

repaglinida

EMS S/A

comprimido

2mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

repaglinida

"Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999".

APRESENTAÇÃO

Comprimido 2mg: Embalagem contendo 15, 30, 60*, 120* comprimidos.

* Embalagem Hospitalar

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

repaglinida.....2 mg
excipiente q.s.p.....1 com
*celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, carbonato de cálcio, amido, povidona, crospovidona, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Repaglinida é um hipoglicemiante oral, indicado para pacientes adultos com *diabetes mellitus* tipo 2, quando a dieta, redução de peso e exercícios físicos não forem suficientes para controlar (ou diminuir) os níveis de glicose no sangue. A repaglinida também pode ser administrada em combinação com metformina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em pacientes portadores de *diabetes mellitus* tipo 2, a resposta insulínica a uma refeição ocorreu dentro de 30 minutos após uma dose oral de repaglinida. Isto resultou em um efeito redutor da glicemia durante o período da refeição. Os níveis plasmáticos de repaglinida diminuíram rapidamente e baixas concentrações do fármaco foram observadas no plasma dos pacientes portadores de diabetes tipo 2 quatro horas após administração. Uma redução dose-dependente da glicemia foi demonstrada em pacientes portadores de diabetes tipo 2, na administração de doses de 0,5 a 4 mg de repaglinida. Resultados de estudos clínicos demonstraram que a repaglinida deve ser administrada antes das refeições (posologia pré-prandial). As doses são tomadas geralmente dentro de 15 minutos antes da refeição, mas o tempo pode variar de imediatamente antes da refeição até 30 minutos antes da refeição.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A repaglinida é um secretagogo oral, derivado do ácido carbamoylmetil-benzóico, de ação curta. A repaglinida reduz os níveis de glicemia de forma aguda, ao estimular a liberação de insulina pelo pâncreas, um efeito dependente do funcionamento das células-β nas ilhotas pancreáticas. A repaglinida fecha os canais de potássio ATP-dependentes na membrana das células-β pela ligação a sítios nestas células. Isto despolariza a célula-β e leva à abertura dos canais de cálcio. O aumento do influxo de cálcio resultante induz a secreção de insulina pela célula-β.

Propriedades farmacocinéticas

A repaglinida é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, o que leva a um rápido aumento na concentração plasmática do fármaco. O pico dos níveis plasmáticos ocorre dentro de uma hora após a administração. Depois de ter atingido um máximo, o nível plasmático diminui rapidamente e a repaglinida é eliminada dentro de 4-6 horas. A meia-vida de eliminação plasmática é de aproximadamente 1 hora. A farmacocinética da repaglinida é caracterizada por uma biodisponibilidade absoluta média de 63% (Coeficiente de Variação 11%), baixo volume de distribuição 30 L (compatível com a distribuição no fluido intracelular) e rápida eliminação do sangue. Uma grande variabilidade interindividual (60%) nas concentrações plasmáticas da repaglinida foi detectada em estudos clínicos. A variabilidade intraindividual é de baixa a moderada (35%) e, como a repaglinida deve ser titulada de acordo com a resposta clínica, a sua eficácia não é afetada pela variabilidade interindividual.

Insuficiência renal:

As farmacocinéticas de dose única e do estado de equilíbrio da repaglinida foram avaliadas em pacientes com diabetes tipo 2 e vários graus de disfunção renal. Tanto a área sob a curva (AUC) como a C_{max} da repaglinida foram as mesmas nos pacientes com função renal normal e com insuficiência renal leve a moderada (valores médios 56,7 ng/mL*h versus 57,2 ng/mL*h e 37,5 ng/mL versus 37,7 ng/mL, respectivamente). Pacientes com função renal gravemente reduzida tiveram valores médios um pouco elevados da AUC e da C_{max} (98,0 ng/mL*h e 50,7 ng/mL, respectivamente), mas este estudo mostrou apenas uma pequena correlação entre os níveis de repaglinida e o clearance da creatinina. O ajuste da dose inicial não parece ser necessário para pacientes com disfunção renal. Aumentos subsequentes de dose da repaglinida devem ser feitos com cuidado em pacientes com diabetes tipo 2 que apresentam comprometimento grave da função renal ou insuficiência renal que requer hemodiálise.

