



AMOXICILINA

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Cápsula dura

500mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

amoxicilina

Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Cápsula dura.

Embalagens contendo 15 ou 21 cápsulas duras.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 40KG

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura contém:

amoxicilina tri-hidratada (equivalente a 500mg de amoxicilina) 574mg

excipientes q.s.p. 1 cápsula dura

(dióxido de silício, laurilsulfato de sódio e estearato de magnésio).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

A amoxicilina é um antibiótico de amplo espectro indicado para o tratamento de infecções bacterianas causadas por germes sensíveis à ação da amoxicilina.

As cepas dos seguintes microrganismos geralmente são sensíveis à ação bactericida da amoxicilina in vitro:

Gram-positivos

Aeróbios: *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus* sensível a penicilina, espécies de *Corynebacterium*, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*.

Anaeróbios: espécies de *Clostridium*.

Gram-negativos

Aeróbios: *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, espécies de *Salmonella*, espécies de *Shigella*, *Bordetella pertussis*, espécies de *Brucella*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella septica*, *Vibrio cholerae*, *Helicobacter pylori*.

A amoxicilina é suscetível à degradação por betalactamases, portanto o espectro de atividade de amoxicilina não abrange os microrganismos que produzem essas enzimas, ou seja, não inclui o *Staphylococcus* resistente e todas as cepas de *Pseudomonas*, *Klebsiella* e *Enterobacter*.

A suscetibilidade à amoxicilina irá variar de acordo com a região e ao longo do tempo. Sempre que disponíveis, dados de sensibilidade locais devem ser consultados. Quando necessário, devem ser feitos testes de amostragem microbiológica e testes de sensibilidade.

2. RESULTADO DE EFICÁCIA

A amoxicilina (80-90mg/kg/dia, em duas doses diárias) é indicada como primeira escolha no tratamento da otite média aguda em estágio inicial.

Referência: Casey JR. Treating acute otitis media post-PCV-7: judicious antibiotic therapy. Postgrad Med. 2005 Dec;118 (6 Suppl Emerging):32-3, 24- 31)

Um estudo duplo cego, randomizado demonstrou eficácia clínica em 90% dos pacientes com otite média aguda, quando tratados com amoxicilina nas doses de 40 a 45mg/kg/dia.

Referência: Garrison, GD, et al. High-dose versus standard-dose amoxicillin for acute otitis media. Ann Pharmacother 38(1):15-19, 2004.

No tratamento de rinossinusite bacteriana a amoxicilina demonstrou eficácia clínica em 83 a 88% dos casos.

Referência: Poole MD, Portugal LG. Treatment of rhinosinusitis in the outpatient setting. Am J Med. 2005 Jul;118 Suppl 7A:45S-50S.

Em um estudo conduzido com 389 crianças que apresentavam quadro de faringo-amigdalite causada por *Streptococcus* Beta-hemolítico, foi obtido cura clínica em 84% dos pacientes tratados com amoxicilina.

Referência: Curtin-Wirt C, Casey JR, et al. Efficacy of penicillin vs. amoxicillin in children with group A beta hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis. Clin Pediatr (Phila). 2003 Apr;42(3):219-25.

A grande maioria das diretrizes que discorrem sobre o tratamento da pneumonia adquirida na comunidade indicam como terapêutica empírica amoxicilina administrada por via oral ou amoxicilina/clavulanato, ou cefuroxima por via intravenosa quando os pacientes necessitam de hospitalização. O Centers for Disease Control Drug-Resistant *S. pneumoniae* Therapeutic Working Group identificou betalactâmicos orais, incluindo cefuroxima, amoxicilina e amoxicilina/ácido clavulânico como opções apropriadas para a terapia de primeira linha na pneumonia adquirida na comunidade em adultos em tratamento ambulatorial e crianças.

Referência: McCracken GH Jr. Diagnosis and management of pneumonia in children. Pediatr Infect Dis J. 2000 Sep;19(9):924-8.

