

**Modelo de texto de bula
Profissional de saúde**



**CIMEGRIPE® Dia
paracetamol + cloridrato de fenilefrina
CIMED INDÚSTRIA S.A.
Comprimido revestido amarelo + Comprimido revestido branco
400 MG + 20 MG + 400 MG**

Modelo de texto de bula Profissional de saúde



I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

CIMEGRIPE® Dia
paracetamol + cloridrato de fenilefrina

APRESENTAÇÕES:

Comprimido revestido amarelo: 400 mg de paracetamol + 20 mg de cloridrato de fenilefrina

Comprimido revestido branco: 400 mg de paracetamol

Embalagem contendo: 12 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido amarelo contém:

paracetamol.....400 mg

cloridrato de fenilefrina..... 20 mg **

Excipientes* q.s.p.:..... 1 comprimido

*croscarmelose sódica, celulose microcristalina, povidona, amarelo de quinolina laca de alumínio, hipromelose + triacetina, dióxido de titânio e talco.

**20 mg de cloridrato de fenilefrina que equivale a 16,42 mg de fenilefrina base.

Cada comprimido revestido branco contém:

paracetamol..... 400 mg

Excipientes* q.s.p.:..... 1 comprimido

*croscarmelose sódica, celulose microcristalina, povidona, hipromelose + triacetina, dióxido de titânio e talco.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento dos sintomas de gripes¹ e resfriados². Analgésico e antitérmico. É indicado ainda nos processos que envolvem as vias aéreas superiores, como descongestionante nasal.

1 CID: J11 - Influenza [gripe] devido ao vírus não identificado

2 CID: J00 - Nasofaringite aguda [resfriado comum]

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo realizado com a combinação de paracetamol, maleato de carbinoxamina e cloridrato de fenilefrina, que comparou a eficácia de CIMEGRIPE® Dia com outras duas formas de associação contendo dipirona sódica, cafeína e maleato de clorfeniramina, avaliou 178 pacientes com idade entre 18 e 65 anos, que apresentavam sinais e sintomas de gripes e resfriados. A avaliação de eficácia foi realizada através de questionário direcionado aos pacientes de acordo com a Escala Visual Analógica (EVA) e através de avaliação clínica realizada pelo médico. Ficou demonstrado que CIMEGRIPE® Dia é eficaz no tratamento sintomático de gripes e resfriados, apresentando equivalência terapêutica e tolerância semelhantes às formas avaliadas.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

As bases farmacológicas de CIMEGRIPE® Dia estão apoiadas nos efeitos terapêuticos globais de suas substâncias, cada uma delas destinada ao específico controle dos sintomas observados nos processos congestivos das vias aéreas superiores, resultando em alívio imediato para o paciente. Em sua formulação encontramos: paracetamol - analgésico e antitérmico e cloridrato de fenilefrina - vasoconstritor, que alivia a congestão nasal. CIMEGRIPE® Dia não contém anti-histamínico, sendo, portanto, especialmente indicado para o período do dia, por não causar sonolência.

O mecanismo de ação do paracetamol na analgesia não está completamente estabelecido, podendo exercer sua ação inibindo a síntese de prostaglandinas no sistema nervoso central e bloqueando a geração de impulso doloroso a nível periférico. A ação periférica pode também ocorrer devido à inibição da síntese de prostaglandinas ou à inibição da síntese ou da ação de outras substâncias que sensibilizam receptores devido a estímulos mecânicos ou químicos. A ação antipirética do paracetamol está baseada em sua atuação no centro hipotalâmico (centro de regulação da temperatura corporal), produzindo vasodilatação periférica, aumentando o fluxo sanguíneo direto na pele, causando transpiração e consequente diminuição da temperatura. Esta ação central provavelmente envolve inibição da síntese da prostaglandina no hipotálamo.

A fenilefrina é uma amina simpatomimética de ação direta, embora atue também de forma indireta mediante a liberação de norepinefrina dos locais de armazenamento. Como vasopressor, atua sobre os receptores alfa adrenérgicos para produzir vasoconstrição, que aumenta a resistência periférica, ou seja, proporciona uma constrição das arteríolas dilatadas dentro da mucosa e redução do fluxo sanguíneo da área edematosa ingurgitada. Após administração oral, a vasoconstrição na mucosa nasal alivia a congestão nasal pela diminuição do edema e inchaço nasal. Possui baixa afinidade por receptores beta cardiosseletivos e, em doses terapêuticas, esta substância causa pouco ou nenhum estímulo no sistema nervoso central.

