadas na urina e nas fezes. O principal metabólito (R107504, formado por O-desmetilação e oxidação da função álcool resultante para ácido carboxílico), representou menos de 4% da dose. A substância ativa inalterada representava cerca de 85% da radioatividade total no plasma e apenas R107504 foi um metabólito plasmático insignificante.

- **Eliminação**

Em pacientes saudáveis, uma grande fração da substância ativa é excretada inalterada (cerca de 60% da dose administrada na urina e aproximadamente 6% nas fezes). A excreção renal de prucaloprida inalterada envolve tanto a filtração passiva como a secreção ativa. A depuração plasmática média da prucaloprida é 317 mL/min e a meia-vida terminal é cerca de um dia. O estado de equilíbrio é alcançado dentro de três a quatro dias. As concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio flutuam entre valores de vale e de pico de 2,5 e 7 ng/mL, respectivamente, com a administração de 2 mg de prucaloprida uma vez ao dia. A taxa de acúmulo após a administração uma vez ao dia variou de 1,9 a 2,3. A farmacocinética da prucaloprida é proporcional à dose dentro e além da dose terapêutica (avaliada até 20 mg). A prucaloprida uma vez ao dia, administrada por via oral, exibe cinética independente do tempo durante o tratamento prolongado.

A análise de farmacocinética na população, baseada nos dados combinados de estudos Fase I, II e III, mostraram que a depuração aparente total de prucaloprida estava correlacionada com a depuração de creatinina, e não com a idade, peso corporal, sexo ou etnia.

- **Populações especiais**

- Idosos

Após a administração de 1 mg uma vez ao dia, as concentrações plasmáticas de pico e a AUC da prucaloprida em pacientes idosos foram de 26% a 28% maiores que em adultos jovens. Este efeito pode ser atribuído à função renal diminuída no idoso.

- Insuficiência hepática

A eliminação não renal contribui com cerca de 3% da eliminação total e é improvável que a insuficiência hepática afete a farmacocinética da prucaloprida em extensão clinicamente relevante.

- Insuficiência renal

Em comparação a indivíduos com função renal normal, as concentrações plasmáticas de prucaloprida após dose única de 2 mg foram, em média, 25% e 51% mais altas em indivíduos com insuficiência renal leve (Cl_{CR} 50-79 mL/min/1,73 m²) e moderada (Cl_{CR} 25-49 mL/min/1,73 m²), respectivamente. Em pacientes com insuficiência renal grave ($\text{Cl}_{\text{CR}} \leq 24$ mL/min/1,73 m²), as concentrações plasmáticas foram 2,3 vezes os níveis dos indivíduos saudáveis.

- **População pediátrica**

Após dose oral única de 0,03 mg/kg em pacientes pediátricos com idade entre 4 e 12 anos, a C_{max} da prucaloprida foi comparável à C_{max} em adultos após dose oral única de 2 mg, enquanto que a AUC não ligada foi 30-40% menor que 2 mg em adultos. A exposição não ligada foi semelhante em toda a faixa etária (4-12 anos). A meia-vida terminal média em pacientes pediátricos foi cerca de 19 horas (variou de 11,6 a 26,8 horas).

A segurança e a eficácia de prucaloprida em pacientes pediátricos foram avaliadas em um estudo duplo-cego, controlado por placebo. Os resultados de eficácia não dão suporte para o uso de **Resolor®** em pacientes pediátricos e, portanto, **Resolor®** não é recomendado nesta população de pacientes.

Dados pré-clínicos de segurança

Os dados não clínicos não revelaram risco especial para seres humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade para a reprodução e o desenvolvimento. Uma série estendida de estudos de farmacologia de segurança, com ênfase especial nos parâmetros cardiovasculares, não mostrou alterações relevantes nos parâmetros hemodinâmicos e derivados do ECG (QTc), com exceção de aumento modesto da frequência cardíaca e da pressão arterial observado em suínos anestesiados após administração intravenosa e aumento da pressão arterial em cães conscientes após administração de bolo intravenoso, a qual não foi observada em cães anestesiados ou após a administração oral em cães atingindo níveis plasmáticos semelhantes.

CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes da fórmula do produto.
- Insuficiência renal que requer diálise.
- Perfuração ou obstrução intestinal devido a alterações estruturais ou funcionais da parede do intestino, fíleo obstrutivo, condições inflamatórias graves do trato intestinal, tal como doença de Crohn, e colite ulcerativa e megacôlon/megarreto tóxico.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência renal em diálise.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A excreção renal é a principal via de eliminação da prucaloprida. A dose de 1 mg é recomendada em pacientes com insuficiência renal grave.