Jain NK et al (1991) realizou um estudo com 38 pacientes com diagnóstico de bronquiectasia, o qual demonstrou que a posologia de 3g de amoxicilina duas vezes ao dia foi eficaz em 66.66% dos pacientes que apresentaram falha com o tratamento com 1,5g duas vezes ao dia.

Referência: Jain NK, et al. Clinical and spirometric improvement in bronchiectasis - effects of varying doses of amoxycillin. Lung India. 1991 Aug; 9(3): 90-4.

Baddour et al. (1989) relataram 92,3% de sucesso clínico em 231 pacientes do sexo feminino com gonorreia, tratadas com dose única 3g de amoxicilina e probenecida. Em outro estudo, Klima (1978) submeteu 70 pacientes do sexo masculino com gonorreia aguda, a tratamento com uma dose única de 2g de amoxicilina, sendo que o regime adotado foi bem sucedido em 98,2% dos casos.

Referência: Baddour LM, Gibbs RS, Mertz G, Cocchetto DM, Noble RC. Clinical comparison of single oral-dose cefuroxime axetil and amoxicillin with probenecid for uncomplicated gonococcal infections in women. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33(6): 801-804. Klima J. Single dose treatment of acute male gonorrhoea with amoxycillin. Ceskoslovenska dermatologie 1978; 53(2): 118-23.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Este medicamento contém como princípio ativo a amoxicilina, quimicamente, D-(-)-alfa-amino p-hidroxibenzil penicilina, uma aminopenicilina semissintética do grupo betalactâmico de antibióticos. Tem amplo espectro de atividade antibacteriana contra muitos microrganismos gram-positivos e gram-negativos, agindo através da inibição da biossíntese do mucopeptídeo da parede celular.

A amoxicilina age rapidamente como bactericida e possui o perfil de segurança de uma penicilina. A amoxicilina é suscetível à degradação por betalactamases e, portanto, o espectro de atividade de amoxicilina não abrange os microrganismos que produzem essas enzimas, entre eles *Staphylococcus* resistente e todas as cepas de *Pseudomonas*, *Klebsiella* e *Enterobacter*.

A prevalência de resistência adquirida é dependente do tempo e localização geográfica e para algumas espécies pode ser muito alta. É desejável que se tenham informações locais quanto à resistência, particularmente quando se tratar de infecções graves.

Suscetibilidade in vitro de microrganismos à amoxicilina

Espécies comumente suscetíveis:

- Aeróbios gram-positivos: *Bacillus anthracis*, *Enterococcus faecalis**, *Streptococcus beta-hemolíticos**, *Listeria monocytogenes*
- Aeróbios gram-negativos: *Bordetella pertussis*
- Outra: *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Treponema pallidum*.

Espécies para as quais resistência adquirida pode ser um problema:

- Aeróbios gram-negativos: *Escherichia coli**, *Haemophilus influenzae**, *Helicobacter pylori**, *Proteus mirabilis**, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Neisseria gonorrhoeae**, *Pasteurella spp.*, *Vibrio cholerae*
- Aeróbios gram-positivos: estafilococos coagulase negativo*, *Corynebacterium spp.*, *Staphylococcus aureus**, *Streptococcus pneumoniae**, *Streptococcus do grupo viridans**
- Anaeróbios gram-negativos: *Fusobacterium spp.*

— Outros: *Borrelia burgdorferi*

Organismos inerentemente resistentes:

- Aeróbios gram-positivos: *Enterococcus faecium*⁺
- Aeróbios gram-negativos: *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*
- Anaeróbios gram-negativos: *Bacteroides spp.* (muitas cepas de *Bacteroides fragilis* são resistentes)

Outros: *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Legionella spp.*

*A eficácia clínica da amoxicilina foi demonstrada em estudos clínicos

≠ Suscetibilidade intermediária natural na ausência de mecanismos adquiridos de resistência

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A amoxicilina é bem absorvida. Sua administração oral na dosagem de 3 vezes ao dia geralmente produz altos níveis plasmáticos, independentemente do momento da ingestão de alimentos. A amoxicilina apresenta uma boa penetração nas secreções bronquiais e elevadas concentrações urinárias na forma de antibiótico inalterado.