O paracetamol administrado por via oral possui rápida absorção, no trato gastrointestinal, com pico de concentração plasmática ocorrendo entre 10 e 60 minutos após a ingestão, e biodisponibilidade de 60% a 98%. O volume de distribuição é de 1 a 2 L / Kg. Sua metabolização ocorre no fígado, sendo que cerca de 25% da droga sofre o metabolismo de primeira passagem. A excreção é renal e 1% a 4% é excretado inalterado na urina. Os metabólitos majoritários são conjugados glicuronídeos e sulfatos, são também excretados pela urina. O clearance renal é de 13,5 L / h e a meia vida de eliminação é de 2-4 horas em pacientes saudáveis.

A fenilefrina quando administrada por via oral é absorvida no trato gastrointestinal, mas possui biodisponibilidade reduzida de aproximadamente 38%, devido à absorção irregular e efeitos de primeira passagem pela monoamino oxidase (MAO) no intestino e fígado. Mantém atividade de descongestionante nasal por essa via de administração. O volume de distribuição é superior a 40 L. A fenilefrina é extensivamente metabolizada na parede intestinal e moderadamente metabolizada no fígado. A excreção é renal (80% a 86%) e a meia-vida de eliminação é de 2-3 horas.

Não há dados pré-clínicos de segurança relevantes ao consumidor.

4. CONTRAINDICAÇÕES

CIMEGRIPE® Dia não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a algum dos componentes da fórmula.

CIMEGRIPE® Dia não pode ser usado em pacientes com úlcera péptica, hipotireoidismo, doença das artérias coronárias grave ou distúrbio cardiovascular, hipertensão grave, insuficiência hepatocelular grave, doença hepática ativa, aumento de próstata e feocromocitoma.

CIMEGRIPE® Dia não deve ser usado em pacientes em tratamento com inibidores da enzima monoamino oxidase (MAO) e naqueles que interromperam o uso destes medicamentos há menos de duas semanas.

Modelo de texto de bula

Profissional de saúde



CIMEGRIFE® Dia não deve ser utilizado concomitantemente a drogas de efeito hipertensor devido ao risco de aumento da pressão arterial (hipertensão).

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com glaucoma de ângulo estreito.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes com problemas cardíacos, pressão alta, asma, diabetes, problemas de tireoide, problemas hepáticos e de hiperplasia prostática benigna deverão estar sob supervisão médica para fazer uso de CIMEGRIFE® Dia.

CIMEGRIFE® Dia deve ser administrado com cautela em pacientes com glaucoma de ângulo estreito, Fenômeno de Raynaud, Síndrome de Gilbert, função renal ou hepática (hepatite, doença hepática alcoólica não cirrótica, insuficiência hepática ou renal) comprometidas. Embora haja poucos relatos de disfunção hepática nas doses habituais de paracetamol, é aconselhável monitorar a função hepática nos casos de uso prolongado.

Evidências sugerem que simpatomiméticos, como a fenilefrina, devem ser evitados em pacientes com feocromocitoma. CIMEGRIFE® Dia. deve ser utilizado com cautela nestes pacientes.

Reações graves de pele, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e pustulose exantemática generalizada aguda, foram muito raramente relatadas em associação ao paracetamol. Essas reações graves de hipersensibilidade são potencialmente fatais. O medicamento deve ser descontinuado ao primeiro sinal de aparição de erupções cutâneas, lesões na mucosa ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Não exceder a dose recomendada.

Utilize pelo menor tempo possível.

O produto não apresenta influência significativa na capacidade de dirigir ou de manusear máquinas.

Pacientes idosos: A fenilefrina pode causar aumento pronunciado da pressão arterial em pacientes idosos. Deve-se ter cuidado quando da administração de CIMEGRIFE® Dia. em pacientes idosos.

Gravidez – Categoria C

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

CIMEGRIFE® Dia não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou amamentando sem a orientação médica, pois não foram realizados estudos clínicos bem controlados em mulheres durante a gestação ou lactação.

CIMEGRIFE® Dia é contraindicado nos 3 primeiros meses de gravidez, após este período deverá ser administrado apenas em caso de necessidade, sob controle médico.

Não há informações sobre os efeitos do paracetamol e da fenilefrina sobre a fertilidade.

