APROVEL®

(irbesartana)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos

150 mg e 300 mg

APROVEL®
irbesartana

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos 150 mg: embalagem com 30.
Comprimidos revestidos 300 mg: embalagem com 30.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

APROVEL 150 mg:
Cada comprimido revestido contém 150 mg de irbesartana.
Excipientes: lactose monoidratada, hipromelose, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, cera de carnaúba, dióxido de titânio e macrogol 3000.

APROVEL 300 mg:
Cada comprimido revestido contém 300 mg de irbesartana.
Excipientes: lactose monoidratada, hipromelose, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, cera de carnaúba, dióxido de titânio e macrogol 3000.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
APROVEL é indicado para o tratamento da hipertensão (pressão alta). Pode ser usado isoladamente ou em associação com outros agentes anti-hipertensivos (ex.: diuréticos tiazídicos, agentes bloqueadores beta-adrenérgicos e agentes bloqueadores dos canais de cálcio de longa duração).

APROVEL é indicado para o tratamento da doença renal (dos rins) em pacientes com hipertensão e diabetes tipo 2. Nessa população, APROVEL reduz a taxa de progressão da nefropatia (doença no rim) conforme medida pela ocorrência da duplicação do valor de creatinina sérica (parâmetro utilizado para avaliar a função dos rins) e doença renal em estágio final (necessidade de diálise ou transplante renal).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
APROVEL é um medicamento que possui em sua fórmula uma substância chamada irbesartana. Esta substância age no organismo reduzindo a pressão arterial em pacientes com ou sem doença renal e diabetes tipo 2.

Tempo médio de início de ação
O efeito anti-hipertensivo da irbesartana é perceptível após a primeira dose, evidenciando-se substancialmente em 1-2 semanas, e o efeito máximo ocorre após 4-6 semanas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
APROVEL é contraindicado caso você apresente alergia à irbesartana ou a qualquer outro componente da fórmula.
APROVEL não deve ser coadministrado com medicamentos que contenham alisquireno em pacientes com diabetes ou que apresentem insuficiência renal (redução da função dos rins) moderada a severa (taxa de filtração glomerular < 60 mL/min/1,73 m^2).

APROVEL também não deve ser coadministrado com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) em pacientes com nefropatia diabética (doença no rim ocasionada pela diabetes).

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

ADVERTÊNCIAS

Hipotensão - Pacientes com depleção de volume (volume de sangue circulante diminuído)
APROVEL foi raramente associado com hipotensão (pressão baixa) em pacientes hipertensos sem outras doenças associadas. Pode ocorrer hipotensão sintomática, assim como com os inibidores da ECA (classe de medicamentos utilizados para tratar a hipertensão), em pacientes com diminuição de volume/sódio, como, por exemplo, em pacientes tratados vigorosamente com diuréticos e/ou restrição de sal ou submetidos à hemodiálise (processo de filtragem e depuração de substâncias indesejáveis do sangue). A depleção de volume e/ou sódio deve ser corrigida antes de se iniciar a terapia com irbesartana, ou o uso de uma dose inicial inferior deve ser considerado.

Morbidade e Mortalidade Fetal/Neonatal (recém-nascido)
Embora não haja experiência com o uso de APROVEL por mulheres grávidas, foi reportado que a exposição “in utero” aos inibidores da ECA durante o segundo e o terceiro trimestres de gravidez causa danos e morte do feto, portanto, APROVEL não deve ser usado durante a gravidez.

Se for detectada gravidez durante a terapia, APROVEL deverá ser descontinuado assim que possível. Nos raros casos em que não há alternativa adequada para a terapia com medicamentos que atuam no sistema renina-angiontensina (sistema que regula o controle da pressão arterial) para uma paciente em particular, o médico deve informar a mãe sobre o potencial risco para o feto e realizar ultrassonografias periódicas para avaliar o ambiente intra-amniótico.

Hipoglicemia
APROVEL pode induzir hipoglicemia (diminuição dos níveis de açúcar no sangue), principalmente em pacientes tratados para diabetes. Portanto, pode ser necessário o ajuste da dose do tratamento antidiabético, como repaglinida ou insulina (vide "Reações Adversas").