Insuficiência hepática:

Um estudo aberto de dose única foi realizado com 12 indivíduos saudáveis e 12 pacientes com doença hepática crônica (DHC), classificada pela escala Child-Pugh e pelo clearance de cafeína. Os pacientes com comprometimento moderado a grave da função hepática tiveram concentrações séricas maiores e mais prolongadas tanto da repaglinida total como da não-ligada, em comparação aos indivíduos saudáveis

(AUC_{sadio}: 91,6 ng/mL*h; AUC_{pacientes DHC}: 368,9 ng/mL*h; C_{max} sadio: 46,7 ng/mL; C_{max}, pacientes DHC: 105,4 ng/mL). A AUC foi estatisticamente correlacionada com o clearance de cafeína. Nenhuma diferença nos perfis de glicose foi observada entre os grupos de pacientes. Os pacientes com disfunção hepática podem ficar expostos a maiores concentrações de repaglinida e de seus metabólitos do que os pacientes com função hepática normal, que recebem doses usuais. Por isso, a repaglinida deve ser usada com precaução em pacientes com comprometimento da função hepática. Intervalos mais longos entre os ajustes de dose devem ser utilizados para permitir a avaliação completa da resposta. Em humanos, a repaglinida liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (> 98%). Não foram observadas diferenças clínicas relevantes na farmacocinética da repaglinida, quando esta foi administrada 0, 15 ou 30 minutos antes de uma refeição ou em jejum. A repaglinida é completamente metabolizada, predominantemente via CYP2C8, mas também via CYP3A4, e nenhum metabólito com efeito hipoglicemiante clinicamente relevante foi identificado. A repaglinida e os seus metabólitos são eliminados principalmente na bile. Uma pequena fração (aproximadamente 8%) da dose administrada aparece na urina, preliminarmente como metabólitos. Menos de 2% do fármaco original é recuperado nas fezes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade conhecida à repaglinida ou a qualquer um dos componentes do produto;
- Diabetes tipo 1;
- Cetoacidose diabética, com ou sem coma;
- Existência de graves disfunções hepáticas;
- Gravidez ou amamentação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso concomitante de genfibrozila e de repaglinida deve ser evitado. Entretanto, se a combinação for considerada necessária, os níveis de glicose no sangue devem ser cuidadosamente controlados, uma vez que pode ser necessária a diminuição na dose de repaglinida.

A repaglinida deve ser prescrita se não ocorrer o controle da glicemia e se os sintomas de diabetes persistirem apesar da dieta e exercícios físicos.

A repaglinida, assim como outros secretagogos de insulina, é capaz de causar hipoglicemia. O tratamento combinado está associado a um aumento do risco de hipoglicemia. Pode ocorrer perda do controle glicêmico quando um paciente estabilizado pelo uso de qualquer hipoglicemiante oral é exposto a estresse, tal como febre, trauma, infecção ou cirurgia. Nestes casos, poderá ser necessário descontinuar a repaglinida e tratar com insulina temporariamente.

O efeito redutor da glicose sanguínea dos hipoglicemiantes orais diminui em muitos pacientes ao longo do tempo. Isto pode ser devido à progressão da gravidade do diabetes ou à diminuição da resposta ao produto. O fenômeno é conhecido como falha secundária, que se diferencia da falha primária, na qual o fármaco não é eficaz num determinado paciente na primeira administração.

Ajuste de dose e adesão à dieta e aos exercícios devem ser avaliados antes de classificar a resposta de um paciente como uma falha secundária.

Em pacientes debilitados ou desnutridos as doses de início e de manutenção devem ser bem estabelecidas e uma titulação cuidadosa da dose é necessária para evitar reações hipoglicêmicas.