Pacientes com doença concomitante grave e clinicamente instável (por exemplo, doença hepática, cardiovascular ou pulmonar, transtornos neurológicos ou psiquiátricos, câncer ou AIDS e outros distúrbios endócrinos) não foram estudados. Cautela deve ser exercida ao prescrever **Resolor®** para pacientes com estas condições. Em particular, **Resolor®** deve ser usado com cuidado em pacientes com histórico de arritmias ou doença isquêmica cardiovascular. Na presença de diarreia grave, a eficácia dos contraceptivos orais pode estar reduzida e o uso de método contraceptivo adicional é recomendado para prevenir possível falha da contraceção oral.

É improvável que a insuficiência hepática afete o metabolismo da prucaloprida e a exposição no homem em extensão clinicamente relevante. Não há dados disponíveis em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave e, portanto, uma dose menor é recomendada para pacientes com insuficiência hepática grave.

O comprimido contém lactose mono-hidratada. Os pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos da prucaloprida sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. **Resolor®** foi associado com vertigem e fadiga, particularmente durante o primeiro dia de tratamento, o que pode ter efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Gravidez

A experiência com o uso de **Resolor®** durante a gestação é limitada. Casos de aborto espontâneo foram observados durante os estudos clínicos, embora na presença de outros fatores de risco; a relação com **Resolor®** é desconhecida. Estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos com relação à gravidez, desenvolvimento embriofetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.

Resolor® não é recomendado durante a gravidez. Mulheres em idade fértil devem usar contraceção efetiva durante o tratamento com **Resolor®**.

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

Lactação

A prucaloprida é excretada no leite materno. Entretanto, em doses terapêuticas de **Resolor®** não são esperados efeitos no lactente. Na ausência de dados em seres humanos, o uso de **Resolor®** durante a amamentação não é recomendado.

Fertilidade

Os estudos em animais indicam que não há efeito sobre a fertilidade masculina ou feminina.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os dados *in vitro* indicam que a prucaloprida tem potencial de interação baixo e não é esperado que as concentrações terapêuticas de prucaloprida afetem o metabolismo mediado pela CYP de medicamentos administrados concomitantemente. Embora a prucaloprida possa ser um substrato fraco para a glicoproteína P (P-gp), ela não é inibidora da P-gp em concentrações clinicamente relevantes.

O cetoconazol (200 mg duas vezes ao dia), um inibidor potente da CYP3A4 e da P-gp, aumentou a área sob a curva (AUC) da prucaloprida em aproximadamente 40%. Este efeito é muito pequeno para ser clinicamente relevante e é atribuído, provavelmente, à inibição do transporte renal mediado pela P-gp. Interações de magnitude semelhante à observada com o cetoconazol podem ocorrer também com outros inibidores potentes da P-gp, tais como verapamil, ciclosporina A e quinidina. A prucaloprida também é secretada, provavelmente, por outro ou outros transportadores renais. A inibição de todos os transportadores envolvidos na secreção ativa da prucaloprida (incluindo P-gp) pode aumentar, teoricamente, a exposição em até 75%.

Estudos em indivíduos saudáveis mostraram que não houve efeitos clinicamente relevantes da prucaloprida sobre a farmacocinética da varfarina, digoxina, álcool e paroxetina. A coadministração de prucaloprida aumentou em 40% a C_{max} e em 28% a AUC_{24h} da eritromicina. O mecanismo para esta interação não é totalmente conhecido. O efeito não é considerado clinicamente significativo.

Doses terapêuticas de probenecida, cimetidina, eritromicina e paroxetina não afetaram a farmacocinética da prucaloprida.

Resolor® deve ser usado com cautela em pacientes recebendo concomitantemente fármacos que sabidamente causam prolongamento QTc.

Devido ao mecanismo de ação, o uso de substâncias do tipo da atropina pode reduzir os efeitos da prucaloprida mediados pelo receptor 5-HT₄.

Não foram observadas interações com alimentos.

Interações com substâncias químicas

Não são necessárias precauções adicionais com relação ao uso de álcool. Não foram realizados estudos sobre interação entre **Resolor®** e nicotina.

Interações com exames laboratoriais e não laboratoriais

Não são conhecidos efeitos.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar **Resolor®** em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido 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.

Os comprimidos de **Resolor®** são circulares, biconvexos e brancos (1mg) ou cor-de-rosa (2 mg).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Resolor® é para uso oral e pode ser tomado com ou sem alimentos e a qualquer hora do dia.

Posologia

Adultos: 2 mg uma vez ao dia

Idosos (>65 anos): iniciar o tratamento com 1 mg uma vez ao dia; se necessário, a dose pode ser aumentada para 2 mg uma vez ao dia.

Crianças e adolescentes: **Resolor**[®] não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos até que dados adicionais estejam disponíveis.

Pacientes com insuficiência renal

A dose para pacientes com insuficiência renal grave [TFG (Taxa de filtração glomerular) < 30 mL/min/1,73m²] é 1 mg uma vez ao dia. Não é necessário ajustar a dose para pacientes com insuficiência renal leve a moderada.

