



LIPANON[®]

(fenofibrato)

Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Cápsula Dura de Liberação Retardada

250mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Lipanon[®]
fenofibrato

APRESENTAÇÕES

Cápsula dura de liberação retardada.

Embalagens contendo 10, 30 ou 60 cápsulas duras de liberação retardada.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula dura de liberação retardada contém:

fenofibrato (microgrânulos a 75%) (equivalente a 250mg de fenofibrato)340mg

excipientes q.s.p.1 cápsula dura de liberação retardada

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia endógenas do adulto, isoladas (tipo IIa e IV) ou associadas (tipo IIb, III e V).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Uma revisão dos resultados de estudos clínicos demonstra que o fenofibrato tem amplo espectro de atividade em reduzir lipídeos, diminuindo o nível de colesterol total em 20 a 25% em pacientes tipo IIa e os triglicerídeos em 40-60% em pacientes tipo IIb e IV. Níveis altos de lipoproteínas de baixa densidade são reduzidos e os níveis de lipoproteínas de alta densidade são aumentados.

A eficácia do fenofibrato foi analisada comparando-se a evidência entre 14 estudos de curta duração, de até 6 meses com 6 estudos de longa duração de até 6 anos. Em todos os estudos, a dose do fenofibrato variou entre 200 e 400mg/dia.

Os resultados de 807 pacientes tipo IIa recrutados para os 14 estudos de curta duração indicaram que a redução do colesterol total após um mês de tratamento foi de 24%. Já no estudo de longa duração, os dados de lipídeos plasmáticos foram combinados entre 6 estudos. A população do estudo consistiu de 701 pacientes hipercolesterolêmicos tipo IIa, 599 pacientes hipercolesterolêmicos tipo IIb, 15 pacientes hipercolesterolêmicos tipo III e 236 tipo IV. O estudo demonstrou que a redução do colesterol e triglicerídeos reportados em 6 meses de estudo foram os mesmos demonstrados no final do 6º ano do período observacional do estudo.

O estudo demonstrou a eficácia bioquímica do fenofibrato como um agente “normalizador de lipídeos”: os níveis elevados de colesterol total e LDL são substancialmente reduzidos e as concentrações de HDL (que estão previamente baixas) são elevadas.

A consequência dessas mudanças lipídicas é a diminuição da proporção do colesterol total (LDL) para o HDL colesterol; os valores reportados no pré-tratamento (entre 6-9) foram reduzidos a aproximadamente 4 com a terapia com fenofibrato. Com essa melhora da proporção entre o colesterol total e o HDL, o risco de vida por acidente cardiovascular é o mesmo de uma população saudável normal.¹

Outro estudo aleatorizado, duplo-cego, foi conduzido com 20 pacientes (homens) hipertrigliceridêmicos, com baixos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) para investigar a ação do fenofibrato micronizado em afetar os riscos dos fatores aterogênicos e trombogênicos plasmáticos, no estado de jejum e alimentado. Cada paciente foi submetido a uma dieta de estabilização por 4 semanas, 8 semanas de tratamento com fenofibrato ou placebo, 5 semanas do período de *wash-out* e posteriormente 8 semanas de tratamento com o medicamento alternativo.

Comparado com o placebo, o fenofibrato reduziu os níveis de triglicerídeos em 36% e de TRLC em 40%. Após as refeições, o fenofibrato reduziu os níveis de triglicerídeos totais, TRL-TG, TRL-TC, TRL-apoC III e TRL-apoE em torno de 35%. Os níveis de HDL e apoA-I foram aumentados em torno de 10% e a razão do colesterol total/HDL diminuiu em aproximadamente 15% com o fenofibrato. Não foram observadas diferenças significativas nos níveis de LDL-C e LSL-apoB.

Um pequeno aumento, mas estatisticamente significativo ($p > 0,01$) dos níveis de Lp(a) foi observado durante o tratamento com o fenofibrato. Os parâmetros hemostáticos não foram significativamente afetados pelo fenofibrato, exceto por um decréscimo de 12-15% ($p < 0,05$) nos níveis de fibrinogênio no estado de jejum e alimentado e um aumento significativo (43%, $p < 0,05$) nos níveis de ativador de plasminogênio inibidor.²

Esses dados demonstram que o fenofibrato micronizado é altamente efetivo para reduzir os lipídeos TRL e as apo-lipoproteínas, e também na redução dos níveis plasmáticos de fibrinogênio, tanto nos estágios de jejum quanto após as refeições, em homens com perfil de lipoproteínas aterogênicas.²

Um estudo foi realizado como objetivo de investigar o efeito do fenofibrato micronizado na inibição da aterosclerose da carótida em pacientes com esta patologia e com hipertensão arterial essencial e hiperlipidemia leve. O fenofibrato micronizado é um derivado do ácido fibríco que reduz os níveis séricos de triglicérides, LDL, TC e VLDL e aumenta as concentrações de HDL, apoAI e apoAII.