Distribuição

A amoxicilina não é altamente ligada a proteínas plasmáticas; cerca de 18% do total da droga presente no plasma são ligados a proteínas. A amoxicilina se difunde rapidamente na maioria dos tecidos e líquidos corporais, com exceção do cérebro e da medula espinhal. A inflamação geralmente aumenta a permeabilidade das meninges às penicilinas, e isso pode ser aplicado à amoxicilina.

Excreção

A principal via de eliminação da amoxicilina são os rins. Cerca de 60% a 70% de amoxicilina são excretados inalterados pela urina durante as primeiras seis horas após a administração de uma dose padrão. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente uma hora.

A amoxicilina também é parcialmente eliminada pela urina, como ácido peniciloico inativo, em quantidades equivalentes a 10% a 25% da dose inicial.

A administração simultânea de probenecida retarda a excreção da amoxicilina.

Pequenas quantidades da droga são também excretadas nas fezes e na bile.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A amoxicilina é uma penicilina e não deve ser administrada a pacientes com histórico de hipersensibilidade a antibióticos betalactâmicos (ex. penicilinas e cefalosporinas).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de iniciar o tratamento com amoxicilina, deve-se fazer uma investigação cuidadosa das reações prévias de hipersensibilidade do paciente a penicilinas ou cefalosporinas. Sensibilidade cruzada entre penicilinas e cefalosporinas é bem documentada. Há relatos de reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (incluindo reações adversas severas anafilactoides e cutâneas) em pacientes sob tratamento com penicilinas. Essas reações são mais prováveis em indivíduos com histórico de hipersensibilidade a antibióticos betalactâmicos (ver Contraindicações). As reações de hipersensibilidade também podem progredir para a síndrome de Kounis, uma reação alérgica grave que pode resultar em infarto do miocárdio. Os sintomas destas reações podem incluir dor torácica que ocorre em associação com uma reação alérgica à amoxicilina (ver Reações Adversas). A síndrome de enterocolite induzida por medicamentos foi relatada principalmente em crianças recebendo amoxicilina (ver Reações Adversas). A síndrome de enterocolite induzida por medicamentos é uma reação alérgica cujo sintoma principal é o vômito prolongado (1-4 horas após a administração do medicamento) na ausência de sintomas alérgicos na pele ou respiratórios. Outros sintomas podem incluir dor abdominal, letargia, diarreia, hipotensão ou leucocitose com neutrofilia. Em casos graves, a síndrome de enterocolite induzida por medicamentos pode evoluir para choque. Se uma reação alérgica ocorrer, a amoxicilina deve ser descontinuada e deve ser instituída uma terapia alternativa. Reações anafiláticas sérias podem exigir um tratamento de emergência imediato com adrenalina. Pode ser necessário o uso de oxigênio, esteróides intravenosos e manejo das vias aéreas, incluindo intubação.

Linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH)/síndrome de ativação de macrófagos (MAS) foi relatada em pacientes que receberam amoxicilina (ver Reações Adversas). HLH/MAS é uma síndrome de ativação imunológica patológica, que pode ser potencialmente fatal. Os sinais e sintomas clínicos de HLH/MAS incluem febre, erupção cutânea, sintomas neurológicos, hepatosplenomegalia, linfadenopatia, citopenias, altos níveis de ferritina sérica, hipertrigliceridemia e alterações na função hepática e na coagulação.

Pacientes que desenvolverem esses sinais e sintomas devem ser avaliados imediatamente, e o diagnóstico de HLH/MAS deve ser considerado. O tratamento com amoxicilina deve ser interrompido, a menos que seja estabelecida uma etiologia alternativa para HLH/MAS.

Deve-se evitar a amoxicilina se houver suspeita de mononucleose infecciosa, já que a ocorrência de rash eritematosos (mobiliiformes) após o uso de amoxicilina tem sido associada a esta condição.

