

cilostazol

EMS S/A

Comprimido

50 mg e 100 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cilostazol

“Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999”

APRESENTAÇÕES

Comprimido de 50 mg e 100 mg. Embalagem contendo 08, 15, 30 ou 60 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 50 mg contém:

cilostazol..... 50,00 mg
excipiente* q.s.p. 1 com

*celulose microcristalina, hipromelose, amido, estearato de magnésio, dióxido de silício, croscarmellose sódica.

Cada comprimido de 100 mg contém:

cilostazol..... 100,00 mg
excipiente* q.s.p. 1 com

*celulose microcristalina, hipromelose, amido, estearato de magnésio, dióxido de silício, croscarmellose sódica e óxido de ferro amarelo.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tratamento de doença vascular periférica, para redução do sintoma da claudicação intermitente e na prevenção da recorrência de acidente vascular cerebral (AVC).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos duplos-cegos (placebo-controlados) demonstraram que cilostazol aumenta a distância caminhada sem dor em pacientes com claudicação intermitente estável em cerca de três a quatro semanas. A capacidade do cilostazol em aumentar a distância caminhada sem dor em pacientes com claudicação intermitente estável foi estudada em oito estudos clínicos, randomizados, placebo-controlados, duplos-cegos, com 12-24 semanas de duração, utilizando dosagens de 50-100 mg/d via oral (n=303); 200 mg/d via oral (n=998) e placebo (n=973). A eficácia foi determinada principalmente pela mudança na distância máxima caminhada em relação ao basal (comparada à alteração com placebo) em um dos vários testes padrão de exercício em esteira rolante. Comparados aos pacientes tratados com placebo, os pacientes tratados com o cilostazol 50 mg ou 100 mg duas vezes ao dia por via oral apresentaram aumento estatisticamente significativo na distância caminhada tanto antes do início da dor de claudicação (distância caminhada livre de dor) quanto da distância antes dos sintomas limitantes do esforço sobrevirem (distância máxima caminhada). O efeito do cilostazol na distância caminhada foi observado já no primeiro ponto de observação da terapia de duas a quatro semanas após o início da análise. Por meio de oito ensaios clínicos, a taxa de aumento da distância máxima caminhada pelos pacientes tratados com cilostazol, expressos como porcentagem média em relação ao basal foi de 28% a 100%. As alterações correspondentes no grupo placebo foram de -10% a 41%; segundo Beebe et al.(1999^a), Dawson et al. (1989^a).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O cilostazol tem como substância ativa o cilostazol, derivado quinolinônico inibidor da fosfodiesterase celular (mais especificamente da fosfodiesterase tipo III). Sua fórmula empírica é C₂₀H₂₇N₅O₂ e seu peso molecular, 369,46. O cilostazol é 6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)butoxi]-3,4-diidro-2(1H)-quinolinona. O cilostazol apresenta-se na forma de cristais brancos a quase brancos ou pó cristalino facilmente solúvel em etanol e metanol e praticamente insolúvel em água, ácido clorídrico 0,1 N e hidróxido de sódio.

Seu mecanismo de ação se dá pela inibição da ação da fosfodiesterase III e supressão da degradação da adenosina monofosfato (AMP) cíclico, com o consequente aumento de sua concentração nas plaquetas e vasos sanguíneos, produzindo inibição da agregação plaquetária e vasodilatação. O cilostazol inibe reversivelmente a agregação plaquetária induzida por uma variedade de estímulos, incluindo trombina, adenosina difosfato (ADP), colágeno, ácido araquidônico, epinefrina, e estresse de cisalhamento.

Os efeitos do cilostazol sobre os níveis lipídicos do sangue foram analisados nos pacientes que tomaram a medicação tanto nos estudos gerais como em ensaios específicos. Após 12 semanas, em comparação ao placebo, o cilostazol promoveu redução nos triglicérides de 29,3 mg/dL (15%) e aumento de 4,0 mg/dL (cerca de 10%) na lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol), após uma dose oral diária de 200 mg de cilostazol.

O cilostazol tem influência na função cardiovascular. Produz dilatação dos leitos vasculares de forma não homogênea, com maior dilatação na artéria femoral do que na vertebral e na carótida ou mesentérica superior. As artérias renais não foram responsivas aos efeitos do cilostazol.

