



**Splendil®**  
**felodipino**

**AstraZeneca do Brasil Ltda.**

**Comprimidos de liberação prolongada**

**2,5 mg, 5 mg e 10 mg**

**SPLENDIL®**  
**felodipino**

**I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**SPLENDIL®**

felodipino

**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos de liberação prolongada de 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg em embalagens com 20 comprimidos.

**VIA ORAL**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de liberação prolongada de **SPLENDIL** 2,5 mg contém 2,5 mg de felodipino.

Cada comprimido de liberação prolongada de **SPLENDIL** 5 mg contém 5 mg de felodipino.

Cada comprimido de liberação prolongada de **SPLENDIL** 10 mg contém 10 mg de felodipino.

Excipientes: óleo de rícino hidrogenado polioxil, galato de propila, hipromelose, silicato de alumínio e sódio, celulose microcristalina, lactose anidra, estearil fumarato de sódio, macrogol, dióxido de titânio, óxido férreo amarelo\*, óxido de ferro marrom-avermelhado\*\*, cera de carnaúba e hiprolose.

\*Presente na composição de **SPLENDIL** 2,5 mg e 10 mg.

\*\* Presente na composição de **SPLENDIL** 5 mg e 10 mg.

## II) INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Hipertensão arterial.

Angina do peito estável.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Hipertensão arterial

A eficácia de **SPLENDIL** no tratamento da hipertensão arterial foi comprovada em um estudo importante de grande porte. O estudo HOT (Hypertension Optimal Treatment) avaliou 18.790 pacientes por um período de 4,9 anos. O objetivo do estudo foi avaliar a associação entre eventos cardiovasculares e a redução da pressão arterial. O estudo mostrou que a redução intensa da hipertensão nos pacientes que iniciaram a terapia com o felodipino levou a uma redução de eventos cardiovasculares e da mortalidade cardiovascular (Hansson, L et al. Lancet. 1998; 351: 1755-1762).

#### Angina do peito estável

Os antagonistas do canal de cálcio são vasodilatadores potentes e aliviam o espasmo coronariano. Essas substâncias também reduzem a necessidade de oxigênio do miocárdio, atuando na frequência cardíaca, pressão arterial e contratilidade do miocárdio. Um estudo mostrou que a adição do felodipino ao tratamento com betabloqueador em pacientes portadores de angina estável levou à melhora da capacidade de exercício dos pacientes (Theroux P. Goldman & Bennett (eds.) 2000: 296-304; Ronnevick PK et al. Eur Heart J. 1995 Nov;16(11): 1535-41).

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

O felodipino é um antagonista de cálcio seletivo para musculatura lisa vascular, o qual diminui a pressão arterial pela redução da resistência vascular sistêmica. Devido ao seu alto grau de seletividade pela musculatura lisa arteriolar, o felodipino não tem efeito direto na contratilidade ou na condução cardíaca nas doses terapêuticas. Devido à ausência de efeito na musculatura lisa venosa ou no controle vasomotor adrenérgico, o felodipino não está associado com hipotensão ortostática.

O felodipino possui um efeito natriurético/diurético discreto, não ocorrendo retenção de líquidos.

O felodipino é eficaz em todos os graus de hipertensão. Pode ser usado como monoterapia ou em combinação com outros anti-hipertensivos como, por exemplo, betabloqueadores, diuréticos ou inibidores da enzima conversora de angiotensina, para alcançar um maior efeito anti-hipertensivo. O felodipino reduz tanto a pressão arterial sistólica quanto a diastólica e pode ser usado em hipertensão sistólica isolada.

O felodipino mantém sua ação anti-hipertensiva durante terapia concomitante com medicamentos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs).

O felodipino possui efeitos antianginoso e anti-isquêmico devido à melhora do equilíbrio entre o suprimento e a demanda de oxigênio para o miocárdio. A resistência vascular coronariana diminui e o fluxo sanguíneo coronariano, bem como o suprimento de oxigênio para o miocárdio são aumentados pelo felodipino devido à dilatação de artérias e arteríolas epicárdicas. O felodipino impede eficazmente o vasoespasmo coronariano. A redução da pressão arterial sistêmica leva à diminuição da pós-carga do ventrículo esquerdo e da demanda de oxigênio para o miocárdio.

O felodipino melhora a tolerabilidade ao exercício e reduz os ataques anginosos em pacientes com angina do peito estável induzida por esforço. Em pacientes com angina vasoespástica, o felodipino reduz tanto a isquemia miocárdica sintomática como a assintomática. O felodipino pode ser utilizado como monoterapia ou em associação com betabloqueadores em pacientes com angina do peito estável.