Grupos específicos de pacientes:

Insuficiência hepática: Os pacientes com a função hepática comprometida podem ficar expostos a maiores concentrações de repaglinida e de seus metabólitos associados do que os pacientes com a função hepática normal, que recebem doses usuais. Por isso, a repaglinida deve ser usada com precaução em pacientes com comprometimento da função hepática. Intervalos mais longos entre os ajustes de dose devem ser utilizados para permitir a avaliação completa da resposta. (Ver “Propriedades farmacocinéticas”).

Insuficiência renal: Embora exista apenas pequena correlação entre o nível de repaglinida e o clearance de creatinina, a depuração plasmática total dos produtos é diminuída nos pacientes com disfunção renal grave.

Como a sensibilidade à insulina está aumentada em pacientes portadores de diabetes com insuficiência renal, é aconselhável ter cautela na titulação de dose destes pacientes. (Ver “Propriedades farmacocinéticas”).

Efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e operar máquinas: A capacidade de concentração e de reação do paciente pode ficar prejudicada como resultado da hipoglicemia. Este fato pode constituir um risco em situações nas quais estas capacidades são de especial importância (por exemplo, dirigir um automóvel ou operar máquinas). Os pacientes devem ser aconselhados a tomar precauções para evitar a hipoglicemia durante a condução. Isto é especialmente importante para aqueles pacientes que têm pouca ou nenhuma percepção dos sinais de alerta de hipoglicemia ou que têm episódios frequentes de hipoglicemia. A conveniência de dirigir nestas circunstâncias deve ser considerada.

Gravidez e Lactação: Não existem estudos da repaglinida em grávidas ou lactantes. Portanto, a segurança da repaglinida em gestantes não pode ser avaliada. A repaglinida não foi teratogênica em estudos em animais. O desenvolvimento de membro anormal não-teratogênico em fetos e filhotes recém-nascidos foi observado em ratos expostos a doses elevadas no último estágio da gravidez e durante o período da lactação. A repaglinida foi detectada no leite de animais de experimentação. A repaglinida não deve ser usada por mulheres grávidas ou que estejam planejando engravidar.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco: Nenhum estudo clínico específico foi realizado em pacientes com menos de 18 anos ou com mais de 75 anos de idade. O uso de repaglinida não é recomendado nestes pacientes. (Ver também Grupos específicos de pacientes em “Advertências e Precauções”).

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Este medicamento não deve ser utilizado por lactantes sem orientação médica.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Sabe-se que vários fármacos influenciam o metabolismo da glicose/ repaglinida, portanto possíveis interações devem ser consideradas pelo médico. Dados in vitro indicam que a repaglinida é metabolizada predominantemente pelo CYP2C8 e CYP3A4. Dados clínicos de voluntários sadios confirmam o CYP2C8 como sendo a enzima mais importante envolvida no metabolismo da repaglinida, apenas com efeito limitado de fortes inibidores do CYP3A4, mas a contribuição relativa pode ser aumentada se o CYP2C8 é inibido.

Consequentemente, o metabolismo e o clearance da repaglinida, podem ser alterados por fármacos que influenciam estas enzimas do citocromo P-450 através da inibição ou indução. Deve-se tomar cuidado especial quando ambos inibidores do CYP2C8 e CYP3A4 são administrados simultaneamente com a repaglinida.

Um estudo de interação medicamentosa em voluntários sadios demonstrou que a coadministração de genfibrozila (600 mg duas vezes ao dia), um inibidor do CYP2C8, e repaglinida (uma dose única de 0,25 mg) aumentou 8,1 vezes a AUC da repaglinida e 2,4 vezes a C_{max} e prolongou a meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) de 1,3 para 3,7 horas, resultando possivelmente em um maior e mais prolongado efeito redutor da glicemia pela repaglinida. O uso concomitante de genfibrozila e repaglinida deve, portanto, ser evitado. Se a combinação for considerada necessária, a glicemia deve ser cuidadosamente monitorada e a dose de repaglinida reduzida, se necessário.

