

PROLIFT®

Laboratórios Pfizer Ltda

Comprimidos

4 mg



Prolift®
mesilato de reboxetina

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Prolift®

Nome genérico: mesilato de reboxetina

APRESENTAÇÕES

Prolift® 4mg em embalagem contendo 20 comprimidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de Prolift® contém mesilato de reboxetina equivalente a 4 mg de reboxetina.

Excipientes: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico diidratado, crospovidona, dióxido de silício e estearato de magnésio.



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Prolift® (mesilato de reboxetina) é indicado para o tratamento agudo do transtorno depressivo grave ou muito grave e para a manutenção da melhora clínica em pacientes responsivos ao tratamento inicial.

A remissão da fase aguda da doença depressiva está associada à melhora da qualidade de vida do paciente, em termos de adaptação social. O efeito clínico é observado, geralmente, após 14 dias do início do tratamento.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Prolift® é um inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina que apresenta eficácia comparável aos outros agentes antidepressivos no tratamento do transtorno depressivo (Versiani et al, 1999).

Prolift® assim como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina apresenta menos efeitos colaterais e maior segurança quando comparado aos antidepressivos tricíclicos (Scates et al, 2000).

Referências Bibliográficas

- Versiani M, Mehilane L, Gaszner P, Arnaud-Castiglioni R. Reboxetine, a unique selective NRI, prevents relapse and recurrence in long-term treatment of major depressive disorder. J Clin Psychiatry. 1999 Jun;60(6):400-6.
- Scates AC, Doraiswamy PM. Reboxetine: a selective norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of depression. Ann Pharmacother. 2000 Nov;34(11):1302-12

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A reboxetina é um inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina (ISRN), que inibe fracamente a serotonina, diminui a atividade da dopamina e não tem afinidade significativa por receptores adrenérgicos, histaminérgicos ou colinérgicos. Através da inibição da recaptação da noradrenalina, a reboxetina causa um aumento agudo das concentrações sinápticas de noradrenalina, seguido de uma regulação baixa e dessensibilização de receptores β - e α_2 - juntamente com um aumento na sensibilidade dos receptores α_1 pós-sinápticos. É através desta modificação do sistema noradrenérgico que se acredita que reboxetina exerça sua atividade antidepressiva.

Foi conduzida uma meta-análise que avaliou reboxetina *versus* placebo em estudos controlados ativos incluindo mais de 5000 pacientes. A taxa de resposta foi definida como uma redução de pelo menos 50% com base na escala de Hamilton para taxa de depressão total, em relação à última visita médica. Comparado ao placebo, uma resposta com significância estatística maior foi observada com reboxetina (51,2% vs 43,6%).

A taxa de resposta da reboxetina não foi maior que de outros antidepressivos (imipramina, fluoxetina, paroxetina, citalopram, dotiepin e venlafaxina), embora a diferença não tenha sido estatisticamente significante (59,7% vs 62,3%).

A eficácia e segurança da reboxetina no tratamento de depressão maior foram demonstradas nesses estudos, nos quais a maioria dos pacientes envolvidos foi diagnosticada com níveis de depressão grave ou muito grave.

Propriedades Farmacocinéticas

A reboxetina é bem absorvida no trato gastrointestinal com pico dos níveis plasmáticos após 2 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é aproximadamente 97% (92% em pacientes idosos). Dados indicam que a biodisponibilidade absoluta é de, no mínimo, 90%. Estudos *in vitro* indicam que a reboxetina é metabolizada por CYP3A4; a principal via metabólica identificada é a desalquilação, hidroxilação, e oxidação seguida de conjugação com glicuronídeo ou sulfato. A excreção ocorre principalmente através da urina (78%) sendo que 10% na forma de droga inalterada. A meia-vida de eliminação é de 13 horas. Observaram-se condições de estado de equilíbrio (*steady-state*) num prazo de 5 dias. Dados de estudos com animais indicam que a reboxetina atravessa a placenta e é distribuída no leite materno.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Estudos de segurança pré-clínicos da reboxetina indicam ampla margem de segurança em humanos, bem como ausência de potencial teratogênico, genotóxico ou carcinogênico.