O felodipino é eficaz e bem tolerado em pacientes adultos, independentemente da idade e da raça, sendo também bem tolerado na presença de doenças concomitantes como: insuficiência cardíaca congestiva, asma e outras doenças pulmonares obstrutivas, função renal alterada, diabetes mellitus, gota, hiperlipidemia, doença de Raynaud e em pacientes que sofreram transplante renal. O felodipino não exerce efeito sobre a glicemia e sobre o perfil lipídico.

#### **Sítio e mecanismo de ação:**

A característica farmacodinâmica predominante do felodipino é sua pronunciada seletividade vascular versus a miocárdica. Músculos lisos miogenicamente ativos em vasos de resistência arterial são particularmente sensíveis ao felodipino. O felodipino inibe a atividade elétrica e contrátil das células da musculatura lisa vascular por meio de um efeito nos canais de cálcio das membranas celulares.

#### **Efeito hemodinâmico:**

O efeito hemodinâmico primário do felodipino é uma redução da resistência vascular periférica total, que conduz a uma diminuição na pressão arterial. Estes efeitos são dose-dependentes. Geralmente uma redução na pressão arterial é evidente 2 horas após a primeira dose oral e prolonga-se por pelo menos 24 horas, e a relação vale/pico é geralmente bem superior a 50%.

As concentrações plasmáticas do felodipino são positivamente correlacionadas à redução da resistência periférica total e da pressão sanguínea.

#### **Efeitos cardíacos:**

O felodipino, nas doses terapêuticas, não tem efeito na contratilidade cardíaca ou na condução atrioventricular ou refratariedade. Em pacientes com insuficiência cardíaca, o felodipino afeta favoravelmente a função ventricular esquerda, como verificado pela fração de ejeção ou volume de pulsação e não causa ativação neuro-hormonal. Entretanto, o felodipino não parece afetar a sobrevida. Em pacientes com hipertensão ou angina do peito **SPLENDIL** também pode ser usado em caso de função do ventrículo esquerdo deteriorada.

O tratamento anti-hipertensivo com o felodipino está associado a uma regressão significativa da hipertrofia ventricular esquerda pré-existente.

**Efeitos renais:**

O felodipino possui um efeito natriurético e diurético devido à redução da reabsorção tubular do sódio filtrado. Esta característica neutraliza a retenção de sal e água observada com outros vasodilatadores. O felodipino não afeta a excreção diária de potássio. A resistência vascular renal é reduzida pelo felodipino. A taxa de filtração glomerular normal não é alterada. Em pacientes com insuficiência renal, a taxa de filtração glomerular pode aumentar. O felodipino não influencia a excreção urinária da albumina.

Em pacientes que sofreram transplante renal tratados com ciclosporina, o felodipino reduz a pressão arterial e melhora o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular. O felodipino pode também melhorar a função renal dos recém-transplantados.

**Dados de mortalidade/morbidade:**

No estudo HOT (Hypertension Optimal Treatment) foi avaliado o efeito em eventos cardiovasculares maiores (isto é, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular), comparando-se níveis alvo de pressão arterial diastólica ( $\leq 90$  mmHg,  $\leq 85$  mmHg e  $\leq 80$  mmHg) com a pressão arterial obtida, usando-se felodipino como terapia basal.

Um total de 18.790 pacientes hipertensos (PAD 110-115 mmHg) com idades entre 50 e 80 anos foram acompanhados por um período médio de 3,8 anos (variação de 3,3-4,9). O felodipino foi administrado como monoterapia ou em associação com um betabloqueador e/ou um inibidor da ECA e/ou um diurético. O estudo mostrou benefícios da redução da PAS e da PAD para 139 e 83 mmHg, respectivamente. Cinco a dez eventos cardiovasculares maiores podem ser prevenidos a cada 1.000 pacientes tratados por um ano, quando a PAD basal foi reduzida de 105 mmHg para 83 mmHg. Isto implica em uma redução de risco de 30%. A redução ativa da pressão arterial foi particularmente benéfica no subgrupo de pacientes com diabetes mellitus.

De acordo com o estudo STOP-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2), realizado em 6.614 pacientes, com idades entre 70 e 84 anos, antagonistas de cálcio diidropiridínicos (felodipino e isradipino) mostraram o mesmo efeito preventivo da mortalidade e morbidade cardiovascular como de outras classes de fármacos anti-hipertensivos usados comumente – inibidores da ECA, betabloqueadores e diuréticos.

