

INDUX[®]
citrato de clomifeno

EMS SIGMA PHARMA LTDA

Comprimido

50 mg

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

INDUX®

citrato de clomifeno

APRESENTAÇÃO

Comprimido de 50 mg. Embalagem contendo 10 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

citrato de clomifeno50 mg

excipiente* q.s.p1 com

*amido, lactose monohidratada, óxido de ferro amarelo, amidoglicolato de sódio e estearato de magnésio.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento da infertilidade feminina decorrente de anovulação.

INDUX® está somente indicado para pacientes com anovulação demonstrada, que se incluem nas condições descritas nesta bula e para pacientes onde o citrato de clomifeno não está contraindicado. Outras causas de infertilidade devem ser excluídas ou adequadamente tratadas antes do tratamento. Bons níveis de estrógeno endógeno (estimado por secreção vaginal, biópsia endometrial, determinação do estrógeno urinário ou sangramento endometrial em resposta à progesterona), constituem prognóstico favorável para obter a resposta ovulatória induzida pelo citrato de clomifeno. Entretanto, um baixo nível de estrógeno não impede o sucesso do tratamento. O tratamento é ineficaz em pacientes com falha pituitária ou ovariana primária e não pode ser substituído pelo tratamento específico de outras causas de falha ovulatória, tais como disfunções tiroidianas ou adrenais. Antes do tratamento, deve-se realizar uma avaliação cuidadosa particularmente em pacientes com metrorragia anormal, pois é muito importante descartar a presença de lesões neoplásicas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Uma revisão de onze publicações constantes entre 1964 e 1978 mostrou que a gravidez ocorreu em 35% das 5.154 pacientes com disfunção ovulatória que receberam citrato de clomifeno. Em um trabalho publicado no New England Journal of Medicine (1), o clomifeno mostrou ser mais eficaz do que a metformina no tratamento da infertilidade feminina. A síndrome dos ovários policísticos afeta de 7% a 8% das mulheres nos EUA e pode ser a principal causa de infertilidade feminina. Foram acompanhadas 626 mulheres inférteis com síndrome dos ovários policísticos. Dentre elas, 208 foram tratadas com metformina e placebo, 209 com citrato de clomifeno e placebo e 209 com uma combinação de clomifeno e metformina por mais de 6 meses. A medicação foi descontinuada assim que a gravidez foi confirmada e as mulheres foram acompanhadas até o nascimento dos bebês. O índice de nascimentos no grupo que recebeu clomifeno foi de 22,5% (47 de 209), enquanto no grupo da metformina foi de 7,2% (15 de 208). No grupo que recebeu a combinação dos dois medicamentos foi de 26,8% (56 de 209). O índice de gravidez múltipla foi de 6% no grupo que recebeu clomifeno, 0% no da metformina e 3,1% no da combinação dos dois medicamentos. A perda fetal no primeiro trimestre não teve diferença significativa nos 3 grupos. Entretanto, o índice de concepção entre as mulheres que ovularam foi significativamente maior nos grupos do clomifeno (39,5%) e da combinação de medicamentos (46%) e menor no grupo da metformina (21,7%). Com exceção das complicações na gravidez, os efeitos adversos foram similares em todos os grupos, embora os efeitos colaterais gastrointestinais tenham sido mais frequentes e os sintomas vasomotores e ovulatórios menos frequentes no grupo que recebeu metformina. Os pesquisadores concluíram que o clomifeno, um agonista parcial do receptor dos estrogênios usado no tratamento da infertilidade feminina é mais eficaz que a metformina, fármaco usado para o tratamento do diabetes, considerado facilitador de gravidez.

Em um estudo clínico randomizado cruzado controlado com placebo, foi administrado clomifeno ou placebo por três meses para 118 mulheres com infertilidade inexplicada. O maior aumento nas taxas de concepção em três meses ocorreu quando clomifeno foi dado a mulheres com infertilidade há mais de três anos (14% clomifeno contra 3% para o placebo). Os autores sugeriram que os casais com infertilidade inexplicada de duração inferior a três anos são essencialmente normais, mas há muitas vezes um distúrbio

da ovulação sutil corrigida pela terapia com clomifeno em pacientes com mais de três anos de infertilidade (2).