A reboxetina não induz mutações genéticas em células bacterianas ou de mamíferos *in vitro* mas induz aberrações cromossômicas em linfócitos humanos *in vitro*. A reboxetina não causa dano ao DNA em leveduras ou hepatócitos de ratos *in vitro*. A reboxetina não causou dano cromossômico em testes *in vivo* com micronúcleos de camundongos e não aumentou a incidência de tumores em testes de carcinogenicidade em camundongos ou ratos.



A hemossiderose foi relatada apenas em estudos de toxicidade em ratos.

Estudos em animais não demonstraram quaisquer efeitos teratogênicos ou quaisquer efeitos dos compostos no desempenho reprodutivo global. Em estudos de fertilidade em ratos, a reboxetina não alterou o comportamento de acasalamento, a fertilidade ou o desempenho reprodutivo geral em doses orais de até 90 mg/kg/dia. Dosagens que produzem concentrações plasmáticas dentro da faixa terapêutica para humanos induziram dano ao crescimento, desenvolvimento e mudanças comportamentais de longa duração na prole de ratos. Em ratos a reboxetina é excretada no leite.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Prolift® é contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade à reboxetina ou a qualquer outro componente da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Devido ao relato de alguns raros casos de convulsões durante os estudos clínicos realizados, o uso de Prolift® deve ser acompanhado de estrita monitoração no caso de pacientes com antecedentes de distúrbios convulsivos; a administração do medicamento deve ser descontinuada se o paciente apresentar convulsões.

Deve-se evitar o uso concomitante de inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) e reboxetina, até que estejam disponíveis dados adicionais (vide item 6 - Interações Medicamentosas).

Da mesma forma que todos os antidepressivos, ocorreram alternâncias de mania/hipomania durante os estudos clínicos. Recomenda-se, portanto, a supervisão rigorosa de pacientes bipolares.

Deve-se supervisionar rigorosamente pacientes com retenção urinária e glaucoma.

Acima da dose máxima recomendada, observou-se hipotensão ortostática com maior frequência. Deve-se ter cuidado especial ao administrar Prolift® concomitantemente a outros medicamentos de conhecida ação hipotensora.

Foi reportada midríase em associação com Prolift®, portanto, recomenda-se precaução na prescrição deste medicamento para pacientes com pressão intraocular aumentada ou aqueles com risco de glaucoma de ângulo estreito agudo.

Prolift® deve ser prescrito apenas por médicos com experiência no tratamento de depressão.

Uso em crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade

Prolift® não deve ser usado para o tratamento de pacientes menores de 18 anos de idade. Comportamentos relacionados ao suicídio (tentativa de suicídio e pensamentos suicidas) e hostilidades (predominantemente agressão, comportamento hostil e raiva) foram mais observados em estudos clínicos entre crianças e adolescentes tratados com antidepressivos comparados aos que foram tratados com placebo. Se, baseado nas necessidades clínicas for decidido pelo tratamento, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado com relação ao aparecimento de sintomas ou comportamento suicida. Além disso, faltam dados de segurança em longo prazo, a respeito do crescimento, maturidade e desenvolvimento cognitivo e comportamental de crianças e adolescentes que utilizam antidepressivos.

Uso em adultos jovens (18-25 anos de idade)

Uma análise adicional de um conjunto de dados sobre antidepressivos comumente disponíveis mostrou um aumento no risco de pensamento e comportamento suicidas quando comparado com o placebo em adultos jovens, em estudos de curta duração, de depressão maior e outros distúrbios psiquiátricos. Em geral, os dados são insuficientes para quantificar um aumento no risco de pensamento e comportamento suicida associado ao tratamento com Prolift®. Todavia, nos casos em que a terapia com Prolift® for adotada em adultos jovens deve-se levar em conta o risco potencial e a necessidade clínica do paciente.

Uso em pacientes idosos

Dados científicos sobre o uso em maiores de 65 anos de idade são limitados e os riscos associados ao uso nesta população devem ser ponderados pelo médico em relação ao benefício de sua indicação.