## **Propriedades Farmacocinéticas**

### **Absorção e distribuição:**

O felodipino é administrado em comprimidos de liberação prolongada, sendo completamente absorvido no trato gastrointestinal. A disponibilidade sistêmica do felodipino é de aproximadamente 15% e é independente da dose na faixa de doses terapêuticas. A taxa de ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 99%, ligando-se predominantemente à fração de albumina.

Os comprimidos de liberação prolongada produzem uma fase de absorção prolongada do felodipino, o que resulta em concentrações plasmáticas dentro da faixa terapêutica por 24 horas. As concentrações plasmáticas são diretamente proporcionais à dose dentro da faixa de doses terapêuticas de 2,5-10 mg.

O volume de distribuição do felodipino é de aproximadamente 10 L/kg.

### **Metabolismo e eliminação:**

O felodipino é extensivamente metabolizado no fígado pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4), sendo que todos os metabólitos identificados são inativos. O felodipino é um fármaco de alta depuração, com uma depuração sanguínea média de 1.200 mL/min. Não há acúmulo significativo durante tratamento a longo prazo.

A meia-vida de eliminação do felodipino é de 11 a 16 horas.

Pacientes idosos e pacientes com função hepática reduzida têm, em média, concentrações plasmáticas de felodipino maiores do que pacientes jovens. A farmacocinética do felodipino não é alterada em pacientes com insuficiência renal, incluindo aqueles tratados com hemodiálise.

Cerca de 70% da dose administrada é excretada como metabólitos na urina; a fração restante é excretada nas fezes. Menos de 0,5% da dose é recuperada inalterada na urina.

### **Dados de segurança pré-clínica**

#### **Toxicidade reprodutiva:**

Em um estudo sobre fertilidade e desempenho reprodutivo geral em ratos tratados com felodipino, foi observado um prolongamento do parto, resultando em trabalho de parto difícil, aumento das mortes fetais e das mortes pós-natais precoces, nos grupos tratados com doses médias e altas. Estes achados foram atribuídos ao efeito inibitório do felodipino, administrado em altas doses, na contractilidade uterina. Não foram observados distúrbios da fertilidade quando doses dentro da faixa terapêutica foram dadas a ratos.

Estudos de reprodução em coelhos demonstraram um aumento reversível das glândulas mamárias nas mães e anormalidades digitais nos fetos (esses efeitos foram dose-dependentes). As anomalias nos fetos foram induzidas quando o felodipino foi administrado durante os primeiros períodos do desenvolvimento fetal (antes do 15º dia de gestação).

A dose letal média da administração oral do felodipino foi de 250 mg/kg em camundongos e de 2.300 mg/kg em ratos.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**SPLENDIL** é contraindicado nas seguintes situações:

- Hipersensibilidade ao felodipino ou aos outros componentes da fórmula.

- Gravidez.
- Insuficiência cardíaca descompensada.
- Infarto agudo do miocárdio.
- Angina do peito instável.
- Obstrução hemodinamicamente significativa da válvula cardíaca.
- Obstrução dinâmica do fluxo de saída

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O felodipino, assim como outros vasodilatadores, pode provocar hipotensão. Em indivíduos suscetíveis pode resultar em isquemia miocárdica.

Foram relatados casos de hipertrofia gengival discreta em pacientes com gengivites ou periodontites acentuadas. Este efeito pode ser prevenido ou revertido por uma cuidadosa higiene bucal.

O felodipino, assim como outros antagonistas do cálcio, pode raramente precipitar síncope. Pode, ainda, induzir à taquicardia reflexa, a qual pode precipitar angina do peito em pacientes suscetíveis.

**Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:** é improvável que **SPLENDIL** afete a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

**Categoria de risco na gravidez: C**

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

O felodipino é detectado no leite materno. Porém, quando utilizado em doses terapêuticas pela mãe lactente, é improvável que afete a criança.

Não existem dados disponíveis sobre a influência na fertilidade de homens e mulheres.

**Este medicamento contém lactose (28,00 mg/comprimido), portanto, deve ser usado com cautela em pacientes com intolerância a lactose. Não deve ser utilizado por pacientes com intolerância hereditária a galactose ou pacientes com má-absorção de glicose-galactose.**

**A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O felodipino é metabolizado no fígado pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4). A administração concomitante de substâncias que interferem no sistema enzimático do citocromo CYP3A4, pode afetar a concentração plasmática do felodipino.

### **Interações que aumentam a concentração plasmática de felodipino**

Os inibidores enzimáticos do sistema enzimático do citocromo P450 3A4 mostraram provocar um aumento nos níveis plasmáticos de felodipino.