Em caso de superdose de paracetamol, mesmo sentindo-se bem, o paciente deve procurar ajuda médica imediatamente.

CIMEGRIFE® Dia não deve ser usado juntamente com outros medicamentos que contenham paracetamol em sua formulação, devido ao risco de toxicidade hepática.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Devido à ação de potencialização de anticoagulantes cumarínicos (ex.: varfarina e acenocumarol), CIMEGRIFE® Dia não deve ser usado, de forma prolongada e regular, concomitantemente a esses medicamentos, por conta do aumento do risco de sangramento. Doses ocasionais não detêm efeito significativo. Deve ser usado com cautela em pacientes que fazem uso regular de álcool, barbitúricos (ex.: fenobarbital e tiopental), antidepressivos tricíclicos (ex.: amitriptilina e nortriptilina) e carbamazepina, devido ao risco de sobrecarga metabólica ou possível agravamento de comprometimento hepático já existente.

Devido ao risco de crise hipertensiva, CIMEGRIFE® Dia não deve ser usado concomitantemente a medicamentos que elevem a pressão arterial, ou com os medicamentos da classe dos inibidores da enzima monoamino oxidase (MAO) (ex.: fenelzina e iproniazida).

O uso concomitante de cloridrato de fenilefrina com outras aminas simpatomiméticas pode aumentar o risco de hipertensão e outros efeitos adversos cardiovasculares. A fenilefrina pode reduzir a eficácia de beta bloqueadores e outros anti-hipertensivos.

O uso concomitante de glicosídeos cardiotônicos (ex.: digoxina) com cloridrato de fenilefrina por aumentar o risco de arritmia cardíaca ou ataque cardíaco (infarto).

O uso concomitante de fenitoína e CIMEGRIFE® Dia resulta em diminuição da eficiência do paracetamol e um aumento no risco de hepatotoxicidade. A probenecida causa uma redução em cerca de duas vezes do clearance do paracetamol por inibir sua conjugação com o ácido glucurônico.

O uso de paracetamol pode gerar um resultado falso-positivo para a quantificação do ácido 5-hidroxiindolacético em exames urinários. Também pode resultar em um falso aumento dos níveis séricos de ácido úrico.

O paracetamol gera falsa elevação nas leituras de Monitoramento Contínuo de Glicose (CGM) no sangue comparado ao teste de glicemia capilar (ponta do dedo). Isso é aplicável para aqueles que utilizam dispositivos CGM com ou sem bomba automatizada injetora de insulina, ex.: em diabetes tipo 1.

A velocidade de absorção do paracetamol pode ser aumentada pela metoclopramida ou domperidona (antieméticos).

A absorção do paracetamol pode ser diminuída pela colestiramina.

A administração concomitante de paracetamol com alimentos diminui o pico de concentração plasmática desta substância. Embora as concentrações máximas sejam atrasadas quando o paracetamol é administrado com alimentos, a extensão da absorção não é afetada.

Isoniazida pode aumentar a toxicidade de paracetamol.

Deve ter atenção ao administrar paracetamol e flucloxacilina uma vez que a ingestão concomitante tem sido associada a acidose metabólica com hiato aniônico elevado, especialmente em pacientes com fatores de risco.

Guaifenesina pode aumentar a taxa de absorção do paracetamol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses à partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Comprimido branco, circular, biconvexo.

Comprimido amarelo, circular, biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uma dose é composta de 2 comprimidos (1 amarelo + 1 branco).

Modelo de texto de bula Profissional de saúde



Adultos e crianças acima de 12 anos: Tomar 2 comprimidos (1 amarelo + 1 branco) a cada 8 horas, com um copo de água.

Quando usar CIMEGRIPE® Dia sempre respeitar o intervalo mínimo de 8 horas entre as doses.

Não exceder 3 doses em 24 horas.

A dose diária máxima recomendada de paracetamol é de 4000 mg e de fenilefrina é 120 mg.

CIMEGRIPE® Dia não deve ser administrado por mais de 10 dias para dor, e por mais de 3 dias para a febre ou sintomas gripais.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Para segurança e eficácia desta apresentação, CIMEGRIPE® Dia não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via oral.