Observou-se aumento da concentração plasmática e da meia-vida de Prolift® em pacientes idosos e em pacientes com insuficiência renal ou com insuficiência hepática moderada a grave. Relatos de frequência de reações adversas e recomendações específicas quanto à posologia de pacientes idosos estão descritos, respectivamente, nos itens 9 - Reações Adversas e item 8 - Posologia.

Suicídio/Pensamentos Suicidas ou piora do quadro clínico

A depressão é associada a um aumento no risco de pensamentos ou comportamentos suicidas, auto injúria e suicídio consumado. Este risco persiste, pelo menos, até que uma remissão significativa da doença seja observada. Como a melhora pode não ocorrer durante as primeiras semanas ou mais de tratamento, assim como,



uma redução importante das manifestações ou comportamento suicida, recomenda-se que os pacientes sejam monitorados rigorosamente até que a melhora seja notada.

Uma supervisão rigorosa dos pacientes, em particular daqueles com alto risco, deve ser feita especialmente no início do tratamento, bem como nas mudanças de dose. Os pacientes (e cuidadores) devem ser alertados com relação à necessidade de monitorar qualquer piora clínica, comportamento ou pensamento suicida e mudanças incomuns no comportamento. Deve-se procurar aconselhamento médico imediatamente caso estes sintomas apareçam.

Uso durante a Gravidez

Não foram realizados estudos adequados e bem-controlados em mulheres grávidas. Entretanto, dados de segurança pós-comercialização de uma quantidade bem limitada de casos de exposição durante a gravidez, indicam que não ocorreu evento adverso à reboxetina durante gravidez ou à saúde do feto ou recém-nascido. Estudos em animais em geral, não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos com relação à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal ou parto. Foram notadas diminuições nas capacidades de crescimento e desenvolvimento em ratos neonatos (vide item 3 – Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-Clínica).

Prolift® apenas deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício esperado justificar o risco potencial para o feto.

Prolift® é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Uso durante a Lactação

Prolift® é excretado no leite materno. O nível esperado de substância ativa excretada no leite materno é baixo, entretanto não há informações suficientes para excluir o risco ao lactente. O uso de Prolift® durante a amamentação pode ser considerado se o benefício potencial para a mãe superar os possíveis riscos para a criança.

Fertilidade

Não há dados de ensaios clínicos sobre a fertilidade. No entanto, em estudos com animais não foi observado nenhum efeito sobre os parâmetros de fertilidade (vide item 3 – Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-Clínica).

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

O paciente só poderá executar estas atividades caso se saiba que o medicamento não afete as suas habilidades.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos *in vitro* e *in vivo* mostraram que o Prolift® não é metabolizado pelo citocromo P450 2D6. Portanto, não são necessárias precauções especiais no caso de pacientes que apresentem deficiência desta enzima. Da mesma forma, é improvável que inibidores dessa enzima, como a fluoxetina e a paroxetina, afetem a farmacocinética do Prolift®.

Estudos *in vitro* mostraram que a reboxetina não inibe a atividade das seguintes isoenzimas do citocromo P450 (CYP): CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2E1. Em concentrações altas, a reboxetina inibe a CYP2D6, mas não se conhece o significado clínico dessa observação. Estudos *in vitro* indicam que a reboxetina é um inibidor muito fraco de CYP3A4.

Estudos *in vitro* indicam que a reboxetina é metabolizada, principalmente, por CYP3A4. A reboxetina não é metabolizada por CYP2D6. Portanto, espera-se que compostos que diminuam a atividade do CYP3A4 aumentem as concentrações plasmáticas de reboxetina. Em um estudo com voluntários saudáveis, demonstrou-se que o cetoconazol, um inibidor potente da CYP3A4, aumentou as concentrações plasmáticas dos enantiômeros de reboxetina em aproximadamente 50%.

Baixos níveis séricos de reboxetina foram relatados com a administração concomitante de indutores da CYP3A4 tais como fenobarbital e carbamazepina.

Não se observou interação farmacocinética recíproca significativa entre reboxetina e lorazepam.

Em um estudo *in vivo* de múltiplas doses realizado em voluntários saudáveis, não foi observada interação clinicamente significativa entre a fluoxetina e reboxetina. Em voluntários saudáveis, a reboxetina não parece potencializar o efeito do álcool sobre as funções cognitivas.