Outro estudo randomizado avaliou se o tratamento com citrato de clomifeno e inseminação intrauterina (IIU) resultou em aumento da fecundidade, quando comparada com a relação periovulatória em 67 casais com infertilidade inexplicada ou, endometriose cirurgicamente corrigida. Quatorze gestações ocorreram em 148 ciclos de tratamento, que foi significativamente maior do que as cinco gestações em 150 ciclos não tratados (3).

Além de ser usado como uma terapia empírica na infertilidade inexplicada, o clomifeno tem sido utilizado concomitantemente com tecnologias de reprodução assistida. Promove o desenvolvimento de folículos múltiplos, quando administrado a mulheres que ovulam, levando à ovulação múltipla e elevando os níveis de progesterona na fase lútea (4). Pode ser usado isoladamente, ou pode ser usado para reduzir a quantidade de gonadotrofinas administradas para superovulação controlada em preparação para as técnicas de reprodução assistida.

Dois ensaios clínicos randomizados comparando o tratamento com clomifeno com a progesterona na fase lútea inadequada demonstraram taxas semelhantes de gravidez (20% a 30%) em cada tratamento (5,6). O clomifeno, ao contrário de progesterona exógena, não prolonga a fase lútea, diminuindo assim a ansiedade e o período de incerteza sobre a concepção de casais inférteis.

1-Legro, RS; Barnhart, HX et al. Clomiphene, Metformin, or Both for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356:551.

2-Hughes, E; Collins, J; Vandekerckhove, P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(3):CD000057.

3-Glazener, CM ; Coulson, C ; Lambert, PA et al. Clomiphene treatment for women with unexplained infertility: placebo-controlled study of hormonal responses and conception rates. *Gynecol Endocrinol* 1990 Jun; 4(2):75-83.

4-Deaton, JL; Gibson, M; Blackmer, KM et al. A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril* 1990; 54(6):1083-8.

5-Huang, KE. The primary treatment of luteal phase inadequacy: progesterone versus clomiphene citrate. *Am J Obstet Gynecol* 1986 Oct; 155(4):824-8.

6-Murray, DL, Reich, L, Adashi, EY. Oral clomiphene citrate and vaginal progesterone suppositories in the treatment of luteal phase dysfunction: a comparative study. *Fertil Steril* 1989 Jan; 51(1):35-41.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

INDUX[®] (citrato de clomifeno) é um agente não esteroide, com propriedades estrogênicas e antiestrogênicas, que pode induzir a ovulação em certas mulheres que não ovulam.

Compete com o estrogênio endógeno nos receptores estrogênicos hipotalâmicos. A resposta ovulatória ao tratamento cíclico com **INDUX**[®] parece ser mediada através do aumento da produção das gonadotrofinas pituitárias, produzindo aumento da secreção de GnRH (hormônio liberador de gonadotrofina) e dos níveis de LH (hormônio luteinizante) e FSH (hormônio folículo estimulante), o que resulta em estimulação ovariana, com conseqüente maturação do folículo ovariano e desenvolvimento do corpo lúteo. Aumento da excreção urinária de gonadotrofinas e estrogênio sugere o envolvimento da hipófise. A ovulação ocorre geralmente de 6 a 12 dias após a série de **INDUX**[®].

Propriedades Farmacocinéticas

Há poucos dados disponíveis sobre a farmacocinética do citrato de clomifeno:

Estudos em humanos com citrato de clomifeno marcado com ¹⁴C têm demonstrado que sua absorção é rápida.

Parte de **INDUX**[®] e seus metabólitos (mensurados na forma de ¹⁴C) podem, portanto, permanecer no organismo durante o início da gravidez nas mulheres que conceberam no ciclo menstrual do ciclo de tratamento com **INDUX**[®].