Em caso de piora ou aparecimento de novos sintomas, o médico deverá ser consultado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Foram relatados eventos adversos como dor de cabeça, náusea, vômito, dor abdominal, hipotermia, palpitação e palidez. Sob uso prolongado podem surgir discrasias sanguíneas. Em estudos pós-comercialização do paracetamol, os seguintes eventos adversos foram relatados raramente: trombocitopenia, neutropenia, agranulocitose, anemia hemolítica e metahemoglobinemia, aumento de enzimas hepáticas, já tendo sido relatados casos de aplasia medular. O uso prolongado pode causar necrose papilar renal.

Alergia: paracetamol pode causar reações cutâneas graves. Os sintomas podem incluir vermelhidão, pequenas bolhas na pele e erupção cutânea. Se ocorrer alguma dessas reações, interrompa o uso e procure ajuda médica imediatamente.

Reações adversas muito raras: distúrbios de pele e tecidos subcutâneos, como urticárias, erupção cutânea pruriginosa, exantema, síndrome de Stevens-Johnson (SJS), Necrose Epidérmica Tóxica (NET), pustulose exantemática aguda e eritema multiforme.

Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática e hipersensibilidade.

Efeitos nos olhos: os agentes agonistas alfa adrenérgicos (agentes simpaticomiméticos), como a fenilefrina, podem interferir na musculatura ciliar, causando alteração no estado de acomodação de repouso dos olhos.

Efeitos na função mental: nervosismo, tremores, insônia e vertigem podem ocorrer devido ao uso de fenilefrina. O uso de gotas nasais de agentes simpaticomiméticos está relacionado à ocorrência extremamente rara de alucinação. Não se pode descartar definitivamente a relação de altas doses de fenilefrina por via oral com a ocorrência de alucinação.

Também pode ocorrer aumento prolongado da pressão arterial e retenção urinária. A fenilefrina pode ainda induzir taquicardia ou reflexo de bradicardia.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Nos casos de ingestão excessiva de paracetamol, a partir de 7,5 g ou 140 mg/kg, o paciente deve ser monitorado até que o médico esteja certo de não haver hepatotoxicidade.

Os sinais iniciais de superdose nas primeiras 24h incluem: vômitos, náuseas, anorexia, dor no quadrante superior do abdome, palidez cutânea.

Anormalidades no metabolismo da glicose e acidose metabólica podem ocorrer. Na intoxicação grave, a insuficiência hepática pode progredir para encefalopatia, hemorragia, hipoglicemia, edema cerebral e morte. Insuficiência renal aguda com necrose tubular aguda, fortemente sugerida por meio de dor lombar, hematúria e proteinúria, pode se desenvolver mesmo na ausência de dano severo ao fígado. Arritmia cardíaca e pancreatite foram reportados. Há um risco elevado de dano ao fígado para pacientes: em tratamento a longo prazo com fármacos indutores de enzimas (como carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina e Erva de São João); que consumam bebida alcoólica em excesso; Pacientes com probabilidade de depleção de glutatona (por exemplo, aqueles com distúrbios alimentares, fibrose cística, infecção pelo HIV, inanição e caquexia (enfraquecidos)).

As evidências clínicas e laboratoriais da hepatotoxicidade podem não ser aparentes de 12 a 48 horas após a ingestão, portanto recomenda-se que o paciente seja encaminhado ao hospital urgentemente para atendimento médico imediato e fique em observação durante esse período. Os sintomas podem estar limitados a náuseas ou vômitos e podem não refletir a gravidade da superdosagem ou o risco de danos aos órgãos. A conduta deve estar de acordo com as diretrizes de tratamento estabelecidas.

O tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível em caso de superdosagem de paracetamol. O estômago deve ser esvaziado até 1 hora após a ingestão através de aspiração gástrica e lavagem.

Recomenda-se também a administração de carvão ativado, se a superdosagem tiver ocorrido em até 1 hora, pois o paracetamol é bem adsorvido.

A estimativa da quantidade ingerida, principalmente se fornecida pelo paciente, não é um dado confiável.

Portanto, a determinação da concentração sérica de paracetamol deve ser obtida o mais rápido possível, mas não antes de 4 horas após a ingestão (concentrações determinadas antes desse período são consideradas não confiáveis).