O uso prolongado também pode, ocasionalmente, resultar em supercrescimento de microrganismos não sensíveis.

Colite pseudomembranosa tem sido relatada com o uso de antibióticos e a gravidade pode variar de leve a grave (risco de vida). Portanto, é importante considerar o diagnóstico em pacientes que desenvolveram diarreia durante ou após o uso de antibióticos. Se ocorrer diarreia prolongada ou significativa ou o

paciente sentir cólicas abdominais, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e o paciente deve ser avaliado.

Deve-se ajustar a dose em pacientes com insuficiência renal (ver Posologia e Modo de usar).

Muito raramente se observou cristalúria, em pacientes com redução do débito urinário e que estavam predominantemente em terapia parenteral.

Durante a administração de altas doses de amoxicilina, é aconselhável manter ingestão hídrica e débito urinário adequados a fim de reduzir a possibilidade de cristalúria por amoxicilina (ver Superdose).

Tem sido relatados casos raros de prolongamento anormal do tempo de protrombina (INR aumentada) em pacientes que receberam amoxicilina e anticoagulantes orais. Deve ser realizada monitorização apropriada quando anticoagulantes são prescritos concomitantemente. Ajustes na dose de anticoagulantes orais podem ser necessários para manter o nível desejado de anticoagulação.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram observados efeitos adversos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Gravidez e lactação

Gravidez

A segurança da utilização deste produto na gravidez não foi estabelecida por estudos controlados em mulheres grávidas. Os estudos de reprodução realizados avaliaram o uso da amoxicilina em camundongos e ratos em doses até dez vezes maiores que as indicadas para seres humanos e não revelaram nenhuma evidência de danos na fertilidade ou prejuízo aos fetos relacionados à medicação. Se for necessário o tratamento com antibióticos durante a gravidez, a amoxicilina pode ser considerada apropriada quando os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais associados ao medicamento.

Categoria B de risco na gravidez.

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

Lactação

A amoxicilina pode ser administrada durante a lactação. Com exceção do risco de sensibilidade relacionada à excreção de quantidades mínimas de amoxicilina pelo leite materno, não existem efeitos nocivos conhecidos para o bebê lactente.

Uso compatível com o aleitamento ou doação de leite humano. O uso desse medicamento não interfere no aleitamento do bebê.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

As recomendações especiais são relacionadas à posologia (ver Posologia e Modo de usar).

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A probenecida reduz a secreção tubular renal da amoxicilina. Portanto, o uso concomitante com amoxicilina pode resultar em níveis maiores e de duração mais prolongada da amoxicilina no sangue.

Assim como outros antibióticos, a amoxicilina pode afetar a flora intestinal, levando a uma menor reabsorção de estrógenos, e reduzir a eficácia de contraceptivos orais combinados.

A administração concomitante de alopurinol durante o tratamento com amoxicilina pode aumentar a probabilidade de reações alérgicas de pele.

Recomenda-se que, na realização de testes para verificação da presença de glicose na urina durante o tratamento com amoxicilina, sejam usados métodos de glicose oxidase enzimática. Devido às altas concentrações urinárias da amoxicilina, leituras falso-positivas são comuns com métodos químicos.

Na literatura, há casos raros de aumento da Razão Normalizada Internacional (RNI) aumentado em pacientes tratados com acenocumarol ou varfarina para os quais é prescrito amoxicilina. Se a coadministração for necessária, o tempo de protrombina ou a razão normalizada internacional (RNI) devem ser cuidadosamente monitoradas com a introdução ou retirada do tratamento com amoxicilina.

As penicilinas podem reduzir a excreção de metotrexato causando um potencial aumento na toxicidade.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

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

Prazo de validade: 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.

A amoxicilina apresenta-se como cápsula gelatinosa dura nas cores azul marinho e rosa escuro, contendo granulado homogêneo, branco e isento de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

As cápsulas duras devem ser ingeridas inteiras com água. Não devem ser mastigadas.