O uso concomitante de reboxetina com outros antidepressivos (tricíclicos, IMAOs, incluindo linezolida – um antibiótico que é um IMAO não seletivo reversível – e azul de metileno, inibidores seletivos da recaptação da serotonina [ISRSs] e lítio) não foi avaliado durante os estudos clínicos.

A extensão da absorção da reboxetina não é influenciada significativamente pela ingestão concomitante de alimentos.



7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Prolift® deve ser conservado em temperatura ambiente (abaixo de 25°C), protegido da luz e umidade e pode ser utilizado por 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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: comprimido branco, redondo, biconvexo, com cerca de 8 mm de diâmetro, com um sulco em um dos lados. Do lado esquerdo do sulco tem gravado a letra “P” e do lado direito do sulco tem gravado a letra “U”. O lado oposto ao sulco é gravado com “7671”.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Prolift® deve ser administrado por via oral.

Os efeitos clínicos do tratamento iniciam-se, geralmente, após 14 dias do início do tratamento.

Uso em Adultos

A dose terapêutica recomendada é de 4 mg, 2 vezes ao dia (8 mg/dia), por via oral. Após 3 semanas, pode-se aumentar essa dose para 10 mg/dia, caso a resposta clínica seja incompleta.

Uso em Idosos (acima de 65 anos)

A dose terapêutica recomendada é de 2 mg, duas vezes ao dia (4 mg/dia), por via oral. Após 3 semanas, pode-se aumentar essa dose para 6 mg/dia, caso a resposta clínica seja incompleta.

Uso em Crianças

Não há dados disponíveis sobre o uso de Prolift® em crianças (vide item 5 - Advertências e Precauções).

Prolift® não deve ser usado em pacientes menores de 18 anos de idade.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal ou Hepática

A dose inicial em pacientes com insuficiência renal ou insuficiência hepática moderada a grave deve ser de 2 mg duas vezes ao dia e pode ser aumentada de acordo com a tolerabilidade do paciente.

Dose Omitida

Caso o paciente se esqueça de utilizar Prolift® no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve utilizar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas observadas nos pacientes tratados com Prolift® são de intensidade leve a moderada, aparecem no início do tratamento e tendem a diminuir com o passar do tempo.

Nos estudos controlados com placebo, de duração igual ou menor a 8 semanas, foram relatados eventos adversos em cerca de 70% dos pacientes tratados com Prolift® e em aproximadamente 60% dos pacientes tratados com placebo. Os índices de descontinuação do tratamento devido a efeitos adversos foram de aproximadamente 9% e 5% para pacientes tratados com reboxetina e placebo, respectivamente.

Tabela 1. Resumo das Reações Adversas do tratamento-emergente em pacientes tratados com reboxetina em estudos clínicos placebo controlados ≤ 8 semanas de duração

Classificação por órgãos de acordo com o sistema MedDRA	Frequência	Reações adversas
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Comum	Diminuição do apetite
Distúrbios psiquiátricos	Muito comum	Insônia
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Acatisia, e disgeusia
	Muito comum	Tontura
Distúrbios oculares	Comum	Distúrbio de acomodação visual
Distúrbios de ouvido e labirinto	Incomum	Vertigem
Distúrbios cardíacos	Comum	Palpitações, taquicardia
Distúrbios vasculares	Comum	Hipotensão, vasodilatação
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	Constipação, boca seca



Distúrbios do tecido subcutâneo e da pele	Muito comum	Hiperidrose
Distúrbios urinário e renal	Comum	Disúria, retenção urinária
Distúrbios da mama e sistema reprodutivo	Comum	Ejaculação, disfunção erétil
Distúrbios gerais e condições do local da administração	Comum	Calafrios

Em termos de incidência de evento adverso, a diferença mais importante entre os sexos foi relacionada à frequência de dificuldades na micção e retenção urinária, que ocorreram com maior frequência em pacientes do sexo masculino. A frequência global (aproximadamente 1%) de reações adversas graves em pacientes adultos tratados com reboxetina não foi diferente daquela observada na população tratada com placebo.