Foi observado que, em cachorros e macacos, essa substância aumentou os batimentos cardíacos, a força contrátil miocárdica e o fluxo sanguíneo coronário, bem como a automaticidade ventricular. A contratilidade ventricular esquerda foi aumentada nas doses requeridas para inibir a agregação plaquetária. A condução atrioventricular (AV) foi acelerada. Nos humanos, os batimentos cardíacos aumentaram proporcionalmente às doses em uma média de 5,1 a 7,4 batimentos/min em pacientes tratados com doses orais de 50 mg e 100 mg duas vezes ao dia, respectivamente. Em 264 pacientes avaliados com monitoração por Holter, mais pacientes tratados com cilostazol tiveram aumento de extrassístoles ventriculares e de episódios de taquicardia ventricular não sustentada, comparados ao grupo placebo. Esse aumento não foi relacionado às doses utilizadas.

O cilostazol tem boa absorção após a administração oral. A presença de alimentos gordurosos aumenta sua absorção, com aumento aproximado de 90% na $C_{máx}$ e 25% na ASC. Sua biodisponibilidade absoluta não é conhecida. Ele é extensivamente metabolizado pelas enzimas hepáticas do citocromo P450, principalmente a CYP3A4, e em extensão menor pela CYP2C19, com os metabólitos basicamente excretados pela urina. Dois metabólitos são ativos, com um metabólito apresentando mínimo de 50% da atividade farmacológica após administração do cilostazol. Seu perfil farmacocinético é aproximadamente dose-proporcional. O cilostazol e seus metabólitos ativos têm meia-vida aparente de eliminação de 11-13 horas. O cilostazol e seus metabólitos ativos se acumulam cerca de duas vezes com a administração crônica e alcançam níveis sanguíneos de estado de equilíbrio dentro de poucos dias. A farmacocinética do cilostazol e de seus metabólitos ativos principais foi similar em indivíduos saudáveis e em pacientes com claudicação intermitente devido à doença periférica arterial. A ligação do cilostazol às proteínas plasmáticas é de 95%-98%, predominantemente à albumina. A média porcentual de ligação para 3,4-deidro-cilostazol é de 97,4% e para o 4'-trans-hidroxi-cilostazol, de 66%. Insuficiência hepática leve não altera a ligação proteica.

A fração livre de cilostazol foi 27% maior nos indivíduos com comprometimento da função renal do que em indivíduos normais. Seu deslocamento das proteínas plasmáticas pela eritromicina, quinidina, varfarina e omeprazol não foi clinicamente significativo.

O cilostazol é eliminado predominantemente por metabolismo e subsequente excreção urinária de seus metabólitos. Estudos in vitro demonstraram que as principais isoenzimas envolvidas no metabolismo do cilostazol foram do sistema CYP3A4 e, em menor extensão, do CYP2C19. A enzima responsável pelo metabolismo do 3,4-deidro-cilostazol, o mais ativo dos metabólitos, não é conhecida. Após administração oral de 100 mg de cilostazol radiomarcado, 56% dos componentes encontrados no plasma foram o próprio cilostazol, sendo 15% como 3,4-deidro-cilostazol (4-7 vezes como ativo do cilostazol) e 4% como 4'-trans-hidroxi-cilostazol (um quinto como metabólito ativo). A principal via de eliminação foi pela urina (74%), com o remanescente excretado nas fezes (20%). Nenhuma quantidade mensurável de cilostazol inalterado foi excretada na urina, e menos de 2% da dose foi excretada como 3,4-deidro-cilostazol. Cerca de 30% da dose foi excretada na urina como 4'-trans-hidroxi-cilostazol. O remanescente foi excretado como outros metabólitos, nenhum deles excedendo 5%. Não houve evidência de indução de microenzimas hepáticas.

Idade e gênero: não foram identificadas diferenças significativas nos clearances orais do cilostazol e seus metabólitos, ajustados de acordo com o peso corpóreo, com relação à idade e/ou gênero nos pacientes na faixa etária de 50-80 anos.

Tabagistas: a análise farmacocinética populacional sugere que os fumantes apresentam redução de cerca de 20% da exposição ao cilostazol.

Insuficiência hepática: a farmacocinética do cilostazol e de seus metabólitos foi similar em indivíduos com doença hepática leve em relação aos saudáveis. Pacientes com comprometimento hepático moderado a grave não foram avaliados.