Posologia

Atenção, para doses menores que 500mg é necessário o uso da suspensão oral.

Dose para adultos e crianças acima de 40kg

Dose padrão: 500mg três vezes ao dia nas infecções mais graves.

Tratamento com dosagem alta (o máximo recomendável é de 6g ao dia em doses divididas): recomenda-se a dose de 3g duas vezes ao dia, em casos apropriados, para tratamento de infecção purulenta grave ou recorrente do trato respiratório inferior.

Tratamento de curta duração: na gonorreia: dose única de 3g.

Eradicação do *Helicobacter pylori*: administrar amoxicilina duas vezes ao dia em combinação com um inibidor da bomba de prótons (ex.: omeprazol, lansoprazol) e outro antibiótico (ex.: claritromicina, metronidazol) por 7 dias.

Pacientes com insuficiência renal

Na insuficiência renal, a excreção do antibiótico é retardada; dependendo do grau de insuficiência, pode ser necessário reduzir a dose diária total, de acordo com o esquema a seguir.

- Adultos e crianças acima de 40kg

Insuficiência leve (clearance de creatinina maior do que 30mL/min): nenhuma alteração na dose.

Insuficiência moderada (clearance de creatinina de 10 a 30mL/min): no máximo 500mg duas vezes ao dia.

Insuficiência grave (clearance de creatinina menor do que 10mL/min): no máximo 500mg uma vez ao dia.

Pacientes que recebem diálise peritoneal

A posologia indicada é a mesma dos pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina menor do que 10mL/min). A amoxicilina não é removida por diálise peritoneal.

Pacientes que recebem hemodiálise

A posologia recomendada é a mesma dos pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina menor do que 10mL/min).

A amoxicilina é removida da circulação por hemodiálise. Portanto, uma dose adicional (500mg para adultos/crianças acima de 40kg e 15mg/kg para crianças abaixo de 40kg) pode ser administrada durante e ao final de cada diálise.

Indica-se a terapia parenteral nos casos em que a via oral é considerada inadequada e, particularmente, para o tratamento urgente de infecções graves.

Na insuficiência renal, a excreção do antibiótico é retardada e, dependendo do grau de insuficiência, pode ser necessário reduzir a dose diária total.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas estão organizadas segundo a frequência. São classificadas como muito comuns ($>1/10$), comuns ($>1/100$ a $<1/10$), incomuns ($>1/1.000$ a $<1/100$), raras $>1/10.000$ a $<1/1.000$) e muito raras ($<1/10.000$).

A maioria dos efeitos colaterais listados a seguir não é exclusiva do uso da amoxicilina e pode ocorrer com outras penicilinas.

A menos que esteja indicado o contrário, a frequência dos eventos adversos é derivada de mais de 30 anos de pós-comercialização.

Reações comuns[#] ($>1/100$ e $<1/10$): diarreia, náusea e rash cutâneo.

Reações incomuns[#] ($>1/1.000$ e $<1/100$): vômito, urticária e prurido.

Reações muito raras ($<1/10.000$)

- leucopenia reversível (incluindo neutropenia grave ou agranulocitose), trombocitopenia reversível e anemia hemolítica, prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina;
- linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH)/síndrome de ativação de macrófagos (MAS) (ver Advertências e Precauções). Como com outros antibióticos, reações alérgicas graves, incluindo edema angioneurótico, anafilaxia (ver Advertências e Precauções), doença do soro e vasculite por hipersensibilidade. Em caso de reação de hipersensibilidade, deve-se descontinuar o tratamento;
- Síndrome de Kounis (ver Advertências e Precauções);
- hipercinesia, vertigem e convulsões (podem ocorrer convulsões em pacientes com função renal prejudicada ou que usam altas doses) e meningite asséptica;
- candidíase mucocutânea;
- colite associada a antibióticos (inclusive a pseudomembranosa e a hemorrágica, síndrome de enterocolite induzida por medicamentos (ver Advertências e Precauções), língua pilosa negra; hepatite e icterícia colestásica; aumento moderado de AST e/ou ALT (o significado desse aumento ainda não está claro);
- reações cutâneas como eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólise Epidérmica Tóxica, dermatite bolhosa e esfoliativa e exantema pustuloso generalizado agudo, e reações do medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), exantema intertriginoso e flexural simétrico relacionado ao medicamento (SDRIFE) (síndrome de baboon) e doença de IgA linear;
- nefrite intersticial e cristalúria (ver Superdose)