Exemplos:

- cimetidina
- eritromicina
- itraconazol
- cetoconazol
- certos flavonóides presentes em suco de grapefruit – pomelo

### **Interações que diminuem a concentração plasmática de felodipino**

Indutores enzimáticos do sistema enzimático do citocromo P450 3A4 podem diminuir os níveis plasmáticos de felodipino.

Exemplos:

- fenitoína
- carbamazepina

- rifampicina
- barbitúricos
- *Hypericum perforatum* (Erva de São João)

O felodipino pode aumentar a concentração de tacrolimo. Quando usados simultaneamente, a concentração sérica de tacrolimo deve ser monitorada e pode ser necessário ajustar a dose de tacrolimo.

O felodipino não altera as concentrações plasmáticas da ciclosporina.

A dose deve ser ajustada quando **SPLENDIL** for administrado concomitantemente com digoxina.

Suco de grapefruit resulta em aumento nos níveis plasmáticos e na biodisponibilidade de felodipino possivelmente devido à interação com os flavonoides presentes na fruta. Esta interação foi observada com outros antagonistas do cálcio diidropiridínicos e representa um efeito da classe. Portanto, não se deve tomar suco de grapefruit concomitantemente com **SPLENDIL**.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

**SPLENDIL** deve ser conservado em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

**SPLENDIL** tem validade de 36 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.**

**SPLENDIL** é apresentado da seguinte maneira:

- **SPLENDIL 2,5 mg:** comprimidos redondos e de cor amarela.
- **SPLENDIL 5 mg:** comprimidos redondos e de cor rosa.
- **SPLENDIL 10 mg:** comprimidos redondos e de cor marrom-avermelhada.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Os comprimidos de **SPLENDIL** devem ser tomados por via oral, pela manhã e devem ser engolidos inteiros com água. Os comprimidos podem ser administrados sem a ingestão de alimentos ou após uma refeição leve que não seja rica em gorduras ou carboidratos.

**Este medicamento não deve ser partido, amassado ou mastigado.**

A dose de **SPLENDIL** deve ser ajustada individualmente.

A dose máxima diária é de 10 mg.

### **Posologia:**

**Hipertensão arterial:** o tratamento deve ser iniciado com a dose de 5 mg, 1 vez ao dia. Se necessário, a dose pode ser reduzida para 2,5 mg ou aumentada para 10 mg, 1 vez ao dia ou um outro anti-hipertensivo pode ser adicionado. O ajuste da dose deve ocorrer em um intervalo de não mais que 2 semanas.

As doses de manutenção são em geral de 5 a 10 mg, 1 vez ao dia.

**Angina do peito estável:** o tratamento deve ser iniciado com 5 mg, 1 vez ao dia. Se necessário, pode-se aumentar a dose para 10 mg, 1 vez ao dia.

**SPLENDIL** pode ser usado em combinação com betabloqueadores, inibidores da ECA ou diuréticos. Os efeitos na pressão arterial são provavelmente aditivos e, a terapia combinada geralmente aumenta os efeitos anti-hipertensivos. Precauções devem ser tomadas para evitar hipotensão.

**Crianças:** devido à experiência limitada em estudos clínicos, felodipino não deve ser utilizado em crianças.

**Insuficiência renal:** nos pacientes com insuficiência renal, a farmacocinética não é afetada, inclusive nos pacientes tratados com hemodiálise. Ajuste de dose não é necessário.

**Insuficiência hepática:** pacientes com insuficiência hepática podem ter concentração plasmática de felodipino elevada e, portanto, devem responder a doses menores (ver item Propriedades Farmacocinéticas).

**Idosos:** pacientes com mais de 65 anos de idade apresentam, em média, concentrações plasmáticas de felodipino maiores do que os pacientes jovens. Portanto, recomenda-se uma dose inicial de 2,5 mg por dia, para pacientes idosos. Além disso, estes pacientes devem ter a pressão arterial mantida sob vigilância cuidadosa durante um ajuste de dose.

In vitro, a liberação do felodipino do comprimido de **SPLENDIL** é linear com taxa de liberação de 15% da dose por hora e o tempo total de liberação de 7 horas. In vivo, o perfil de liberação é bifásico com as duas fases lineares. A taxa média de liberação é de 6,6% da dose por hora com a duração total de 15 horas.

**SPLENDIL** deve ser utilizado continuamente até que o médico defina quando deve ser interrompido o uso deste medicamento.