Gerais
Como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, podem ocorrer alterações da função renal em indivíduos predispostos. O uso de medicamentos que afetam esse sistema em pacientes cuja função renal depende da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona [p. ex., pacientes com insuficiência cardíaca congestiva severa (incapacidade do coração efetuar as suas funções de forma adequada) ou em pacientes com hipertensão com estenose (estreitamento) unilateral ou bilateral da artéria renal], foi associado à oligúria (diminuição de produção de urina) e/ou azotemia progressiva (excesso de ureia e outros componentes nitrogenados no sangue) e (raramente) à insuficiência renal aguda (redução grave da função do rim) e/ou morte. A possibilidade da ocorrência de um efeito similar com o uso de um antagonista dos receptores da angiotensina II, incluindo a irbesartana, não pode ser excluída.

Em um estudo com irbesartana foi demonstrado que nenhum paciente hipertenso e diabético tipo 2 com proteinúria (perda excessiva de proteínas através da urina) (≥ 900 mg/dia), apresentou uma elevação aguda precoce da creatinina sérica atribuída à estenose da artéria renal.

PRECAUÇÕES
Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona
O bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona através da combinação de APROVEL com inibidores da ECA ou com alisquireno não é recomendado, uma vez que existe um aumento do risco de hipotensão, hipercalemia (nível alto de potássio no sangue) e alterações na função renal comparado com a monoterapia.

O uso de APROVEL em combinação com alisquireno é contraindicado em pacientes com diabetes mellitus ou com insuficiência renal (vide "Quando não devo usar este medicamento?" e "O que devo saber antes de usar este medicamento? – Interações Medicamentosas").

O uso de APROVEL em combinação com inibidores da ECA é contraindicado em pacientes com nefropatia diabética (vide "Quando não devo usar este medicamento?" e "O que devo saber antes de usar este medicamento? – Interações Medicamentosas").

O uso de APROVEL em pacientes com psoríase ou histórico de psoríase (doença da pele que causa vermelhidão e irritação) deve ser cuidadosamente ponderado, pois pode agravar a psoríase.

Gravidez e amamentação
- Gravidez
Quando for detectada gravidez, APROVEL deverá ser descontinuado tão logo quanto possível (vide "Advertências: morbidade e mortalidade fetal/neonatal").

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

- Amamentação
A irbesartana é excretada no leite de ratas lactantes. Não se sabe se a irbesartana ou seus metabólitos são excretados no leite humano. O médico deve tomar a decisão sobre a descontinuação da amamentação ou do tratamento, levando-se em conta a importância de APROVEL no tratamento da mãe e o risco potencial para o bebê.

Populações especiais
Pacientes Idosos: entre os pacientes que receberam irbesartana nos estudos clínicos não foram observadas diferenças globais em termos de eficácia ou segurança entre os pacientes idosos (acima de 65 anos) e os pacientes mais jovens. Desta forma, geralmente não é necessária redução da dose para os pacientes idosos.

Pacientes Pediátricos: a segurança e a eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Pacientes com Insuficiência Renal (dos rins) ou Hepática (do fígado): geralmente não é necessária redução da dose em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada ou com insuficiência renal (independentemente do grau de disfunção).

Pacientes com Depleção (diminuição) de Volume Intravascular: caso você apresente hiponatremia (deficiência de sódio no sangue) e/ou hipovolemia (diminuição do volume sanguíneo) graves (por exemplo, pacientes tratados vigorosamente com diuréticos ou submetidos à hemodiálise), esta condição deve ser corrigida antes da administração de APROVEL, ou deve-se considerar uma dose inicial mais baixa. Se a pressão arterial não for adequadamente controlada, a dose poderá ser aumentada.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Os efeitos de irbesartana na habilidade de dirigir e operar máquinas não foram estudados, mas com base nas propriedades farmacodinâmicas, é improvável que a irbesartana afete esta habilidade. Quando você for dirigir ou operar máquinas, leve em consideração que, durante o tratamento da hipertensão, pode ocorrer tontura e cansaço ocasional.

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar APROVEL e se alguma das seguintes situações se aplicar a você:
Se você desenvolver níveis baixos de açúcar no sangue (os sintomas podem incluir sudorese, fraqueza, fome, tontura, tremor, dor de cabeça, rubor ou palidez, dormência e batimento cardíaco acelerado), principalmente se estiver sendo tratado para diabetes.