A co-administração de itraconazol, um inibidor do CYP3A4, com genfibrozila e repaglinida, no mesmo estudo, resultou em um efeito ainda mais pronunciado; a AUC da repaglinida aumentou 19,4 vezes e a $t_{1/2}$ aumentou de 1,3 para 6,1 horas. A co-administração de trimetoprima (160 mg duas vezes ao dia), um fraco inibidor do CYP2C8, e repaglinida (uma dose única de 0,25 mg) resultou em pequenos aumentos na AUC da repaglinida, C_{max} e $t_{1/2}$ (1,6 vezes, 1,4 vezes e 1,2 vezes, respectivamente) sem efeitos estatisticamente significativos sobre os níveis de glicose no sangue. Esta ausência de efeito farmacodinâmico foi observada com uma dose subterapêutica de repaglinida. Uma vez que o perfil de segurança desta associação não foi estabelecido com doses superiores a 0,25 mg de repaglinida e 320 mg de trimetoprima, deve-se ter cautela no uso concomitante. Se o uso concomitante for necessário, um controle cuidadoso da glicemia e uma monitoração clínica rigorosa deverão ser realizados. A rifampicina, um potente indutor do CYP3A4, mas também do CYP2C8, atua tanto como um indutor quanto como um inibidor do metabolismo da repaglinida. O pré-tratamento de sete dias com rifampicina (600 mg), seguido pela co-administração de repaglinida (uma dose única de 4 mg) no 7º dia, resultou numa AUC 50% menor (efeito de uma indução e inibição combinada). Quando repaglinida foi administrada 24 horas após a última dose de rifampicina, uma redução de 80% da AUC da repaglinida foi observada (efeito de indução apenas).

O uso concomitante de rifampicina e repaglinida pode, portanto, induzir uma necessidade de ajuste de dose da repaglinida, que deve ser baseado em controles cuidadosos da glicemia, no início do tratamento com rifampicina (inibição aguda), após a administração (misto de inibição e indução), na interrupção (somente indução) e até aproximadamente uma semana após a descontinuação da rifampicina, quando o efeito indutor desta não está mais presente.

A co-administração de claritromicina (250 mg duas vezes ao dia), um potente inibidor baseado no mecanismo do CYP3A4, com repaglinida (uma dose única de 0,25 mg) aumentou ligeiramente a exposição da repaglinida (a AUC aumentou 1,4 vezes e a C_{max} 1,7 vezes) e o acréscimo médio da AUC de insulina sérica aumentou 1,5 vezes (e C_{max} 1,6 vezes).

O cetoconazol (200 mg ao dia), um potente inibidor do CYP3A4, mostrou um aumento limitado na exposição média da repaglinida (a AUC aumentou 1,2 vezes e a C_{max} 1,6 vezes), com perfis de glicemia alterados em menos de 8%, quando administrados concomitantemente (uma dose única de 4 mg de repaglinida).

A co-administração de cimetidina, nifedipina ou sinvastatina com repaglinida, todos substratos do CYP3A4, não alterou significativamente os parâmetros farmacocinéticos da repaglinida.

Estudos de interação medicamentosa realizados em voluntários sadios demonstraram que a repaglinida não teve efeito clinicamente relevante nas propriedades farmacocinéticas da digoxina, teofilina ou varfarina. Desse modo, não é necessário o ajuste da dose de digoxina, teofilina ou varfarina na co-administração com repaglinida.

Um estudo clínico farmacocinético em voluntários sadios demonstrou que a administração concomitante de contraceptivos orais (etinilestradiol/levonorgestrel) não alterou a biodisponibilidade total da repaglinida para um grau clinicamente relevante, embora os níveis de pico da repaglinida ocorressem mais cedo. A repaglinida não teve efeito clinicamente significativo sobre a biodisponibilidade do levonorgestrel, mas os efeitos sobre a biodisponibilidade do etinilestradiol não podem ser excluídos.