Insuficiência renal: a atividade farmacológica total do cilostazol e de seus metabólitos foi similar em indivíduos com insuficiência renal leve e moderada e em indivíduos normais. Na insuficiência renal avançada, ocorrem aumento dos níveis metabólicos e alteração da ligação proteica do composto principal e de seus metabólitos. A atividade farmacológica esperada, no entanto, baseada nas concentrações plasmáticas e na potência inibitória relativa do fármaco principal e de seus metabólitos mostrou-se pouco

alterada. Pacientes em diálise não foram estudados, mas é improvável que o cilostazol possa ser removido eficientemente por diálise devido à sua alta ligação às proteínas plasmáticas (95%-98%)

4. CONTRAINDICAÇÕES

O cilostazol é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao cilostazol ou a qualquer componente de sua formulação.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência cardíaca, distúrbios hemostáticos, úlcera péptica hemorrágica ou hemorragia intracraniana.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

As consequências do uso prolongado de inibidores da fosfodiesterase III em pacientes que não apresentam insuficiência cardíaca ainda não foram estabelecidas. Estudos com duração de cerca de seis meses mostraram que, nesse período, os pacientes permaneceram relativamente estáveis. O risco relativo calculado de morte de 1,2 apresentou limite de confiança de 95% (0,5-3,1).

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

Foram reportados casos raros de trombocitopenia ou leucopenia evoluindo para agranulocitose quando o cilostazol não foi imediatamente descontinuado. A agranulocitose, no entanto, foi reversível com a descontinuação do cilostazol.

É recomendado cuidado especial em pacientes com insuficiência hepática moderada e grave.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática durante todo o tratamento.

Pacientes com insuficiência renal com clearance de creatinina menor do que 25 mL/min devem ser cuidadosamente acompanhados.

Uso em idosos: em estudo realizado com um total de 2.274 pacientes, dos quais 56% acima de 65 anos de idade e, 16% acima de 75 anos, não foram observadas diferenças com relação à eficácia e à segurança entre esses indivíduos e indivíduos mais jovens. Outro estudo clínico não identificou diferença nas respostas entre pacientes idosos e jovens; porém, uma eventual maior sensibilidade em alguns idosos não pode ser descartada. Estudos farmacocinéticos não revelaram nenhum efeito relacionado à idade quanto à absorção, distribuição, metabolismo e eliminação do cilostazol e seus metabólitos. O cilostazol poderá ser utilizado em pacientes com mais de 65 anos, desde que observadas as contraindicações, precauções, interações medicamentosas e reações adversas.

Teratogenicidade e reprodução: a administração de uma dieta contendo cilostazol em machos e fêmeas de ratos e camundongos por mais de 104 semanas com doses de 500 mg/kg/d em ratos e 1.000 mg/kg/d em camundongos não revelou nenhuma evidência de potencial carcinogênico. As doses máximas administradas tanto nos estudos com ratos quanto com camundongos foram, com base na exposição sistêmica básica, menores do que a exposição humana à dose máxima recomendada do fármaco. O cilostazol demonstrou-se negativo para mutação genética bacteriana, reparo de DNA bacteriano, mutação genética de células de mamíferos e ensaios in vivo de anomalia cromossômica em células de medula óssea de ratos, mas foi associado a aumento significativo de anomalias cromossômicas em ensaios in vitro com células ovarianas de hamsters chineses. Não afetou a fertilidade ou o desempenho de acasalamento dos ratos machos e fêmeas em doses maiores como 1.000 mg/kg/d. Nessa dose, as exposições sistêmicas (ASCs) do cilostazol livre foram menores do que 1,5 vez em machos e cerca de cinco vezes em fêmeas a exposição à dose máxima humana recomendada.