A excreção cumulativa média do fármaco marcado com ¹⁴C pela urina e fezes é de aproximadamente 50% da dose oral administrada após 5 dias em 6 indivíduos, com excreção urinária média de 7,8% e excreção pelas fezes média de 42,4%; menos de 1% por dia foi excretado nas amostras de fezes e de urina coletados do dia 31 até o dia 53 após a administração de **INDUX**[®] marcado com ¹⁴C.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Carcinogenicidade

O uso prolongado de **INDUX**[®] pode aumentar o risco do desenvolvimento de um tumor ovariano *borderline* ou invasivo.

Os estudos de toxicidade a longo prazo em animais não foram realizados para avaliar o potencial carcinogênico de **INDUX**[®].

Mutagenicidade

O potencial mutagênico de **INDUX**[®] não foi avaliado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

INDUX[®] é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao citrato de clomifeno ou a qualquer componente da fórmula.

Uso durante gravidez e lactação

INDUX[®] não deve ser administrado durante a gravidez.

Não há estudos controlados com o clomifeno em humanos; têm sido relatadas malformações congênitas e morte fetal associadas à sua administração, embora uma relação causal direta não tenha sido estabelecida. Foram relatadas anomalias fetais em roedores (coelhas e ratas) quando **INDUX**[®] foi administrado em altas doses durante o período gestacional. Para evitar a administração inadvertida de **INDUX**[®] durante o início da gravidez, devem-se utilizar os testes apropriados durante cada ciclo de tratamento para determinar se a ovulação ocorreu, como por exemplo, determinar a temperatura corpórea basal em todos os ciclos de tratamento e observar a paciente cuidadosamente para determinar se há ou não sinais de ovulação. Se a temperatura basal é bifásica e não é seguida por menstruação, a paciente deve ser re-examinada para verificar se há gravidez (utilizando um teste seletivo quantitativo) e/ou presença de cisto ovariano. A paciente deve fazer um teste de gravidez antes do início do próximo ciclo de tratamento com **INDUX**[®].

Insuficiência hepática

O tratamento com **INDUX**[®] é contraindicado em pacientes com doença hepática ou histórico de disfunção hepática.

Tumores hormônio-dependentes ou Metrorragia anormal

INDUX[®] é contraindicado em pacientes com tumores hormônio-dependentes ou em pacientes com metrorragia anormal de origem indeterminada.

Cisto ovariano

INDUX[®] não deve ser administrado na presença de cisto ovariano, exceto ovário policístico, uma vez que pode ocorrer uma dilatação adicional do cisto. As pacientes devem ser avaliadas quanto à presença de cisto ovariano antes de cada ciclo de tratamento.

Categoria de risco na gravidez: X.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (SHEO)

A Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (SHEO) foi reportada em pacientes recebendo tratamento com **INDUX**[®] isoladamente ou em combinação com gonadotrofinas. Casos raros das formas severas de SHEO foram reportados, e os seguintes sintomas ocorreram: efusão pericárdica, anasarca, hidrotórax, abdômen agudo, insuficiência renal, edema pulmonar, hemorragia ovariana, trombose venosa profunda, torção do ovário e estresse respiratório agudo. Resultado da concepção, a progressão rápida da forma severa da síndrome pode ocorrer.

É recomendável utilizar-se a menor dose consistente com a previsão de bons resultados, para se minimizar a possibilidade de um aumento ovariano anormal associado à terapêutica com **INDUX**[®]. A paciente deve ser aconselhada a procurar seu médico em caso de qualquer dor abdominal ou pélvica,

aumento de peso, desconforto e/ou aumento de volume abdominal durante ou após tratamento com **INDUX®**. A dilatação máxima do ovário pode não ocorrer por vários dias após a descontinuação do tratamento com **INDUX®**. Algumas pacientes com síndrome do ovário policístico que são, de maneira não usual, sensíveis à gonadotrofina podem apresentar resposta exagerada às doses usuais de **INDUX®**.