A determinação da função hepática deve ser obtida inicialmente e, a seguir, a cada 24 horas, durante 3 dias. O antídoto, N-acetilcisteína, deve ser administrado com urgência e dentro das 16 primeiras horas após a ingestão para se obter bons resultados, enquanto o efeito protetor máximo será obtido em até 8 h após a ingestão. A eficácia do antídoto decai progressivamente após esse período. Se necessário, o seguinte esquema pode ser utilizado, usando N-acetilcisteína injetável: dose inicial de 150 mg/kg de peso, intravenosa, por 15 minutos, seguida de infusão de 50 mg/kg de peso em 500 ml de dextrose (a 5%), por 4 horas. Depois, 100 mg/kg de peso em 1 litro de dextrose (a 5%) nas próximas 16 horas (total: 300 mg/kg de peso em 20 horas), ou de acordo com um regime de dose estabelecido. Se não houve vômito, metionina via oral pode ser uma alternativa para áreas remotas, fora dos hospitais. O manejo dos pacientes que apresentarem sérias disfunções hepáticas 24h após a ingestão devem procurar auxílio de um toxicologista especialista.

Os principais sinais de superdosagem relacionados a fenilefrina são aumento da pressão arterial, taquicardia, tremores, arritmias cardíacas, náusea, vômito. Além disso, outros sintomas incluem, dor de cabeça, tontura, insônia, midríase, glaucoma de ângulo estreito agudo (maior probabilidade de ocorrência naqueles com glaucoma de ângulo estreito), reações alérgicas (ex.: erupção cutânea, urticária, dermatite alérgica), disúria, retenção urinária (maior probabilidade de ocorrência naqueles que apresentem obstrução da bexiga, como hipertrofia prostática). e sintomas simpaticomiméticos incluindo a estimulação do sistema nervoso central como agitação, nervosismo, convulsão, psicose e bradicardia reflexa.

As características da superdosagem grave de cloridrato de fenilefrina incluem mudanças hemodinâmicas e colapso cardiovascular com depressão respiratória, alucinações, convulsões e arritmias. No entanto, menores quantidades do produto de combinação de paracetamol e cloridrato de fenilefrina são necessárias para causar toxicidade no fígado relacionada ao paracetamol, do que para causar toxicidade grave relacionada à fenilefrina. O paciente deve receber suporte cardiovascular e tratamento sintomático, sendo que os efeitos hipertensivos de superdosagem da fenilefrina podem ser tratados com um agente bloqueador de receptores alfa por via intravenosa, como, por exemplo, fentolamina.

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

11. REFERÊNCIAS

Arroll B Non-antibiotic treatments for upper-respiratory tract infections (common cold). Respir Med. 2005 Dec;99(12):1477-84.

Bachert C, Chuchalin AG, Eisebitt R, Netayzhenko VZ, Voelker M. Aspirin compared with acetaminophen in the treatment of fever and other symptoms of upper respiratory tract infection in adults: a multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, single-dose, 6-hour doseranging study. Clin Ther. 2005 Jul;27(7):993-1003.

Modelo de texto de bula Profissional de saúde

CIMED

Beale HD, Rawling FFA and Figley KD. Carbinoxamine – A clinical appraisal. J Allergy 25(5) :521-524, November, 1954.
Consumer Healthcare Products Association. Statement from CHPA on the voluntary label updates to oral OTC children's cough and cold medicines. 2008 Oct 7.
Eccles R. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics in the treatment of common cold and flu. J Clin Pharm Ther 2006 Aug;31(4):309-19.
Empey DW, Medder KT. Nasal decongestants. Drugs. 1981 Jun;21(6):438-43. Food and Drug Administration. Over the counter cough and cold medications. Rockville, MD; October 2008. From FDA website.
Food and Drug Administration. FDA statement: FDA statement following CHPA's announcement on nonprescription over-the-counter cough and cold medicines in children. 2008 Oct 8. From the FDA website.
Ghorayeb N. Avaliação clínica da eficácia e segurança do uso da associação de dipirona sódica, cafeína e maleato de clorfeniramina comparados à associação de paracetamol, cloridrato de fenilefrina e maleato de carbinoxamina no tratamento sintomático de gripe. Rev Bras Med 2006;219-23
Kollar C, Schneider H, Waksman J, Krusinska E. Meta-analysis of the efficacy of a single dose of phenylephrine 10 mg compared with placebo in adults with acute nasal congestion due to the common cold. Clin Ther 2007 Jun;29(6):1057-70.
Sperber SJ, Turner RB, Sorrentino JV, O'Connor RR, Rogers J, Gwaltney JM Jr. Effectiveness of pseudoephedrine plus acetaminophen for treatment of symptoms attributed to the paranasal sinuses associated with the common cold. Arch Fam Med. 2000 Nov-Dec;9(10):979-85.
Sutter AI, Lemiengre M, Campbell H, Mackinnon HF Antihistamines for the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(3):CD001267.
Taverner D, Latte J, Draper M. Nasal decongestants for the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):CD001953.