As seguintes substâncias podem aumentar e/ou prolongar o efeito hipoglicemiante da repaglinida: genfibrozila, claritromicina, cetoconazol, itraconazol, trimetoprima, outros antidiabéticos, inibidores da monoamina oxidase (IMAO), agentes beta-bloqueadores não-seletivos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), salicilatos, antiinflamatórios não-esteroidais (AINÉs), octreotida, álcool e esteroides anabólicos. As seguintes substâncias podem reduzir o efeito hipoglicemiante da repaglinida: contraceptivos orais, rifampicina, barbitúricos e carbamazepina, tiazidas, corticosteroides, danazol, hormônios da tireoide, octreotida e simpatomiméticos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A repaglinida deve ser conservada à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

Prazo de validade: 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.

Características do medicamento: Comprimido circular, avermelhado, biconvexo, com vinco em um dos lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A repaglinida é administrada por via oral, no período pré-prandial e titulada individualmente para otimizar o controle glicêmico. Além da auto-monitoração da glicemia e/ou glicose urinária, a glicemia do paciente deve ser monitorada periodicamente pelo médico para determinação da dose mínima efetiva. Os níveis de hemoglobina glicosilada também são importantes na monitoração da resposta do paciente à terapia. É necessária uma monitoração periódica para detectar uma redução inadequada da glicose sanguínea na dose máxima recomendada (ou seja, falha primária) e para detectar a perda de resposta adequada na redução da glicemia após um período inicial de eficácia (ou seja, falha secundária).

A administração a curto prazo da repaglinida pode ser suficiente durante períodos de perda transitória do controle em pacientes com diabetes tipo 2, que normalmente são bem controlados com dieta.

As doses são tomadas geralmente 15 minutos antes da refeição, mas o tempo pode variar de imediatamente ou até 30 minutos antes da refeição (ou seja, período pré-prandial de 2, 3 ou 4 refeições por dia). Os pacientes que omitirem uma refeição (ou adicionarem uma refeição) devem ser instruídos a omitir (ou adicionar) uma dose para aquela refeição.

Dose inicial:

A dose deve ser determinada pelo médico, de acordo com a resposta da glicose sanguínea do paciente. A dose inicial recomendada é de 0,5 mg por refeição em pacientes que nunca foram tratados com hipoglicemiantes. Deve-se respeitar um intervalo de aproximadamente

uma a duas semanas entre as etapas de titulação (conforme determinado pela resposta da glicemia). No caso de pacientes submetidos anteriormente a tratamento com outro hipoglicemiante oral, recomenda-se uma dose inicial de 1 mg por refeição.

Manutenção:

A dose única máxima recomendada é de 4 mg, administrada com as principais refeições. A dose diária máxima total não deve exceder 16 mg.

Pacientes submetidos anteriormente a tratamento com outros hipoglicemiantes orais:

Os pacientes podem ser transferidos diretamente de outros hipoglicemiantes orais para repaglinida. Entretanto, não existe relação exata de dose entre a repaglinida e outros hipoglicemiantes orais.

A dose inicial máxima recomendada para os pacientes transferidos para o tratamento com repaglinida é de 1 mg, administrada antes das refeições.

Terapia combinada:

A repaglinida pode ser administrada em combinação com metformina, quando a glicemia não for suficientemente controlada com metformina ou repaglinida isoladamente. A dose inicial de repaglinida é a mesma que a da monoterapia. A dose de cada medicamento deve ser ajustada de acordo com a resposta da glicemia.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente observados são alterações do nível de glicose no sangue, ou seja, hiperglicemia e hipoglicemia. A ocorrência de tais reações depende, como para qualquer terapia de diabetes, de fatores individuais, tais como hábitos alimentares, dose, exercícios físicos e estresse.

Doenças do sistema imune

Alergia:

Reações de hipersensibilidade podem ocorrer como prurido, erupções cutâneas e urticária.