Pacientes com insuficiência hepática

A dose para pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh classe C) é 1 mg uma vez ao dia. Não é necessário ajustar a dose para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada.

Devido ao modo de ação específico da prucaloprida (estimulação da motilidade propulsiva), a administração de dose acima da dose recomendada de 2 mg não aumenta a eficácia.

Se o tratamento com **Resolor**[®] uma vez ao dia não for eficaz após 4 semanas, o paciente deve ser re-examinado e o benefício de continuar o tratamento reavaliado.

A eficácia da prucaloprida foi estabelecida em estudos duplo-cegos, controlados com placebo, por até 3 meses. No caso de tratamento prolongado, o benefício deve ser reavaliado em intervalos regulares.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

REAÇÕES ADVERSAS

No programa de desenvolvimento clínico original envolvendo 14 estudos clínicos duplo-cegos controlados, **Resolor**[®] foi administrado por via oral a aproximadamente 2700 pacientes com constipação crônica. Quase 1000 destes pacientes receberam **Resolor**[®] na dose recomendada de 2 mg por dia, enquanto cerca de 1300 pacientes foram tratados com 4 mg de **Resolor**[®] diariamente. A exposição total no plano de desenvolvimento clínico excedeu 2600 pacientes-anos. As reações adversas, associadas ao tratamento com **Resolor**[®], relatadas com maior frequência são cefaleia e sintomas gastrintestinais (dor abdominal, náusea e diarreia), ocorrendo em aproximadamente 20% dos pacientes cada uma. As reações adversas ocorrem predominantemente no início do tratamento e, em geral, desaparecem dentro de poucos dias com a continuação do tratamento. Outras reações adversas foram relatadas ocasionalmente. A maioria dos eventos adversos foi de intensidade leve a moderada.

As reações adversas a seguir foram relatadas em estudos clínicos controlados na dose recomendada de 2 mg. As frequências são calculadas com base em dados de estudos clínicos controlados.

Reação muito comum (≥ 1/10):

Distúrbios do sistema nervoso: cefaleia.

Distúrbios gastrintestinais: náusea, diarreia, dor abdominal.

Reação comum (≥ 1/100 e < 1/10):

Distúrbios do sistema nervoso: tontura.

Distúrbios gastrintestinais: vômito, dispepsia, hemorragia retal, flatulência, ruídos intestinais anormais.

Distúrbios renais e urinários: polaciúria.

Distúrbios gerais e condições do local de administração: fadiga.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100):

Distúrbios metabólicos e nutricionais: anorexia.

Distúrbios do sistema nervoso: tremores.

Distúrbios cardíacos: palpitações.

Distúrbios gerais e condições do local de administração: febre, mal-estar.

Após o primeiro dia de tratamento, as reações adversas mais comuns foram relatadas em frequências semelhantes (incidência menor que 1% diferente entre a prucaloprida e o placebo) durante o tratamento com **Resolor®** e com placebo, com exceção de náusea e diarreia que ainda ocorreram com maior frequência durante o tratamento com **Resolor®**, mas menos pronunciadas (diferença na incidência entre a prucaloprida e o placebo entre 1% e 3%).

Palpitação foi relatada em 0,7% dos pacientes tratados com placebo, 1,0% dos tratados com 1 mg de **Resolor®**, 0,7% dos tratados com 2 mg de **Resolor®** e 1,9% dos tratados com 4 mg de **Resolor®**. A maioria dos pacientes continuou a usar **Resolor®**. Como para qualquer sintoma novo, os pacientes devem discutir com o médico o aparecimento de palpitações.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo 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

Em um estudo em pacientes saudáveis, o tratamento com **Resolor®** foi bem tolerado quando administrado em esquema de titulação de dose crescente de até 20 mg uma vez ao dia (10 vezes a dose terapêutica recomendada). Uma dose excessiva pode resultar em exacerbação dos efeitos farmacodinâmicos conhecidos do medicamento e incluir cefaleia, náusea e diarreia. Não há tratamento específico para a superdose de **Resolor®**. Em caso de ocorrência de ingestão excessiva de **Resolor®**, o paciente deve ser tratado sintomaticamente e medidas de suporte devem ser instituídas. A perda excessiva de líquidos por diarreia ou vômito pode exigir correção do desequilíbrio eletrolítico.

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

DIZERES LEGAIS

MS - 1.1236.3404

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira – CRF/SP nº 12.304



Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207 - São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Janssen-Cilag S.p.A

Borgo San Michele – Latina, Itália

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154,

São José dos Campos – SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

® Marca Registrada

SAC 0800 7011851

www.janssen.com.br

Venda sob prescrição médica



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 do expediente	Assunto	Nº do expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/04/2014	-	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2014	- “Resultados de Eficácia”; - “Características Farmacológicas”; - “Interações Medicamentosas”	VPS	Embalagem com 14 comprimidos revestidos de 1 mg e embalagens com 14 e 28 comprimidos revestidos de 2 mg .