III - DIZERES LEGAIS

Reg. MS 1.4381.0096
Farm. Resp.: Charles Ricardo Mafra
CRF-MG 10.883

Fabricado por:
CIMED INDÚSTRIA S.A.
Pouso Alegre/MG

Registrado por:
CIMED INDÚSTRIA S.A.
Avenida Angélica, 2.248, 6º andar, conjunto 61, Consolação - São Paulo - SP
CEP: 01228-200 - CNPJ: 02.814.497/0001-07

Indústria Brasileira - @Marca Registrada
0800 704 46 47 www.cimedremedios.com.br

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.



Modelo de texto de bula Profissional de saúde



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 do expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VS/VPS)	Apresentações relacionadas
09/10/2014	0906596/14-2	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2014	0906596/14-2	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2014	Para quê este medicamento é indicado? Como este medicamento funciona? Quando não devo usar este medicamento? O que devo saber antes de usar este medicamento? Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Como devo usar este medicamento? O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? Indicações Resultados de eficácia Características farmacológicas Contraindicações Advertências e precauções Interações medicamentosas Cuidados de armazenamento do medicamento Posologia e modo de usar Reações adversas Superdose	VP/VPS	20 comprimidos revestidos.
31/10/2017	2161395/17-8	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2017	2161395/17-8	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2017	Contraindicação e Quando não devo usar o medicamento? Advertências e precauções e O que devo saber antes de usar este medicamento? Gravidez e lactação Reações adversas e Quais os males que este medicamento pode me causar? Superdose e O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? Posologia e modo de usar e Como devo usar este medicamento? Interação medicamentosa	VP/VPS	12, 20, 24, 30, 80, 100 e 120 comprimidos revestidos.
06/08/2019	1948444/19-5	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/08/2019	1948444/19-5	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/08/2019	<ul style="list-style-type: none"> • “QUANDO NÃO DEVO USAR O MEDICAMENTO?” / “CONTRAINDICAÇÃO” • “O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?” / “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS” • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?” / “REAÇÕES ADVERSAS” • “O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR 	VP/VPS	12, 20, 24, 30, 80, 100 e 120 comprimidos revestidos.

Modelo de texto de bula Profissional de saúde



							UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?" / "SUPERDOSE"		
12/02/2020	0441314/20-8	10450 – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/02/2020	0441314/20-8	10450 – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/02/2020	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO Características físicas e organolépticas. De: bicôncavo / Para: biconvexo.	VP/VPS	12, 20, 24, 30, 80, 100 e 120 comprimidos revestidos.
09/11/2020	3933517/20-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula publicação no Bulário RDC 60/12	09/11/2020	3933517/20-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula publicação no Bulário RDC 60/12	09/11/2020	9. Reações adversas – alteração da frase "Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa."	VPS	12, 20, 24, 30, 80, 100 e 120 comprimidos revestidos
08/12/2020	4340021/20-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula publicação no Bulário RDC 60/12	08/12/2020	4340021/20-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula publicação no Bulário RDC 60/12	08/12/2020	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 3. Características farmacológicas / 4. Contraindicações / 8. Posologia e modo de usar / Dizeres Legais para alteração da apresentação para apenas 12 comprimidos revestidos.	VP/VPS	12 comprimidos revestidos
20/10/2021	4129833/21-9	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	20/10/2021	4129833/21-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula publicação no Bulário RDC 60/12	20/10/2021	1 - Identificação do Medicamento: Composição	VP/VPS	12 comprimidos revestidos
13/12/2021	6286550/21-6	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	13/12/2021	6286550/21-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula publicação no Bulário RDC 60/12	13/12/2021	Alteração dos dizeres legais. (Alteração da razão social da empresa fabricante do medicamento e alteração da razão social e endereço da empresa detentora do registro).	VP/VPS	12 comprimidos revestidos
-	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula publicação no Bulário RDC 60/12	-	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? Advertências e Precauções, Interações medicamentosas.	VP/VPS	12 comprimidos revestidos