Este medicamento contém lactose.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Com base em estudos "in vitro", não se espera que ocorram interações com fármacos cujo metabolismo é dependente das isoenzimas CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4 do citocromo P450 (sistema de enzimas do fígado). A irbesartana é primariamente metabolizada pela CYP2C9, no entanto, durante estudos clínicos de interação medicamentosa, não se observaram interações farmacodinâmicas significativas quando a irbesartana foi coadministrada com a varfarina (medicamento anticoagulante) (fármaco metabolizado pela CYP2C9).

A irbesartana não afeta a farmacocinética (caminho que o medicamento faz no organismo desde a sua administração até a sua eliminação) da digoxina ou da sinvastatina. Os parâmetros farmacocinéticos da irbesartana não são afetados pela coadministração com a nifedipina ou a hidroclorotiazida.

A combinação de APROVEL com medicamentos que contenham alisquireno é contraindicada em pacientes com diabetes mellitus ou com insuficiência renal moderada a severa e não é recomendada em outros pacientes (vide "Quando não devo usar este medicamento?" e "O que devo saber antes de usar este medicamento? – Precauções").

Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA): a combinação de APROVEL com inibidores da ECA é contraindicada em pacientes com nefropatia diabética e não é recomendada para os demais pacientes (vide "Quando não devo usar este medicamento?" e "O que devo saber antes de usar este medicamento? – Precauções").

Com base na experiência com a utilização de outros fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina, o uso da irbesartana em associação à diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outros medicamentos que podem aumentar o potássio sérico, pode levar a aumento do potássio no sangue, às vezes de forma grave, e requer um acompanhamento atento do nível de potássio.

Em pacientes idosos, com diminuição de volume (incluindo aqueles em tratamento com diuréticos) ou com comprometimento da função renal, a administração concomitante de AINEs (anti-inflamatórios não esteroidais), incluindo os inibidores seletivos da COX-2, com os antagonistas dos receptores da angiotensina II, incluindo a irbesartana, pode resultar na deterioração da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda. Estes efeitos são geralmente reversíveis. A função renal deve ser monitorada periodicamente caso você esteja recebendo irbesartana e tratamento com AINEs. O efeito anti-hipertensivo dos antagonistas dos receptores da angiotensina II, incluindo a irbesartana, pode ser atenuado pelos AINEs, incluindo os inibidores seletivos da COX-2.

Repaglinida (medicamento utilizado para reduzir os níveis de açúcar no sangue): irbesartana tem o potencial de inibir a proteína SLCO1B1. Em um estudo clínico, foi relatado que irbesartana aumenta o pico das concentrações plasmáticas ($C_{máx}$) e a ASC (área sob a curva) da repaglinida (substrato da SLCO1B1) em 1,8 vezes e 1,3 vezes, respectivamente, quando administrado 1 hora antes da repaglinida. Em outro estudo, nenhuma interação farmacocinética relevante foi relatada quando os dois medicamentos foram administrados juntos. Portanto, pode ser necessário o ajuste da dose do tratamento para diabetes, como a repaglinida (vide "O que devo saber antes de usar este medicamento?).

Lítio: aumentos nas concentrações de lítio no plasma (componente líquido do sangue, no qual as células sanguíneas estão suspensas) e toxicidade com lítio têm sido reportados com o uso concomitante à irbesartana. Se você faz uso de lítio e APROVEL, seus níveis de lítio devem ser monitorados.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.
Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
APROVEL deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (15-30ºC).

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 do medicamento
Comprimidos revestidos 150 mg: Comprimido revestido, oval, biconvexo, de coloração branca, com um coração gravado de um lado e 2872 do outro.
Comprimidos revestidos 300 mg: Comprimido revestido, oval, biconvexo, de coloração branca, com um coração gravado de um lado e 2873 do outro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Os comprimidos de APROVEL podem ser administrados com ou sem a presença de alimentos, com líquido, por via oral.

Posologia
A dose inicial habitual de APROVEL é de 150 mg uma vez ao dia. Se você necessitar de redução adicional da pressão arterial a dose pode ser aumentada, com orientação médica, para 300 mg, uma vez por dia. Caso a pressão arterial não seja adequadamente controlada com APROVEL isoladamente, seu médico poderá adicionar um diurético (ex.: hidroclorotiazida 12,5 mg por dia) ou outro fármaco anti-hipertensivo (ex.: agente bloqueador beta-adrenérgico ou agente bloqueador do canal de cálcio de longa duração).

Pacientes com hipertensão e doença renal diabético tipo 2: 300 mg de APROVEL, uma vez ao dia, é a dose de manutenção preferida.