A paciente que reclamar de dor abdominal ou pélvica, desconforto e/ou aumento de volume abdominal após tratamento com **INDUX®**, deve ser examinada pela possibilidade de cisto ovariano ou outra anomalia. Devido à fragilidade dos ovários dilatados em casos severos, o exame abdominal e pélvico deve ser realizado muito cuidadosamente. Na ocorrência de aumento anormal do tamanho do ovário, **INDUX®** não deve ser administrado até a regressão total ao tamanho pré-tratamento. O aumento do ovário e a formação de cisto associado com a terapia com **INDUX®** geralmente regredem espontaneamente poucos dias ou semanas após a suspensão do tratamento. A maioria das pacientes deve ser gerenciada conservativamente. A posologia e duração do tratamento subsequente devem ser reduzidas.

Sintomas visuais

As pacientes devem ser avisadas que turvação visual ou outros sintomas visuais, tais como pontos ou flashes (escotoma cintilante) podem ocorrer durante ou logo após o tratamento com **INDUX®**. Estes distúrbios visuais são geralmente reversíveis; entretanto, casos de distúrbios visuais prolongados foram reportados inclusive após a descontinuação do tratamento com **INDUX®**. Os distúrbios visuais podem ser irreversíveis, especialmente com o aumento da dose e duração do tratamento (vide “**Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**” e item “**9. REAÇÕES ADVERSAS**”). A significância destes sintomas visuais não foi esclarecida. Se a paciente apresentar sintomas visuais, deve-se interromper o tratamento e proceder a um exame oftalmológico detalhado.

Outras Precauções

Deve-se ter cautela quando **INDUX®** é utilizado em pacientes com miomas uterinos em decorrência do potencial de aumento adicional dos miomas.

Casos de hipertrigliceridemia foram reportados (vide item “**9. REAÇÕES ADVERSAS**”) na experiência pós-comercialização de **INDUX®**. Histórico familiar ou pré-existente de hiperlipidemia e o uso de doses maiores que as recomendadas e/ou duração maior do tratamento com **INDUX®** estão associados com risco de hipertrigliceridemia. O monitoramento periódico dos triglicérides no plasma pode ser indicativo nestas pacientes.

Gravidez

INDUX® não deve ser utilizado durante a Gravidez (vide item “**4. CONTRAINDICAÇÕES**”).

Gravidez Ectópica

Existe uma chance aumentada de gravidez ectópica (incluindo tubária e ovariana) em mulheres que conceberam após terapia com **INDUX®**.

Efeitos Teratogênicos/Não teratogênicos

A incidência geral de relatos de anomalias congênitas associadas à ingestão materna de **INDUX®** durante os estudos clínicos está dentro do limite observado na população em geral. Entre as anomalias espontaneamente relatadas em literatura, através da publicação de casos individuais, a proporção de defeitos do tubo neural tem sido elevada em gestações associadas à ovulação induzida por **INDUX®**. Este dado, entretanto, não é confirmado por estudos estatísticos populacionais.

Perda da gravidez

A experiência de pacientes com todos os diagnósticos durante a investigação clínica de **INDUX®** demonstrou perda da gravidez (única ou múltipla) ou taxa de perda fetal de 21,4% (taxa de aborto 19%) gravidez ectópica 1,18%; parto prematuro 1,0%; mola hidatiforme 0,17%, “feto papiráceo” 0,04% e gravidez com um ou mais nascimentos de bebês mortos, 1,01%.