Reações de hipersensibilidade generalizada ou reações imunológicas, tais como vasculite, podem ocorrer muito raramente.

Distúrbios do metabolismo e da nutrição

Hiperglicemia:

Os sintomas da hiperglicemia aparecem geralmente de forma gradual e podem incluir náuseas, sonolência, aumento da micção, sede e perda de apetite.

Hipoglicemia:

Tal como ocorre com outros antidiabéticos, a hipoglicemia tem sido observada após a administração da repaglinida. Os sintomas podem incluir ansiedade, tontura, sudorese, tremores, fome e dificuldade de concentração. Estas reações são, na sua maioria, leves e podem ser tratadas através da ingestão de carboidratos. Se forem graves e exigirem assistência médica, poderá ser necessária a infusão de glicose. Interações com outros medicamentos podem aumentar o risco de hipoglicemia (ver o item “Interações medicamentosas”).

Afecções oculares

Distúrbios visuais:

As alterações nos níveis de glicose sanguínea podem resultar em distúrbios visuais, especialmente no início do tratamento com hipoglicemiantes. Estas alterações são geralmente transitórias.

Distúrbios gastrointestinais

Queixas gastrointestinais tais como dor abdominal, diarreia, náusea, vômito e constipação foram relatados em estudos clínicos. A frequência e a gravidade desses sintomas não diferiram daqueles observados com outros secretagogos orais de insulina.

Afecções hepatobiliares

Alterações da função hepática:

Em casos muito raros foi relatada disfunção hepática grave, entretanto, não foi estabelecida uma relação causal com a repaglinida.

Exames

Enzimas hepáticas aumentadas:

Casos isolados de aumento das enzimas hepáticas foram relatados durante o tratamento com a repaglinida. A maioria dos casos foram leves e transitórios, e raros pacientes interromperam o tratamento devido ao aumento das enzimas hepáticas.

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

10. SUPERDOSE

Em um estudo clínico com portadores de diabetes tipo 2, a repaglinida foi administrada semanalmente em doses escalonadas de 4-20 mg em cada uma das quatro refeições diárias, ao longo de 6 semanas. Poucos eventos adversos foram observados, exceto aqueles associados ao efeito pretendido de redução da glicemia. Como a hipoglicemia neste estudo foi evitada através da ingestão aumentada de calorias, uma superdose relativa pode resultar num efeito redutor de glicose exagerado com desenvolvimento de sintomas hipoglicêmicos (tontura, sudorese, tremores, cefaleia, etc.). Se estes sintomas ocorrerem, medidas adequadas devem ser tomadas para corrigir os baixos níveis de glicose sanguínea (carboidratos orais).

Hipoglicemia mais grave com convulsão, perda de consciência ou coma deve ser tratada com glicose intravenosa.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0235.1027

Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina

CRF-SP nº 22.234

Registrado por: EMS S/A.

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08

Bairro Chácara Assay

CEP 13.186-901 - Hortolândia/SP

CNPJ: 57.507.378/0003-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado, embalado e comercializado por: EMS S/A

Hortolândia /SP

Ou

Fabricado por: NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Manaus/AM

Embalado e comercializado por: EMS S/A

Hortolândia /SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC: 0800-191914

www.ems.com.br



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 de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/10/2017	2154331/17-3	10459 – Genérico - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/10/2017	2154331/17-3	10459 – Genérico - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/10/2017	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP / VPS	Embalagem contendo 15, 30, 60 (Emb Hosp) e 120 (Emb Hosp) comprimidos
26/10/2018	1035995/18-8	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/09/2018	0960130/18-9	11022 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	N/A	Dizeres Legais	VP / VPS	Embalagem contendo 15, 30, 60 (Emb Hosp) e 120 (Emb Hosp) comprimidos
N/A	N/A	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem contendo 15, 30, 60 (Emb Hosp) e 120 (Emb Hosp) comprimidos