Não há estudos dos efeitos de APROVEL administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Populações especiais

- Pacientes Idosos: entre os pacientes que receberam irbesartana nos estudos clínicos não foram observadas diferenças globais em termos de eficácia ou segurança entre os pacientes idosos (acima de 65 anos) e os pacientes mais jovens. Desta forma, geralmente não é necessária redução da dose para os pacientes idosos.

- Pacientes Pediátricos: a segurança e a eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

- Pacientes com Depleção (diminuição) de Volume Intravascular: caso você apresente hiponatremia (deficiência de sódio no sangue) e/ou hipovolemia (diminuição do volume sanguíneo) severas (por exemplo, pacientes tratados vigorosamente com diuréticos ou submetidos à hemodiálise), esta condição deve ser corrigida antes da administração de APROVEL, ou uma dose inicial mais baixa deve ser considerada. Se a pressão arterial não for adequadamente controlada, a dose poderá ser aumentada.

Pacientes com Insuficiência Renal (dos rins) ou Hepática (do fígado): geralmente não é necessária redução da dose em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada ou com insuficiência renal (independentemente do grau de disfunção).

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Caso esqueça de administrar uma dose, administre-a assim que possível. No entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, espere por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento);
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento);
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento);
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento);
Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas que ocorreram em pacientes utilizando APROVEL foram, geralmente, leves e transitórias e sem relação com a dose. A incidência destas reações não foi relacionada à idade, sexo ou raça.

Outros eventos clínicos de relação provável, possível ou incerta com a terapia que ocorreram com frequência de pelo menos 1% dos pacientes tratados com a irbesartana ou placebo (fármaco ou procedimento inerte), incluem: fadiga (cansaço), edema (inchaço), náuseas (enjoo), vômitos, tontura e dor de cabeça.

Outros eventos clínicos de relação provável, possível ou incerta com a terapia que ocorreram com frequência de 0,5% a < 1% e com incidência similar ou ligeiramente maior nos pacientes tratados com a irbesartana do que no tratamento com o placebo, incluem: dor no peito, tosse, diarreia, dispepsia (má digestão)/azia, tontura (ortostática – ao assumir a posição de pé), disfunção sexual e taquicardia. Nenhum dos eventos apresentou diferença estatisticamente significativa entre os pacientes tratados com a irbesartana e com o placebo.

Reações adversas avaliadas como comum (podem afetar até 1 a cada 10 pessoas): exames de sangue podem apresentar níveis elevados de uma enzima que mede a degradação do músculo (creatina fosfoquinase).

Estudos Clínicos em Hipertensão (pressão alta) e Doença Renal Diabética Tipo 2
Em estudos clínicos com pacientes com hipertensão e doença renal diabética tipo 2, as experiências adversas com o fármaco foram similares àquelas em estudos clínicos com pacientes hipertensos, com exceção dos sintomas ortostáticos [tontura, tontura ortostática e hipotensão ortostática (queda significativa da pressão arterial após assumir a posição de pé)] observados no estudo com irbesartana na Nefropatia (doença renal) Diabética (proteinúria ≥ 900 mg/dia e creatinina sérica de 1,0 – 3,0 mg/dL). Os sintomas ortostáticos que ocorreram mais frequentemente no grupo com APROVEL neste estudo foram: tontura 10,2%, tontura ortostática 5,4%, hipotensão ortostática 5,4%.

Experiência de Pós-comercialização na hipertensão
Assim como com outros antagonistas de receptores da angiotensina II, reações de hipersensibilidade [angioedema (inchaço em região subcutânea ou em mucosas, geralmente de origem alérgica), urticária (erupção na pele, geralmente de origem alérgica, que causa coceira), reações anafiláticas (reação alérgica grave e imediata), incluindo choque anafilático (reação alérgica grave)] foram relatados a partir do início da comercialização da monoterapia com a irbesartana.

Os seguintes eventos adversos foram relatados durante o período de pós-comercialização: vertigem (tontura), astenia (fraqueza), hipercalemia (nível alto de potássio no sangue), mialgia (dor muscular), icterícia (cor amarelada da pele e olhos), elevação dos testes de função hepática, hepatite (inflamação do fígado), tinido (zumbido no ouvido), anemia, trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas sanguíneas) (incluindo púrpura trombocitopênica), psoríase (e agravamento da psoríase) (vide "O que devo saber antes de usar este medicamento?"), fotossensibilidade (sensibilidade exagerada da pele à luz) e diminuição da função renal, incluindo casos de insuficiência dos rins em pacientes de risco, hipoglicemia (diminuição dos níveis de açúcar no sangue) e diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia - os sintomas podem incluir cansaço, dores de cabeça, falta de ar durante o exercício, tontura e aparência pálida) (vide "O que devo saber antes de usar este medicamento"?).