Efeitos de Fertilidade: Gravidez múltipla

Há um aumento na probabilidade de ocorrência de gravidez múltipla relacionada ao tratamento com **INDUX®**. As potenciais complicações e os riscos decorrentes de gestação múltipla devem ser discutidos com a paciente antes do tratamento deste medicamento. Durante os estudos clínicos, a incidência de gravidez múltipla foi de 7,9% (186 de 2369 pacientes que engravidaram nas quais os resultados foram

reportados). Dentre estas 2369 gravidezes 165 (6,9%) eram gêmeos; 11 (0,5%) triplas; 7 (0,3%) quádruplas e 3 (0,13%) quántuplas. Das 165 gravidezes de gêmeos para as quais informações suficientes estavam disponíveis, a proporção de gêmeos monozigóticos para dizigóticos era de 1:5.

Lactação

Não se sabe se **INDUX**[®] é excretada no leite humano. **INDUX**[®] pode reduzir a lactação.

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.

Categoria de risco na gravidez: X.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

As pacientes devem ser advertidas que sintomas visuais podem interferir em atividades como dirigir veículos ou operar máquinas, as quais podem se tornar arriscadas, particularmente em condições de má iluminação.

Atenção: contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido.

Contém o corante óxido de ferro amarelo.

Este medicamento pode causar doping.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática de acordo com orientações médicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há relatos específicos de interação com outros medicamentos, entretanto, o médico deve ser informado pela paciente sobre outros medicamentos em uso concomitante, principalmente medicamentos que atuam na síntese do colesterol.

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 36 meses.

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

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

Características físicas e organolépticas: comprimido na cor amarela, oblongo, liso e 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

O tratamento consiste de 3 ciclos, o qual pode ser contínuo ou alternado, a critério médico.

Após o tratamento, a paciente deve tentar engravidar. Entretanto, se a paciente ficar grávida durante o tratamento a medicação deve ser interrompida (vide item “**4. CONTRAINDICAÇÕES**”).

A dose recomendada para o primeiro ciclo do tratamento é de 50 mg (1 comprimido) ao dia durante 5 dias. Em pacientes amenorréicas o tratamento pode ser iniciado em qualquer período do ciclo menstrual. Se for programada indução de metrorragia por progestínico ou se ocorrer menstruação espontânea, **INDUX**[®] deve ser administrado a partir do 5º dia do ciclo. Se a ovulação ocorrer com esta posologia, não há vantagem em aumentar a dose nos 2 ciclos seguintes.

Se a ovulação não ocorrer após o primeiro ciclo de tratamento, deve ser instituído um segundo ciclo com 100 mg ao dia durante 5 dias, após 30 dias do tratamento anterior. O aumento da posologia não deve ultrapassar a dose e duração de 100 mg/dia por 5 dias.

A maioria das pacientes responsivas ao **INDUX**[®] ovula após o primeiro ciclo de tratamento e 3 ciclos são suficientes para uma avaliação da terapêutica. Se não ocorrer menstruação ovulatória neste período de tempo, o diagnóstico deve ser revisto. A continuidade do tratamento após 3 ciclos não é recomendável nas pacientes que não manifestarem evidência de ovulação.

Uma vez que não foi demonstrada segurança relativa ao tratamento cíclico prolongado e uma vez que a maioria das pacientes ovulará após 3 ciclos de tratamento, terapia a longo prazo não é recomendada, isto é, continuar o tratamento depois de 6 ciclos (incluindo 3 ciclos ovulatórios).

Populações especiais

Cuidados especiais com doses baixas ou duração do ciclo de tratamento são particularmente recomendados caso haja suspeita de sensibilidade pouco comum à gonadotrofina pituitária, como por exemplo, em pacientes com síndrome do ovário policístico (vide item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Quando **INDUX**[®] é administrado em períodos prolongados, pode interferir com a síntese do colesterol. Pacientes em tratamento prolongado podem apresentar níveis sanguíneos elevados de desmosterol, que é um precursor do colesterol.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Este medicamento pode causar algumas reações indesejáveis.