Mulheres grávidas: Categoria de risco na gravidez: C

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

Em estudo de desenvolvimento de toxicidade em ratos, a dose oral de 1.000 mg/kg/d de cilostazol foi associada à redução do peso fetal e aumento da incidência de anomalias cardiovasculares, renais e esqueléticas (anomalias do septo ventricular, arco aórtico e da artéria subclávia, dilatação renal pélvica, 14ª costela e ossificação retardada). Nessa dose, a exposição sistêmica ao cilostazol livre em ratas não prenhas foi cerca de cinco vezes a exposição humana na dose máxima recomendada. Incidência aumentada de defeitos do septo ventricular e ossificação retardada foram também observadas com doses de 150 mg/kg/d (cinco vezes a dose máxima recomendada em humanos com base na exposição sistêmica). Em estudo de toxicidade em coelhos, incidência aumentada de retardo da ossificação do esterno foi observada em doses tão baixas quanto 150 mg/kg/d. Em coelhas não prenhas que receberam 150 mg/kg/d, a exposição ao cilostazol livre foi consideravelmente mais baixa do que a observada nos humanos na dose máxima recomendada e a exposição ao 3,4-deidro-cilostazol foi escassamente detectável. Quando o cilostazol foi administrado em ratos durante o final da gravidez e lactação, foi observada incidência aumentada de natimortos e redução de peso da prole nas doses de 150 mg/kg/d (cinco vezes a dose máxima recomendada em humanos com base na exposição sistêmica). Não há estudos

adequados e bem controlados em mulheres grávidas.

Lactação: em experimentos animais (ratos), foi relatada a transferência do cilostazol para o leite. Por causa do risco potencial aos lactentes, deve ser avaliada a interrupção da amamentação ou a descontinuação do cilostazol.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

Para a concentração de 100 mg: Atenção: Contém o corante óxido de ferro amarelo que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O cilostazol é extensivamente metabolizado pelas enzimas do citocromo P450. Deve-se ter cautela na coadministração com inibidores da CYP3A4 (como cetoconazol e eritromicina) ou inibidores da CYP2C19 (como omeprazol). O diltiazem aumenta a concentração plasmática do cilostazol e de seus metabólitos. Entretanto, o cilostazol parece não causar aumento dos níveis plasmáticos de fármacos metabolizados pelo CYP3A4. Pode ocorrer aumento de tendência hemorrágica com anticoagulantes, antiagregantes plaquetários, agentes trombolíticos e prostaglandina E1.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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 de 50 mg, na cor branca, oblongo, biconvexo e liso.

Comprimido de 100 mg, na cor amarela, oblongo, biconvexo e liso.

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 dosagem recomendada é de 50 mg ou 100 mg duas vezes ao dia, conforme orientação médica.

Deve-se considerar a dose de 50 mg duas vezes ao dia quando houver coadministração com inibidores do CYP3A4, como cetoconazol, itraconazol, eritromicina e diltiazem, e com inibidores do CYP2C19, como omeprazol. Pacientes com insuficiência renal classe III ou mais avançada também devem utilizar a dose de 50 mg duas vezes ao dia como padrão.

O cilostazol deve ser tomado com um copo de água em jejum ou respeitando o intervalo de meia hora antes ou duas horas após o café da manhã ou jantar, conforme orientação médica.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações muito comuns ($\geq 10\%$): cefaleia, diarreia. Dor abdominal, dor nas costas e infecção. Palpitação e taquicardia. Fezes amolecidas, dispepsia, flatulência e náusea. Edema periférico. Mialgia. Tontura e vertigem. Tosse aumentada, faringite e rinite.

Reações comuns ($\geq 1\%$ e $< 10\%$): calafrios, edema de face ou língua, febre, edema generalizado, mal-estar, rigidez do pescoço, dor pélvica e hemorragia retroperitoneal. Fibrilação atrial, flutter atrial, infarto cerebral, isquemia cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, parada cardíaca, infarto do miocárdio, isquemia miocárdica, arritmia nodal, edema periférico, hipotensão arterial, hipotensão postural, hemorragia, taquicardia supraventricular, síncope, varizes, vasodilatação, extrassístolias ventriculares e taquicardia ventricular. Anorexia, colelitíase, colite, úlcera duodenal, duodenite, hemorragia esofagiana, esofagite, aumento de gama GT, gastrite, gastroenterite, hemorragia gengival, hematêmese, melena, úlcera péptica, abscesso periodontal, hemorragia retal, úlcera gástrica e glossite. Diabetes mellitus. Anemia, equimose, anemia ferropriva, policitemia, eritrocitose e púrpura. Aumento de creatinina, gota, dislipidemia e hiperuricemia. Artralgia, dor óssea e bursite. Ansiedade, insônia e neuralgia.

Asma, epistaxe, hemoptise, pneumonia e sinusite. Pele seca, furunculose, hipertrofia cutânea e urticária. Ambliopia, cegueira, conjuntivite, diplopia, dor de ouvido, hemorragia ocular, hemorragia retiniana e tinnitus. Albuminúria, cistite, urgência urinária, hemorragia vaginal e vaginite.