Os pacientes que receberam o fenofibrato micronizado por 24 meses em adição ao tratamento anti-hipertensivo tiveram os níveis de colesterol total, LDL, triglicérides, apolipoproteínas B110, LDL, proteína C reativa de alta sensibilidade, P-selectina e citocinas reduzidos. Esses pacientes tiveram aumento nas concentrações de HDL, apolipoproteínas A-I e ácido nítrico. Os índices de incidência de formação plaquetária na artéria carótida e de ataque cardíaco foram significativamente menores que nos pacientes do grupo controle.

O estudo concluiu que a combinação de agentes anti-hipertensivos com fenofibrato micronizado podem efetivamente prevenir o progresso da aterosclerose da carótida e reduzir a incidência de eventos cardíacos isquêmicos em pacientes com hipertensão arterial essencial.³

Referências bibliográficas:

1. Blane GF. Review of european clinical experience with fenofibrate. *Cardiology*. 1989; 76 (supl. 1):113.
2. Genest J, Nguyen NH, Theroux P, et al. Effect of micronized fenofibrate on plasma lipoprotein levels and hemostatic parameters of hypertriglyceridemic patients with low levels of high density lipoprotein cholesterol in the fed and fasted state. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000, 35(1):164-72.
3. Zhu S, Su G, Meng QH. Inhibitory effects of micronized fenofibrate on carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. *Clin Chem*. 2006;52(11):2036-42.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O fenofibrato é um derivado do ácido fibríco eficaz no tratamento das dislipidemias tipo IIa, IIb, III, IV e V. O fenofibrato é uma pró-droga rapidamente hidrolisada em sua forma farmacologicamente ativa, o ácido fenofibríco. O fenofibrato aumenta a atividade da lipase lipoprotéica em 33% e 37%.

Essa enzima catalisa a lipólise do núcleo de triglicérides presentes nos quilomícrons e o catabolismo das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), respectivamente, reduzindo a síntese e aumentando a degradação dos triglicérides.

Como resultado, os níveis de triglicérides no sangue são reduzidos entre 40% e 50%. A lipase lipoprotéica também promove o aumento nos níveis de HDL-colesterol. O fenofibrato também interfere com a síntese do colesterol no fígado; conseqüentemente, pode ocorrer redução de 30% a 50% na síntese da bile, provavelmente resultante da redução do colesterol hepático necessário à formação dos ácidos biliares.

A secreção do colesterol na bile também aumenta, embora o mecanismo seja desconhecido. A redução do colesterol plasmático deve-se, portanto, à diminuição das frações LDL e VLDL. O fenofibrato exerce atividade normalizadora sobre o balanço lipídico, aumentando os níveis de HDL-colesterol e melhorando a relação colesterol total/colesterol HDL, um marcador do risco aterogênico.

Também se demonstrou que o fenofibrato aumenta as apoproteínas AI e reduz as apoproteínas B, melhorando a relação Apo AI/Apo B, que também pode ser considerada um marcador do risco aterogênico. Demonstrou-se efeito uricosúrico com fenofibrato da ordem de 25% em pacientes dislipidêmicos. O fenofibrato também demonstrou redução consistente dos níveis de fibrinogênio durante o tratamento. A resposta inicial ao fenofibrato em pacientes com hiperlipoproteinemia é observada já na segunda semana de tratamento, mantendo-se pelo tempo que durar a terapia.

Após administração oral, a biodisponibilidade do fenofibrato varia de 60 a 90%. A absorção do fenofibrato aumenta em aproximadamente 35% quando a droga é administrada junto com alimentos.

Concentrações sanguíneas máximas são alcançadas em 4 a 8 horas após administração por via oral; o estado de equilíbrio é alcançado após 5 dias.

A taxa de ligação proteica é superior a 99%, não se alterando em pacientes com insuficiência renal.

Altas concentrações de fenofibrato (maiores do que as concentrações no plasma) são encontradas no fígado, nos rins e no intestino. O fenofibrato não penetra nos tecidos cerebrais. Após absorção por via oral, o fenofibrato é rápido e completamente hidrolisado a ácido fenofibríco, seu principal metabólito ativo.

O ácido fenofibríco pode sofrer glucuronidação no fígado ou nos rins antes de ser excretado pelos rins ou pode ser metabolizado à forma reduzida do ácido fenofibríco antes que ocorra glucuronidação (metabólito benzidrol).