[#] A incidência desses efeitos adversos foi determinada a partir de estudos clínicos que envolveram aproximadamente 6.000 pacientes adultos e pediátricos que faziam uso de amoxicilina. Os demais efeitos foram obtidos a partir de dados de farmacovigilância pós-comercialização.

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

10. SUPERDOSE

Efeitos gastrintestinais tais como náusea, vômitos e diarreia podem ser evidentes e sintomas de desequilíbrio de água/eletrolitos devem ser tratados sintomaticamente.

Observou-se a possibilidade de a amoxicilina causar cristalúria, que em alguns casos pode levar à insuficiência renal (ver Advertências e Precauções).

A amoxicilina pode ser removida da circulação por hemodiálise.

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

III – DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.5584.0141

VENDA SOB PRESCRIÇÃO - COM RETENÇÃO DA RECEITA



Registrado e produzido por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

VPR 3 - Quadra 2-C - Módulo 01-B - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-015

C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10 - Indústria Brasileira



Anexo B
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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/12/2013	1087103/13-1	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/12/2013	1087103/13-1	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/12/2013	Versão Inicial	VP/VPS	Cápsula dura
05/03/2015	0199220/15-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/03/2015	0199220/15-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/03/2015	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 10. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	Cápsula dura
29/06/2015	0572935/15-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/06/2015	0572935/15-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/06/2015	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO Apresentações	VP/VPS	Cápsula dura
25/08/2016	2219176/16-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/08/2016	2219176/16-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/08/2016	Dizeres Legais	VP/VPS	Cápsula dura
22/11/2016	2514606/16-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/11/2016	2514606/16-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/11/2016	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR Dizeres Legais	VP/VPS	Cápsula dura
30/04/2020	1341729/20-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2020	1341729/20-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2020	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO/ II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE. 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?; 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Cápsula dura

							6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?; 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?; III- DIZERES LEGAIS		
							I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO/ II - INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE: 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS III- DIZERES LEGAIS	VPS	
17/01/2022	0219154/22-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/01/2022	0219154/22-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/01/2022	III- DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Cápsula dura
18/01/2022	4560815/22-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/01/2022	4560815/22-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/01/2022	III- DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Cápsula dura
20/10/2022	4846925/22-6	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/10/2022	4846925/22-6	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/10/2022	ALTERAÇÃO LOGO MARCA DA EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO.	VP/VPS	Cápsula dura
19/07/2023	0745416/23-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/07/2023	0745416/23-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/07/2023	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Cápsula dura

							III- DIZERES LEGAIS		
							5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9.REAÇÕES ADVERSAS III- DIZERES LEGAIS	VPS	
25/07/2023	0772578/23-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/07/2023	0772578/23-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/07/2023	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Cápsula dura
							5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9.REAÇÕES ADVERSAS	VPS	
19/12/2024	1736997/24-6	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2024	1736997/24-6	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2024	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? III – DIZERES LEGAIS	VP	Cápsula dura
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO III – DIZERES LEGAIS	VPS	
05/09/2025	1182681/25-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/09/2025	1182681/25-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/09/2025	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Cápsula dura
							4.CONTRAINDICAÇÕES 9.REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Cápsula dura
--		10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--		10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	Atualização do texto de bula em conformidade com o novo marco de rotulagem, incluindo adequações conforme a RDC nº 768/2022 e a inserção de frases de alerta em atendimento à RDC nº 770/2022 e à Instrução Normativa nº	VP/VPS	Cápsula dura

							200/2022.		
--	--	--	--	--	--	--	-----------	--	--