A única modificação observada nos sinais vitais foi um aumento na frequência cardíaca ortostática. Além da taquicardia, não foram relatadas alterações consistentes nos traçados de ECG durante o tratamento de pacientes adultos com Prolift®. Na população idosa, observaram-se distúrbios do ritmo cardíaco (principalmente taquicardia) e de condução, evidentes ao ECG, em aproximadamente 15% dos casos. Nos estudos com duração superior a 8 semanas, reações adversas emergentes foram relatadas em aproximadamente 30% dos pacientes tratados com Prolift® e em aproximadamente 25% dos pacientes tratados com placebo. O perfil de eventos adversos nos estudos de mais de 8 semanas foi consistente com os dos estudos de 8 semanas ou menos de duração. Esses eventos adversos foram associados com índices de descontinuação de 4% e 1%, respectivamente. O único evento observado mais frequentemente em pacientes tratados com Prolift®-foi constipação. Eventos adversos seguidos da descontinuação ocorreram em aproximadamente 5% dos pacientes tratados com reboxetina e aproximadamente 4% dos pacientes tratados com placebo.

Experiência Pós-Comercialização:

A tabela 2 apresenta as reações no período de pós-comercialização que foram relatadas com a reboxetina.

Tabela 2. Farmacovigilância pós-comercialização

Classificação por órgãos de acordo com o sistema medDRA	Frequência	Reações adversas
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Não conhecida	Hiponatremia
Distúrbios psiquiátricos	Comum Não conhecida	Agitação, ansiedade Alucinação
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Parestesia
Distúrbios oculares	Incomum	Midríase
Distúrbios vasculares	Comum Não conhecida	Hipertensão Extremidades frias, fenômeno de Raynaud
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum Comum	Náusea Vômito
Distúrbios da mama e sistema reprodutivo	Não conhecida	Dor testicular
Distúrbios gerais e condições do local da administração	Não conhecida	Irritabilidade

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.



10. SUPERDOSE

Em alguns casos foram administradas doses maiores que as recomendadas (12 a 20 mg/dia) por um período que variou de alguns dias a algumas semanas durante os estudos clínicos. Os eventos adversos relatados incluíram hipotensão ortostática, ansiedade e hipertensão.

Foram relatados dois casos de autointoxicação com doses de até 52 mg de Prolift® por paciente. Não se observaram eventos adversos importantes. No caso de doses tóxicas recomenda-se monitoração da função cardíaca e dos sinais vitais.

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



III – DIZERES LEGAIS

MS - 1.0216.0189

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

Registrado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555

CEP 07112-070 – Guarulhos – SP

CNPJ nº 46.070.868/0001-69

Fabricado e Embalado por:

Pfizer Italia S.r.L.

Ascoli Piceno - Itália

Importado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, Km 32,5

CEP 06696-000 – Itapevi – SP

CNPJ nº 46.070.868/0036-99

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

PROCOM_07





HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N°. do expediente	Assunto	Data do expediente	N°. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
04/12/2014		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/12/2014		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?• COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?• CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES• INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS• POSOLOGIA E MODO DE USAR• REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	4 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 20
11/09/2014	0752940146	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/09/2014	0752940146	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">• I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO• Apresentações• DIZERES LEGAIS	VP e VPS	4 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 20
06/11/2013	0936122/13-7	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/11/2013	0936122/13-7	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">• II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE: 6 - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?• III - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE: 2 – RESULTADO DE EFICÁCIA	VP e VPS	4 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 20



							8 – POSOLOGIA 9 – REAÇÕES ADVERSAS		
02/07/2013	0529768/13-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02-Jul-2013	02/07/2013	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE: 1 – PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2 - COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4 - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6 - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8 - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE: 1 – INDICAÇÕES 5 – ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8 - POSOLOGIA 	VP e VPS	4 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 20
21/05/2013	0403527/13-5	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/05/2013	0403527/13-5	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE: 4 - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8 - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE: 3 - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 6 – INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9 – REAÇÕES ADVERSAS 	VP e VPS	4 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 20



11/04/2013	0277149/13-7	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	11/04/2013	0277149/13-7	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12		Versão inicial	VP e VPS	4 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 20
------------	--------------	---	------------	--------------	---	--	----------------	----------	------------------------------------