- Reação muito comum (> 1/10): hipertrofia ovariana e “flushes” vasomotores.
- Reação comum (> 1/100 e < 1/10): desconforto abdominal pélvico, náuseas, vômitos, desconforto torácico, alterações visuais, cefaleia, sangramento de escape intermenstrual e menorragia.
- Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000): catarata, neurite óptica e convulsão.
- Outras reações possíveis (frequência desconhecida): parestesia temporária, tontura, ansiedade, depressão, distúrbios de humor, nervosismo, insônia, dermatites, urticária, alopecia, taquicardia, palpitações, pancreatite, aumento das transaminases, redução da espessura endometrial e hipertrigliceridemia.

Foram recebidos relatos isolados da ocorrência de neoplasias/tumores endócrino-dependentes ou de seu agravamento. Hipertrigliceridemia, em alguns casos pancreatites, foram observadas em pacientes com hipertrigliceridemia pré-existente ou com histórico familiar e/ou com doses e duração de tratamento excedendo as recomendações posológicas descritas na bula. Existem novos casos de endometriose e exacerbação de endometriose pré-existente durante o tratamento com **INDUX**[®].

Gravidez múltipla, incluindo gravidez intrauterina e extrauterina simultânea foi reportada. Existe um aumento de probabilidade de gravidez ectópica (incluindo tubária e ovariana) em mulheres que engravidaram durante a terapia com o **INDUX**[®].

Os sintomas visuais geralmente descritos como visão borrada ou pontos ou flashes (escotomas visuais) aumentam em incidência com o aumento da dose total. Estes sintomas parecem ser decorrentes da intensificação ou prolongamento após imagens, que também já foram reportadas. Os sintomas muitas vezes aparecem na primeira vez ou são acentuadas com a exposição a um ambiente com luminosidade/claridade excessiva. Escotoma definido oftalmologicamente, fosfenos e redução da acuidade visual foram reportados. Estes distúrbios visuais são geralmente reversíveis; entretanto, casos de distúrbios visuais prolongados foram reportados após a descontinuação do tratamento com **INDUX**[®]. Os distúrbios visuais podem ser irreversíveis, especialmente com aumento da dose e da duração do tratamento.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema Vigimed, disponível no portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não foram relatados casos de intoxicação aguda com **INDUX**[®], e o número de casos registrados de superdose é pequeno. No caso de superdose medidas apropriadas de suporte devem ser empregadas.

Sinais e sintomas de superdose podem ser náuseas e vômitos, “flushes” vasomotores, turvação da visão, escotomas cintilantes, aumento do ovário com dor pélvica ou abdominal. Intensa hiperestimulação do ovário pode ser acompanhada por ganho de peso e ascite. Mulheres em idade fértil que tenham tomado uma superdose de **INDUX**[®] devem ser observadas durante 2 ou 3 semanas em relação a possibilidade de uma hipertrofia ovariana.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.3569.0591

Registrado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA.**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay - Hortolândia/SP
CEP: 13186-901
CNPJ: 00.923.140/0001-31
Indústria Brasileira

Produzido por: **EMS S/A.**
Brasília/DF

SAC: 0800-019 19 14

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 13/03/2026.

bula-pac-670065-SIG-v1

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
10/03/2016	1347820/16-6	(10457) - SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário Eletrônico da ANVISA	VPS	Comprimidos de 50 mg: embalagem com 10 comprimidos
23/06/2016	1970818/16-1	(10450) - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. Reações Adversas	VPS	Comprimidos de 50 mg: embalagem com 10 comprimidos
07/05/2019	0407638/19-9	(10450) - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/04/2019	0335099/19-1	11021 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Substituição de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	-	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos de 50 mg: embalagem com 10 comprimidos
-	-	(10450) - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? III-DIZERES LEGAIS. 4.CONTRAINDICAÇÕES; 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; 7.CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO; III-DIZERES LEGAIS.	VP/VPS	Comprimidos de 50 mg: embalagem com 10 comprimidos

-	-	(10450) - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Padronização interna 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	Comprimidos de 50 mg. Embalagem com 10 comprimidos
							Padronização interna 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	