Reações raras ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$): comprometimento renal e insuficiência renal

Relatos de eventos adversos pós-comercialização: dor, dor no peito e ondas de calor. Torsades de pointes, prolongamento do intervalo QTc (ocorreram em pacientes cardíacos, como bloqueio atrioventricular, insuficiência cardíaca e bradiarritmia. O cilostazol foi utilizado em indicação não aprovada devido à sua ação inotrópica positiva). Trombose subaguda ocorreu em pacientes que utilizaram o cilostazol em indicação não aprovada para a prevenção de complicação trombótica após a colocação de stent coronário. Hemorragia gastrointestinal. Disfunção hepática, anormalidades nos testes funcionais e icterícia. Agranulocitose, granulocitopenia, trombocitopenia, leucopenia e tendência hemorrágica. Hemorragia intracraniana e acidente vascular cerebral. Hemorragia pulmonar e pneumonia intersticial.

Hemorragia subcutânea, prurido, erupções cutâneas incluindo síndrome de Stevens-Johnson, erupção farmacocutânea e dermatite medicamentosa. Em complicações de procedimento ou envenenamento foram descritos hematoma extradural e subdural. Foram citados ainda aumento da glicose sanguínea, do ácido úrico sanguíneo, redução da contagem de plaquetas, redução da contagem das células brancas e aumento da ureia sanguínea, hematúria e polaciúria.

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

10. SUPERDOSE

Os dados sobre superdosagem do cilostazol em humanos são limitados.

Os sinais e sintomas de sobredose aguda podem ser antecipados pelos seguintes efeitos farmacológicos: cefaleia intensa, diarreia, hipotensão, taquicardia e possivelmente arritmias cardíacas. O paciente deve ser cuidadosamente observado e, se necessário, deve receber tratamento de suporte. A DL₅₀ oral em cães é maior do que 2,0 g/kg e em ratos é maior do que 5,0 g/kg. Devido à alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas é improvável que o cilostazol possa ser removido por hemodiálise ou por diálise peritoneal.

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

III- DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0235.1263

Concentração de 50 mg:

Registrado e produzido por: **EMS S/A** Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP – CEP: 13186-901
CNPJ: 57.507.378/0003-65
indústria brasileira

Ou

Produzido por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**
Manaus/ AM

Concentração de 100 mg:

Registrado por: **EMS S/A**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/ SP – CEP: 13186-901
CNPJ: 57.507.378/0003-65
indústria brasileira

Produzido por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**
Manaus/ AM

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

SAC: 0800 019 19 14

bula-prof-714053-EMS-v4

Histórico de alteração da 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
25/05/2018	0427499/18-7	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula– RDC 60/12	18/12/2017	2299461/17-1	155 GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO	21/05/2018	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/ VPS	Comprimidos embalagens contendo 08, 15, 30 e 60.
17/02/2020	0488312/20-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESSE MEDICAMENTO? 8. QUAIS MALES ESSE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS: 7. CUIDADOS E ARMAZENAMENTO DO PRODUTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/ VPS	Comprimidos embalagens contendo 08, 15, 30 e 60
10/12/2020	4369919/20-7	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de	N/A	N/A	N/A	N/A	9- Reações adversas III Dizeres legais	VP/ VPS	Comprimidos embalagens contendo 08, 15, 30 e 60

		Bula - RDC 60/12							
09/08/2022	4527753/22-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido de 50 mg e 100mg. Embalagem contendo 08, 15, 30 ou 60 unidades.
24/10/2022	4857584/22-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	30/09/2022	4763570/22-3	11022 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	30/09/2022	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido de 50 mg e 100mg. Embalagem contendo 08, 15, 30 ou 60 unidades.
31/01/2023	0098542/23-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/01/2023	0095034/23-3	11131 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Exclusão de local de fabricação do medicamento	31/01/2023	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido de 50 mg e 100mg. Embalagem contendo 08, 15, 30 ou 60 unidades.
16/05/2023	0496818/23-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 4. CONTRAINDICAÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES	VP VPS	Comprimido de 50 mg e 100mg. Embalagem contendo 08, 15, 30 ou 60 unidades.

							ADVERSAS 10. SUPERDOSE		
-	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III - DIZERES LEGAIS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES. 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO. 9. REAÇÕES ADVERSAS III - DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido de 50 mg e 100mg. Embalagem contendo 08, 15, 30 ou 60 unidades.