Após administração oral, 60% a 93% da dose é excretada pelos rins em até 6 dias, sendo a maior parte excretada nos primeiros 2 dias, principalmente na forma de ácido fenofibríco e seu conjugado glucuronado. Cerca de 5% a 25% da dose é excretada pelas fezes.

A meia-vida de eliminação do ácido fenofibríco é de 20 a 22 horas. A eliminação é bifásica, com meias-vidas de 4,9h e 26,6h após uma dose oral de 100mg. Durante a administração crônica, não parece ocorrer acúmulo de droga em pacientes com função renal normal. Entretanto, em pacientes com disfunção renal, a meia-vida plasmática de eliminação do ácido fenofibríco é retardada (54 a 362h).

Em idosos, a meia-vida de eliminação é maior (39h) em comparação a adultos jovens, assim como em pacientes com disfunção hepática, com ou sem colestase (44,7h e 54,6h, respectivamente).

Ajuste de dose (reduzindo-se a dose ou aumentando-se o intervalo entre as doses) deve ser considerado em pacientes com insuficiência renal severa (depuração de creatinina <50mL/min).

O fenofibrato não é dialisável; portanto, não são necessários ajustes de dose.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes com história de hipersensibilidade ao fenofibrato e aos demais componentes da fórmula.

Lipanon® também é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática, incluindo cirrose biliar primária e anormalidade persistente nos testes de função hepática e insuficiência renal severa (depuração de creatinina <50mL/min.).

Pacientes com reações fotoalérgicas ou fototóxicas durante tratamento com fibratos ou cetoprofeno não deverão utilizar esse medicamento.

Esse produto é contraindicado em pacientes com problemas na vesícula biliar, pancreatite aguda ou crônica com exceção de pancreatite aguda causada por hipertrigliceridemia severa.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Função hepática: em alguns pacientes, pode ocorrer aumento transitório das transaminases. Aumentos superiores a 3 vezes o limite superior da normalidade para TGO ou TGP ocorreram em pacientes em uso do fenofibrato, embora seu significado clínico não seja conhecido. Biópsias hepáticas realizadas em pacientes tratados por até 3 anos com fenofibrato não revelaram qualquer alteração hepática com a droga. Recomenda-se controle trimestral dos níveis das transaminases séricas durante o primeiro ano de tratamento; deve-se avaliar a conveniência de suspender o tratamento, caso os valores de TGO e TGP superem 3 vezes o limite superior da normalidade.

Pâncreas: pancreatite tem sido reportada em pacientes que ingerem fenofibrato. Esse evento pode representar falta de eficácia em pacientes com hipertrigliceridemia severa, um efeito direto da droga, ou um fenômeno secundário mediado através da pedra biliar ou a formação de sedimentos, resultando na obstrução do ducto biliar comum.

Muscular: toxicidade muscular, incluindo casos muito raros de rabdomiólise, com ou sem falência renal, tem sido reportada com a administração de fibratos ou outros agentes redutores de lipídios. Há incidência do aumento dessas desordens no caso de hipoalbuminemia e insuficiência renal prévia.

Toxicidade muscular deve ser suspeitada em pacientes com mialgias difusas, miosite, câibras musculares e fraqueza e/ou aumentos marcantes na CPK (níveis 5 vezes superiores ao limite normal). Nesses casos, o tratamento com fenofibrato deve ser interrompido.

Aos pacientes que tiverem fatores de pré-disposição para miopatia e/ou rabdomiólise, incluindo pacientes idosos (idade acima de 70 anos), com histórico pessoal ou familiar de desordens musculares hereditárias, insuficiência renal, hipotireoidismo e ingestão excessiva de álcool, pode ter um aumento do risco de desenvolvimento de rabdomiólise. Nesse caso, os riscos/benefícios do tratamento com fenofibrato devem ser cuidadosamente avaliados.

O risco de toxicidade muscular pode ser aumentado se o medicamento for administrado com outros fibratos ou inibidores de HMG-CoA redutase, especialmente em casos de preexistência de doenças musculares.

Consequentemente, a coprescrição de fenofibrato com uma estatina ou outro fibrato deve ser reservada a pacientes com severa dislipidemia combinada e alto risco cardiovascular sem nenhuma história de doenças musculares. Essa terapêutica combinada deve ser utilizada com precaução e o paciente deve ser monitorado cuidadosamente para sinais de toxicidade muscular.

Causas secundárias de hiperlipidemia: causas secundárias de hiperlipidemia, como o *diabetes mellitus* tipo 2 descontrolado, hipotireoidismo, síndrome nefrótica, disproteinemia, doença hepática obstrutiva, tratamento farmacológico e alcoolismo, devem ser adequadamente tratadas antes do tratamento com fenofibrato ser considerado. Se o paciente estiver com hiperlipidemia e ingerir estrógenos ou contraceptivos que contêm estrógenos, deverá ser verificado se a hiperlipidemia é de natureza primária ou secundária (possível elevação dos valores de lipídios causada pelo estrogênio oral).

Função renal: o tratamento deve ser interrompido em caso de um aumento dos níveis de creatinina >50% ULN (limite superior normal). É recomendado que a creatinina seja monitorada durante os primeiros 3 meses após início do tratamento e depois periodicamente.

Efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas: Lipanon® não influencia a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Se após um período de 3-6 meses de tratamento e dieta adequada não houver evidência de redução satisfatória da concentração sérica dos lipídeos, deve-se avaliar a necessidade de terapia complementar ou de substituição do tratamento.

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

Atenção: Deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.

Atenção: Contém sacarose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/ cápsula.

Uso em crianças – a experiência em crianças é limitada. Caso o produto seja considerado absolutamente necessário, a critério médico e para crianças acima de 10 anos, a dose de 5mg/kg/dia não deverá ser ultrapassada.

Gravidez - Categoria de risco - B: os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas.

Uso durante a gravidez e lactação - os estudos pré-clínicos demonstraram ausência de teratogenicidade da droga. Igualmente, nenhuma malformação ou sinal de toxicidade fetal, foram detectados. Entretanto, os dados relativos à administração do produto durante a gravidez são insuficientes e não estão indicados para mulheres grávidas, exceto nos casos em que os riscos associados à hipertrigliceridemia severa (10g/L; pancreatite aguda) superem os riscos potenciais associados à droga.

Não se dispõe de informações em relação à passagem da droga para o leite materno. Portanto, recomenda-se evitar o uso do produto em mulheres que estejam amamentando ou suspender a amamentação nos casos em que a administração do produto é indispensável.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação do risco/benefício. Quando utilizado, pode ser necessária monitorização clínica e/ou laboratorial do lactente.

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.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- interações medicamento-medicamento

Anticoagulantes orais: o fenofibrato pode potencializar a ação dos anticoagulantes orais (acenocumarol, dicumarol, varfarina, femprocumona, fenindiona) aumentando, portanto, o risco de sangramentos. Ao iniciar o tratamento com fenofibrato, recomenda-se reduzir a dose do anticoagulante em 30%.

A fim de que os valores do tempo de protrombina se mantenham dentro da faixa desejada, podem ser necessários ajustes adicionais na dose do anticoagulante.

O tratamento com anticoagulante deve ser revisto quando o fenofibrato for suspenso. Recomenda-se determinações frequentes do tempo de protrombina até que este se estabilize.

Inibidores de HMG-CoA redutase: a combinação de derivados do ácido fibríco e inibidores de HMG CoA redutase (estatinas: lovastatina, pravastatina, fluvastatina, sinvastatina, atorvastatina, cerivastatina) potencializa o risco de miopatia e rabdomiólise. Portanto, o uso combinado desses agentes deve ser evitado. Se a associação for estritamente necessária, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado para os sinais e sintomas de miopatia e/ou rabdomiólise.

Sequestrantes de ácidos biliares: o uso concomitante de fenofibrato e colestiramina pode resultar em redução significativa da absorção de fenofibrato. Portanto, o fenofibrato deve ser tomado uma hora antes ou de 4 a 6 horas após a administração da colestiramina.

Imunossupressores: embora os dados provenientes de estudos clínicos sejam limitados, não parece ocorrer interação farmacocinética significativa quando fenofibrato e ciclosporina são administrados concomitantemente; pode ocorrer discreta elevação dos níveis séricos de creatinina. A monitorização dos níveis séricos de ciclosporina e creatinina é recomendada.

Hipoglicemiantes orais: há potencial de interação quando o fenofibrato e hipoglicemiantes orais (metformina, tolbutamida e glibenclamida/gliburida - todos metabolizados pelo citocromo P450 - CYP3A4) forem administrados concomitantemente.

- interações medicamento-alimento

O fenofibrato é pouco absorvido no estado de jejum. Na presença de alimentos, mais de 90% da dose é absorvida. Recomenda-se, portanto, que este medicamento seja administrado junto à refeição principal.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de validade: 36 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.

Lipanon® apresenta-se como cápsula gelatinosa dura, de cor natural/azul transparente, contendo microgrânulos brancos, de tamanho irregular, inodoros e sem sabor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso oral

Adultos: tomar 1 cápsula dura de liberação retardada por dia, junto à refeição principal.

A dose máxima diária recomendada é de 1 cápsula dura de liberação retardada, que equivale a 250mg/dia de fenofibrato.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O fenofibrato é geralmente bem tolerado. Ao classificar a frequência das reações, utilizamos os seguintes parâmetros:

Reação muito comum (>1/10).

Reação comum (>1/100 e <1/10).

Reação incomum (>1/1.000 e <1/100).

Reação rara (>1/10.000 e <1/1.000).

Reação muito rara (<1/10.000).

Reações comuns: náuseas, vômitos, diarreia, obstipação, dispepsia, flatulência, desconforto gástrico; rash cutâneo; mialgia difusa, sensibilidade dolorosa, fraqueza muscular, todas reversíveis com a descontinuação do tratamento. Elevação dos níveis de creatinofosfoquinase (CPK).

Reações incomuns: cefaleia, insônia, fadiga, tonturas; disfunção sexual (redução da libido, impotência); reações cutâneas (eritema, prurido, urticária, eczema); fotossensibilização, alopecia.

Reações muito raras: rabdomiólise, artralgia.

Reação adversa pós-comercialização sem frequência conhecida: pancreatite.

Até o momento, não se sabe se o uso do fenofibrato leva a maior propensão na formação de cálculos biliares; os pacientes devem ser monitorados quanto à possibilidade desse evento adverso. Elevação de transaminases séricas (TGO/TGP).

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

10. SUPERDOSE

O fenofibrato é um composto com baixa toxicidade. Não há relatos de superdoses.

Em caso de superdose com fenofibrato, a medicação deve ser suspensa imediatamente e realizado tratamento sintomático.

O fenofibrato não pode ser eliminado por hemodiálise.

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

III – DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.7817.0095

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Registrado por: Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Rua Bonnard (Green Valley I) nº 980 - Bloco 12 - Alphaville Empresarial - Barueri -SP - CEP 06465-134

C.N.P.J.: 61.082.426/0002-07 - Indústria Brasileira

Produzido por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Anápolis – GO



Anexo B
Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/06/2014	0489685/14-8	10458 – NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/06/2014	0489685/14-8	10458 – NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/06/2014	Versão inicial	VP/VPS	Cápsula Dura de Liberação Retardada
05/05/2015	0391455/15-1	10451 – NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/05/2015	0391455/15-1	10451 – NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/05/2015	Inclusão de nova apresentação e Dizeres legais	VP/VPS	Cápsula Dura de Liberação Retardada
09/07/2015	0607479/15-1	10451 – NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/07/2015	0607479/15-1	10451 – NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/07/2015	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Cápsula Dura de Liberação Retardada
04/10/2016	2352702/16-1	10451 – NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/10/2016	2352702/16-1	10451 – NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/10/2016	Inclusão de nova apresentação e Logomarca	VP/VPS	Cápsula Dura de Liberação Retardada
21/03/2018	0217384/18-1	10451 – NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/03/2018	0217384/18-1	Ofício nº 0174640185/2018	21/03/2018	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III – DIZERES LEGAIS	VP	Cápsula Dura de Liberação Retardada
							9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS	VPS	
24/05/2018	0417473/18-9	10451 - NOVO – Notificação de Alteração de Texto	24/05/2018	0417473/18-9	10451 - NOVO – Notificação de Alteração de Texto	24/05/2018	Esta submissão está sendo realizada em substituição à petição expediente nº 0217384/18-1 devido à indisponibilidade da	VP/VPS	Cápsula Dura de Liberação Retardada

		de Bula – RDC 60/12			de Bula – RDC 60/12		mesma no bulário eletrônico da ANVISA.		
16/07/2018	0567720/18-3	10451 – NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/07/2018	0567720/18-3	10451 – NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/07/2018	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Cápsula Dura de Liberação Retardada
15/08/2018	0807264187	10451 – NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/08/2018	0807264187	10451 – NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/08/2018	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO (Inclusão de nova apresentação)	VP/VPS	Cápsula Dura de Liberação Retardada
08/11/2019	3071900-19/3	10451 – NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/11/2019	3071900-19/3	10451 – NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/11/2019	III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Cápsula Dura de Liberação Retardada
26/04/2021	1598336/21-6	10451 – NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/04/2021	1598336/21-6	10451 – NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/04/2021	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Cápsula Dura de Liberação Retardada
-	-	10451 – NOVO – 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 200/2022.	VP/VPS	Cápsula Dura de Liberação Retardada