Alterações nos Testes Laboratoriais
Nos estudos clínicos controlados sobre hipertensão, não ocorreram alterações clinicamente significativas nos parâmetros laboratoriais. Não é necessária monitoração especial dos parâmetros laboratoriais para pacientes com hipertensão essencial recebendo terapia com APROVEL.

Em dois estudos clínicos com pacientes com hipertensão e doença renal diabética tipo 2, foi relatado o seguinte: Hipercalemia (aumento dos níveis de potássio no sangue): No estudo com irbesartana na nefropatia diabética (INDT), o percentual de pacientes com hipercalemia (> 6 mEq/L) foi 18,6% no grupo tratado com APROVEL. Em outro estudo, o percentual de pacientes com hipercalemia (> 6 mEq/L) foi 1,0% no grupo tratado com APROVEL.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Sinais e Sintomas
Doses diárias de até 900 mg/dia durante 8 semanas não revelaram toxicidade na experiência com adultos expostos. Não há informação específica disponível para o tratamento da superdose com APROVEL.

Tratamento
O paciente deve ser intensamente monitorado e o tratamento deve ser sintomático e de suporte.
As medidas sugeridas incluem indução da emese (vômito) e/ou lavagem gástrica. A irbesartana não é removida do organismo por hemodiálise.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

M.S.: 1. 8326.0450
Farm. Resp.: Ricardo Jonsson
CRF-SP 40.796

Registrado, Importado e Embalado por:
Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ 10.588.595/0010-92
Indústria Brasileira
® Marca Registrada

Fabricado por:
Sanofi Winthrop Industrie
1, rue de la Vierge, 33565 - Ambarès et Lagrave
Carbon Blanc - França

Atendimento ao consumidor
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014

PRESERVE A NATUREZA! MATERIAL RECICLÁVEL

IB140422

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 24/05/2022

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No. expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
29/05/2013	0429690/13-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/05/2013	0429690/13-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/05/2013	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? /4.CONTRAINDICAÇÕES 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?/ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	150 mg: 30 comp. 300 mg: 30 comp.
13/03/2014	0180757/14-9	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/03/2014	0180757/14-9	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/03/2014	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? /4.CONTRAINDICAÇÕES /4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?/ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VP/VPS	150 mg: 30 comp. 300 mg: 30 comp.
27/11/2014	1067734/14-8	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	27/11/2014	1067734/14-8	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	27/11/2014	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?/ 6.Interações Medicamentosas/ 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?/9. Reações Adversas	VP/VPS	150 mg: 30 comp. 300 mg: 30 comp
02/04/2015	0288451/15-8	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	02/04/2015	0288451/15-8	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	02/04/2015	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?/ 6.Interações Medicamentosas	VP/VPS	150 mg: 30 comp. 300 mg: 30 comp
06/11/2017	2179452/17-9	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	06/11/2017	2179452/17-9	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	06/11/2017	**VP:** 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? **VPS:** 5.Advertências e precauções / Advertências / 9. Reações adversas	VP/VPS	150 mg: 30 comp. 300 mg: 30 comp.

30/04/2020	1341174/20-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2020	1341174/20-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	30/04/2020	**VP:**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? / 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? **VPS:** 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES / 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS / 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	150 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 300 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30
09/07/2020	2210592/20-1	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	29/10/2019	2640434/19-6	1440 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	23/03/2020	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	150 mg: 30 comp. 300 mg: 30 comp
			07/07/2020	2180418/20-4	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	07/07/2020			
27/07/2020	2457262/20-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/07/2020	2457262/20-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	27/07/2020	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	150 MG COM REV X 30 300 MG COM REV X 30
02/10/2020	3380106/20-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/10/2020	3380106/20-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	02/10/2020	VP 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	150 MG COM REV X 30 300 MG COM REV X 30

08/02/2021	0517405/21-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	150 MG COM REV X 30 300 MG COM REV X 30
-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	150 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 300 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30