Se o paciente se esquecer de tomar o comprimido de **SPLENDIL** não é necessário tomar a dose esquecida, deve-se apenas tomar a próxima dose, no horário habitual.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

O felodipino pode causar rubor, cefaleia, palpitações, tontura e fadiga. A maioria destas reações é dose-dependente e aparece no início do tratamento ou após um aumento da dose. Se tais reações ocorrerem, elas são geralmente transitórias e diminuem com o passar do tempo.

O tratamento com felodipino pode causar edema dose-dependente na região do tornozelo. Este edema resulta de vasodilatação pré-capilar e não está relacionado com nenhuma retenção generalizada de fluido.

Foram relatados casos de hipertrofia gengival discreta em pacientes com gengivites ou periodontites acentuadas. Este efeito pode ser prevenido ou revertido por uma cuidadosa higiene bucal.

As seguintes reações adversas foram relatadas em investigações clínicas e após a comercialização do produto.

As seguintes definições de frequência são utilizadas:

Muito comum  $\geq 1/10$

Comum  $\geq 1/100$  e  $< 1/10$

Incomum  $\geq 1/1000$  e  $< 1/100$

Rara  $\geq 1/10000$  e  $< 1/1000$

Muito rara  $< 1/10000$

### **Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos**

- Incomum: exantema e prurido.
- Raro: erupção cutânea e urticária.
- Muito Raro: eritema, reações de fotossensibilidade e vasculite leucocitoclástica.

### **Distúrbios músculo-esqueléticos**

- Raro: artralgia, mialgia, dores nos braços, joelho, quadril, pernas, pés e cólicas musculares.

### **Distúrbios do sistema nervoso central**

- Comum: cefaleia.
- Incomum: vertigem e parestesia.
- Muito Raro: insônia, depressão, irritação, nervosismo, sonolência, diminuição da libido e ansiedade.

### **Distúrbios gastrointestinais**

- Incomum: náusea e dor abdominal.
- Raro: vômito.
- Muito Raro: hiperplasia gengival, gengivite, flatulência, regurgitação ácida e boca seca.

### **Distúrbios hepáticos**

- Muito Raro: aumento das enzimas hepáticas.

### **Distúrbios cardíacos**

- Incomum: taquicardia e palpitações.
- Muito Raro: infarto do miocárdio, arritmia e pulsação prematura.

### **Distúrbios vasculares (extra-cardíaco)**

- Comum: ruborização.
- Incomum: hipotensão.
- Raro: síncope.

### **Distúrbios renais e urinários**

- Muito Raro: polaciúria, poliúria, disúria e frequência urinária.

### **Distúrbios Respiratórios**

- Muito Raro: dispneia, epistaxe e insuficiência respiratória.

### **Distúrbios do sistema reprodutivo**

- Raro: impotência/disfunção sexual.

### **Distúrbios gerais**

- Muito comum: edema periférico.
- Incomum: fadiga.
- Raro: artrites.
- Muito Raro: reações de hipersensibilidade (angioedema e febre), anemia, edema facial e dor torácica.

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

## **10. SUPERDOSE**

A superdosagem pode causar excessiva vasodilatação periférica com hipotensão acentuada e, eventualmente, bradicardia.

### **Tratamento**

Carvão ativado, se necessário lavagem gástrica.

Se ocorrer hipotensão grave, deve-se instituir tratamento sintomático.

O paciente deve ser colocado em posição supina com as pernas elevadas. Se ocorrer bradicardia, recomenda-se a administração de 0,5 a 1,0 mg de atropina por via intravenosa. Se essa medida não for suficiente, o volume plasmático deve ser aumentado utilizando-se infusões de soluções glicosadas, salinas ou dextrano.

Caso as medidas acima mencionadas ainda sejam insuficientes, pode-se administrar substâncias simpatomiméticas com efeito predominante nos receptores alfa-1-adrenérgicos.



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

### **III) DIZERES LEGAIS**

MS - 1.1618.0074

Farm. Resp.: Dra. Gisele H. V. C. Teixeira - CRF-SP nº 19.825

Fabricado por: AstraZeneca AB – Gårtunavägen – Södertälje – Suécia

Importado e embalado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

Indústria Brasileira

ou

Fabricado por: AstraZeneca Pharmaceutical Co. Ltd. – Wuxi – Jiangsu – China

Importado e embalado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

Indústria Brasileira

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca.

**SPL006**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 21/01/2015.**



## Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/02/2014	0096756144	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/02/2014	0096756144	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/02/2014	Todos os itens foram alterados em decorrência da adequação à RDC 47/2009.	VP e VPS	Comprimidos de liberação prolongada de 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg
21/01/2015	---	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/01/2015	---	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/01/2015	DIZERES LEGAIS	VP e VPS	Comprimidos de liberação prolongada de 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg