

sanofi

PROFENID
PROTECT®
(cetoprofeno + omeprazol)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

CAPSULA GELATINOSA DURA

200mg / 20mg



PROFENID PROTECT®

cetoprofeno + omeprazol

APRESENTAÇÃO

Cápsula gelatinosa dura 200 mg / 20 mg: embalagem com 10.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

PROFENID® PROTECT 200 mg / 20 mg:

Cada cápsula gelatinosa dura contém 200 mg de cetoprofeno (microgrânulos de liberação prolongada) e 20 mg de omeprazol (microgrânulos gastrorresistentes).

Excipientes: sacarose, amido de milho, hipromelose, dimeticona, polissorbato 80, manitol, monoglicerídeo diacetilado, talco, Eudragit L30D, Eudragit NE30D, Eudragit RS30D, Eudragit RL30D, trietilcitrato, Gelucire 50/13, dióxido de silício, dióxido de titânio, gelatina.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

PROFENID PROTECT é indicado para o tratamento sintomático de artrite reumatoide (inflamação crônica das articulações) e osteoartrite (doença degenerativa causada pelo desgaste das articulações), em pacientes que apresentam risco de desenvolver úlcera ou erosões no estômago, duodeno ou outra parte do intestino com o uso de anti-inflamatórios não esteroidais, porém que podem se beneficiar do uso do cetoprofeno.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

PROFENID PROTECT contém dois ingredientes ativos chamados cetoprofeno e omeprazol. Cetoprofeno é um anti-inflamatório não esteroidal (AINE) e o omeprazol é um medicamento que reduz a quantidade de ácido produzido no estômago.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

PROFENID PROTECT é contraindicado nos casos abaixo:

- Pacientes com hipersensibilidade (alergia ou intolerância) ao cetoprofeno, ao omeprazol ou a qualquer um dos excipientes;
- Pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade (alergia ou intolerância) como ataque asmático ou outras reações do tipo alérgica ao cetoprofeno, ácido acetilsalicílico ou outros AINEs. Reações alérgicas severas, raramente fatais, foram reportadas em tais pacientes (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar”);
- Histórico de sangramento no cérebro;
- Pacientes com úlcera péptica ativa (lesão localizada no estômago e/ou intestino) com presença ou não de sangramento;
- Pacientes com insuficiência severa no fígado, rins ou coração;
- Terceiro trimestre da gravidez (vide “Gravidez e amamentação”);
- Uso concomitante com nelfinavir, bem como outros inibidores com o mesmo mecanismo de ação do omeprazol (vide “Interações Medicamentosas”).

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência cardíaca severa (redução acentuada da função do coração), insuficiência severa do fígado (redução acentuada da função do fígado) e insuficiência severa dos rins (redução acentuada da função dos rins), pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade ao cetoprofeno, ácido acetilsalicílico ou AINEs e pacientes com úlcera péptica ativa com presença ou não de sangramento.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Cetoprofeno

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados pelo uso da dose mínima eficaz e pelo menor tempo necessário para o controle dos sintomas.

Embora os AINES possam ser requeridos para o alívio das complicações reumáticas que ocorrem devido ao lúpus eritematoso sistêmico (LES) (doença que apresenta manifestações na pele, coração, rins, articulações, entre outras),



recomenda-se extrema cautela na sua utilização, uma vez que pacientes com LES podem apresentar predisposição à toxicidade por AINES no sistema nervoso central e/ou renal.

Reações gastrointestinais:

Deve-se ter cautela com o uso de medicações concomitantes as quais podem aumentar o risco de ulceração ou sangramento, como os corticosteroides orais, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos da recaptação da serotonina ou agentes antiplaquetários como a aspirina ou nicorandilo (vide “Interações Medicamentosas”).

A associação com omeprazol diminui a toxicidade gastrointestinal do cetoprofeno. Entretanto, sangramentos, úlceras ou perfurações gastrointestinais, que podem ser fatais, foram reportados com todos os AINES durante qualquer período do tratamento, com ou sem sintoma ou histórico prévio de eventos gastrointestinais graves.

O tratamento com PROFENID PROTECT deve ser descontinuado caso ocorra sangramento gastrointestinal.

A frequência das reações adversas aos AINES é maior em idosos, especialmente sangramento gastrointestinal e perfuração, que podem ser fatais.

Reações cardiovasculares:

Estudos clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de AINES (exceto aspirina), particularmente em doses elevadas e em tratamentos de longo prazo, pode ser associado a um risco aumentado de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral (derrame)).

Assim como para os demais anti-inflamatórios não esteroidais, deve-se ter cautela no uso de cetoprofeno em pacientes com pressão alta não controlada, insuficiência congestiva do coração, doença cardíaca isquêmica estabelecida (doença crônica ocasionada pela redução do fluxo sanguíneo ao coração), doença arterial periférica (doença que acomete as artérias que estão mais longe do coração) e/ou doença cerebrovascular (derrame), bem como antes de iniciar um tratamento de longa duração em pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares (ex. pressão alta, hiperlipidemia (colesterol elevado), diabetes e em fumantes).

Um aumento do risco de eventos trombóticos arteriais tem sido relatado em pacientes tratados com AINES (exceto aspirina), para a dor perioperatória decorrente de cirurgia de revascularização do miocárdio (cirurgia para corrigir o fluxo sanguíneo do coração) (CRM).

Reações na pele:

Reações cutâneas (na pele) graves, algumas fatais, incluindo dermatite esfoliativa (alteração da pele acompanhada de descamação), síndrome de Stevens-Johnson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e em grandes áreas do corpo) e necrólise epidérmica tóxica (quadro grave, onde uma grande extensão de pele começa a apresentar bolhas e evolui com áreas avermelhadas semelhante a uma grande queimadura), foram relatadas raramente com o uso de AINES. Existe um risco maior da ocorrência destas reações no início do tratamento, na maioria dos casos ocorrendo no primeiro mês. PROFENID PROTECT deve ser descontinuado ao primeiro aparecimento de erupções cutâneas, lesões na mucosa ou qualquer outro sinal de alergia ou intolerância.

A ingestão de álcool pode aumentar o risco de toxicidade do fígado e sangramento gastrointestinal, portanto não se recomenda a ingestão de bebidas alcoólicas durante a administração de cetoprofeno e outros anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs).

Lítio: Risco de aumento dos níveis plasmáticos de lítio, que pode atingir níveis tóxicos devido à diminuição da excreção renal do lítio. Sempre que necessário, os níveis plasmáticos de lítio devem ser cuidadosamente monitorados e os níveis de dosagem de lítio ajustado durante e após a terapia com AINEs.

Pacientes com história prévia de fotossensibilidade ou fototoxicidade devem ser cuidadosamente monitorados.

Os AINEs devem ser administrados com cautela a pacientes com histórico de doença gastrointestinal (colite ulcerativa, doença de Crohn – doenças inflamatórias do intestino), pois sua condição pode ser exacerbada.

Deve-se ter cautela na administração de cetoprofeno em pacientes com histórico de pressão alta e/ou insuficiência congestiva do coração leve a moderada, pois retenção de líquidos e edema foram reportados após a administração de AINEs.



Aumento do risco de fibrilação atrial (tipo de arritmia cardíaca, na qual ritmo cardíaco é geralmente irregular e rápido) foi reportado em associação com o uso de AINES.

Pode ocorrer hipercalemia (nível alto de potássio no sangue), especialmente em pacientes com diabetes de base, insuficiência renal (redução da função dos rins) e/ou tratamento concomitante com agentes que promovem a hipercalemia (vide “Interações Medicamentosas”).

Os níveis de potássio devem ser monitorados sob estas circunstâncias.

Infecções:

PROFENID PROTECT pode ocultar sinais e sintomas de infecções, como febre e dor. Portanto, é possível que PROFENID PROTECT possa atrasar o tratamento apropriado da infecção, o que pode levar a um risco aumentado de complicações. Isso foi observado na pneumonia causada por bactérias e infecções bacterianas da pele relacionadas à varicela. Se você tomar este medicamento enquanto estiver com uma infecção e os sintomas desta infecção persistirem ou se agravarem, consulte um médico imediatamente.

Se ocorrerem distúrbios visuais, tal como visão embaçada, o tratamento com cetoprofeno deve ser descontinuado.

As funções renal e hepática devem ser cuidadosamente monitorizadas pelo médico de acordo com o paciente:

- No início do tratamento, a função renal deve ser cuidadosamente monitorada pelo médico em pacientes com insuficiência cardíaca, cirrose (doença no fígado) e nefrose (doença nos rins), naqueles que usam diuréticos, em pacientes com insuficiência renal crônica, principalmente se estes pacientes são idosos. Nesses pacientes, a administração do cetoprofeno pode induzir a redução do fluxo sanguíneo nos rins e levar à descompensação (mau funcionamento) dos rins.
- Em pacientes que apresentam exames de função hepática anormais ou com história de doenças hepáticas, recomenda-se uma avaliação periódica pelo médico das enzimas do fígado, principalmente durante tratamentos prolongados. Raros casos de icterícia (cor amarelada da pele e olhos) e hepatite (inflamação do fígado) foram descritos com o uso de cetoprofeno.

Omeprazol

A redução da acidez do estômago aumenta a contagem de bactérias gástricas normalmente presentes no trato gastrointestinal. O tratamento com medicamentos que reduzem a acidez do estômago ocasiona um leve aumento do risco de infecções gastrintestinais por *Salmonella* e *Campylobacter*, por exemplo.

Deve-se ter cautela na administração concomitante de outros medicamentos com omeprazol, uma vez que podem ocorrer interações medicamentosas (vide “Interações Medicamentosas”). Se você faz uso de medicamentos como a varfarina, fenitoína ou ciclosporina, avise seu médico.

Cegueira e surdez foram relatadas com a utilização de omeprazol injetável. Apesar destes eventos não serem conhecidos para a forma farmacêutica oral, recomenda-se o monitoramento visual e auditivo de pacientes gravemente debilitados.

A administração concomitante de atazanavir com omeprazol não é recomendada (vide “Interações Medicamentosas”).

Reações cutâneas (na pele) graves, como a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e em grandes áreas do corpo), necrólise epidérmica tóxica (NET) (quadro grave, onde uma grande extensão de pele começa a apresentar bolhas e evolui com áreas avermelhadas semelhante a uma grande queimadura) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) (reação adversa grave a medicamentos) e pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) foram relatadas com PROFENID PROTECT:

- Os sintomas da SSJ e da NET podem incluir bolhas, descamação ou sangramento em qualquer parte da pele (incluindo lábios, olhos, boca, nariz, órgãos genitais, mãos ou pés) com ou sem erupção cutânea. Você também pode ter sintomas semelhantes aos da gripe, como febre, calafrios ou dores musculares.
- Os sintomas e sinais de DRESS podem incluir sintomas semelhantes aos da gripe e erupção cutânea generalizada com temperatura corporal elevada e gânglios linfáticos aumentados. Os resultados anormais das análises de sangue podem incluir níveis aumentados de enzimas hepáticas (do fígado) e um aumento de um tipo de glóbulos brancos (eosinofilia).
- Os sintomas de PEGA podem incluir erupção cutânea vermelha e escamosa, com protuberâncias sob a pele (incluindo dobras na pele, tórax, abdômen (incluindo estômago), costas e braços) e bolhas acompanhadas de febre.

Se desenvolver qualquer um dos sinais das reações listadas acima, pare o tratamento imediatamente e contacte o seu médico ou profissional de saúde.



Síndrome de Kounis: reações de hipersensibilidade ao PROFENID PROTECT podem ocorrer em pacientes com ou sem histórico de alergia. Casos de síndrome de Kounis, uma reação alérgica grave que pode resultar em infarto do miocárdio (morte (necrose) de parte do músculo cardíaco por falta de aporte adequado de nutrientes e oxigênio), foram relatados com PROFENID PROTECT. Os sintomas podem incluir dor no peito associada a uma reação alérgica ao PROFENID PROTECT. Informe seu médico se você sentir alguma dor no peito.

Outros efeitos:

- Colite (inflamação intestinal)

Sacarose

Este medicamento contém sacarose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, má absorção de glicose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento

Gravidez e amamentação

O uso de AINEs pode prejudicar a fertilidade feminina e não é recomendado em mulheres que estão tentando engravidar. Em mulheres com dificuldade de engravidar ou que estejam sob investigação de infertilidade, deve ser considerada a descontinuação do tratamento com AINEs.

Tomar PROFENID PROTECT por volta da 13ª semana de gestação ou mais tarde pode prejudicar o feto. Se você precisar tomar PROFENID PROTECT por mais de 2 dias quando estiver entre a 13ª e 30ª semanas de gestação, seu médico pode precisar monitorar a quantidade de líquido no útero ao redor do bebê. Você não deve tomar PROFENID PROTECT após 6 meses de gravidez sem orientação médica.

O uso de AINEs, incluindo PROFENID PROTECT, por volta da 13ª semana de gestação ou mais tarde na gravidez pode causar disfunção renal (mal funcionamento dos rins) no feto, levando a oligodrâmnio (diminuição na quantidade de líquido amniótico) e, em alguns casos, insuficiência renal (perda de capacidade dos rins) neonatal. Esses eventos adversos são observados, em média, após dias a semanas de tratamento, embora oligodrâmnios tenham sido pouco frequentemente relatados com 48 horas após o início dos AINEs.

O oligodrâmnio é frequentemente, mas nem sempre, reversível ao suspender o tratamento. As complicações do oligodrâmnio prolongado podem, por exemplo, incluir contração dos membros e atraso no desenvolvimento pulmonar. Em alguns casos pós-comercialização de insuficiência renal neonatal, foram necessários procedimentos invasivos, como exsanguineotransfusão (procedimento de substituição do sangue do recém-nascido) ou diálise (procedimento de remoção de substâncias retidas quando os rins deixam de funcionar adequadamente).

Se o tratamento com AINEs, incluindo PROFENID PROTECT, for necessário entre cerca de 13 semanas e 30 semanas de gestação, ele deve ser controlado sob supervisão médica o uso de PROFENID PROTECT limitado à menor dose eficaz e duração mais curta possível. Interrompa PROFENID PROTECT se ocorrer oligodrâmnio e faça o acompanhamento com seu médico.

A inibição da síntese de prostaglandinas pode afetar adversamente a gravidez e/ou o desenvolvimento embrio/fetal. Dados de estudos epidemiológicos levantam preocupações sobre um risco aumentado de aborto espontâneo, malformação cardíaca e gastrosquise após o uso de um inibidor da síntese de prostaglandinas no início da gravidez. O risco absoluto de malformação cardiovascular aumentou de menos de 1% para aproximadamente 1,5%. Acredita-se que o risco aumente com a dose e a duração da terapia. Em animais, a administração de um inibidor da síntese de prostaglandinas demonstrou resultar em aumento da perda pré e pós-implantação e letalidade embriofetal. Além disso, foram relatadas incidências aumentadas de várias malformações, incluindo cardiovasculares, em animais que receberam um inibidor da síntese de prostaglandinas durante o período organogenético. No entanto, não há evidência de teratogênico ou embriotoxicidade observada com PROFENID PROTECT em camundongos e ratos, embora leve embriotoxicidade provavelmente relacionada à toxicidade materna tenha sido relatada após o uso de PROFENID PROTECT em coelhos.

Durante o primeiro e segundo trimestres da gestação: como a segurança do cetoprofeno em mulheres grávidas não foi avaliada, seu uso deve ser evitado durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez.

O uso de cetoprofeno PROFENID PROTECT durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez deve ser evitado, a menos que seja claramente necessário. Se PROFENID PROTECT for usado, a dose deve ser mantida a mais baixa e a duração do tratamento a mais curta possível.

Durante o segundo e terceiro trimestres:

Toxicidade fetal e neonatal

Durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez, todos os inibidores da síntese de prostaglandinas podem expor o feto a:

- toxicidade cardiopulmonar (constricção/fechamento prematuro do canal arterial e hipertensão pulmonar); que desaparece após a interrupção do tratamento na maioria dos casos. O monitoramento pré-natal para constricção do canal arterial deve ser considerado após a exposição ao PROFENID PROTECT por vários dias a partir da 13ª semana de gestação. PROFENID PROTECT deve ser descontinuado se for encontrada constricção do canal arterial.
- disfunção renal, que pode progredir para insuficiência renal com oligodrâmnio.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Durante o terceiro trimestre da gestação: todos os inibidores da síntese de prostaglandinas, inclusive o cetoprofeno, podem induzir toxicidade cardiopulmonar e renal no feto. No final da gravidez, pode ocorrer aumento do tempo de sangramento da mãe e do feto. Portanto, **cetoprofeno PROFENID PROTECT é contraindicado durante o último trimestre da gravidez** (vide “Quando não devo usar este medicamento?”).

- Não tome PROFENID PROTECT se estiver nos últimos 3 meses de gravidez, pois pode prejudicar o feto ou causar problemas no parto. Pode causar problemas renais e cardíacos no feto. Isso pode afetar a tendência de sangramento de você e de seu bebê e fazer com que o trabalho de parto seja mais tarde ou mais longo do que o esperado.
- Não deve tomar PROFENID PROTECT durante os primeiros 6 meses de gravidez, a menos que seja absolutamente necessário e aconselhado pelo seu médico. Se necessitar de tratamento durante este período ou enquanto estiver a tentar engravidar, deve ser utilizada a dose mais baixa durante o menor período de tempo possível. Se tomado por mais de alguns dias a partir de 13 semanas de gravidez, o PROFENID PROTECT pode causar problemas renais no feto, o que pode levar a níveis baixos de líquido amniótico que envolve o bebê (oligodrâmnio) ou estreitamento de um vaso sanguíneo (ducto arteriosus) no coração do bebê.

Sem dados disponíveis sobre a excreção de PROFENID PROTECT no leite humano. PROFENID PROTECT não é recomendado para mulheres em período de lactação.

Populações Especiais

- Pacientes idosos, pacientes com insuficiência renal leve a moderada, insuficiência hepática ou insuficiência cardíaca congestiva devem iniciar o tratamento com uma dose inicial reduzida (100 mg de cetoprofeno associada com 20 mg de omeprazol).
- Pacientes com insuficiência hepática devem ser cuidadosamente monitorados e deve-se manter a menor dose eficaz diária.
- O aumento de dose deve ser feito somente sob orientação médica.
- A segurança e eficácia do uso de PROFENID PROTECT em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Alterações na capacidade de dirigir e operar máquinas

Os pacientes devem ser advertidos sobre o risco de ocorrência de sonolência, tontura, convulsão ou distúrbios visuais durante o tratamento com cetoprofeno e omeprazol e orientados a não dirigir, operar máquinas ou participar de atividades nas quais estes sintomas possam representar risco para ele próprio e para outros, caso estes sintomas apareçam.

Atenção diabéticos: contém açúcar (104,7 mg de sacarose).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- **Associações contraindicadas:**

Com Omeprazol

- Nelfinavir: a administração concomitante de omeprazol com nelfinavir é contraindicada.

- **Associações não recomendadas:**

Com Cetoprofeno:

- Outros AINEs (incluindo inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2) e altas doses de salicilatos: há um aumento do risco de ulceração e sangramento gastrointestinal.

- Anticoagulantes: aumento do risco de sangramento.

- Heparina;

- Antagonistas da vitamina K (como a varfarina);

- Inibidores da agregação plaquetária (tais como ticlopidina, clopidogrel);

- Inibidores da trombina (tais como dabigatrana);

- Inibidores diretos do fator Xa (tais como apixabana, rivaroxabana, edoxabana).

Se a administração concomitante for inevitável, o médico deverá realizar um cuidadoso monitoramento.

- Lítio: risco de aumento dos níveis no plasma de lítio, pela diminuição da sua excreção dos rins, podendo atingir níveis tóxicos. Se necessário os níveis de lítio no plasma devem ser cuidadosamente monitorados pelo seu médico e a dosagem de lítio deve ser ajustada durante e após tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais.

- Metotrexato em doses maiores do que 15 mg/semana: aumento da toxicidade hematológica do metotrexato, especialmente quando administrado em altas doses.

- Álcool: risco de efeitos adversos gastrointestinais, incluindo ulceração ou sangramento; pode aumentar o risco de toxicidade no fígado.

- Outros medicamentos que causam sensibilidade exagerada da pele à luz: pode causar efeitos de sensibilidade adicionais da pele à luz.

- Colchicina: aumenta o risco de ulceração ou hemorragia gastrointestinal e pode aumentar o risco de sangramento em outros locais que não seja o trato gastrointestinal.

- **Associações que requerem precaução:**

Com Cetoprofeno

- Categorias terapêuticas e medicamentos que podem promover hipercalemia (tais como, sais de potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II, AINEs, heparinas (de baixo peso molecular ou não fracionada), ciclosporina, tacrolimo e trimetoprima):

O risco de hipercalemia pode aumentar quando os medicamentos mencionados acima são administrados concomitantemente (vide “Advertências e Precauções”).

- Corticosteroides: aumento do risco de sangramento ou ulceração gastrointestinal.

- Diuréticos: pacientes utilizando diuréticos, particularmente desidratados, apresentam maior risco de desenvolvimento de insuficiência renal devido à diminuição do fluxo sanguíneo nos rins. Além disso, o efeito anti-hipertensivo do diurético é reduzido. Portanto estes pacientes devem ser reidratados antes do início do tratamento concomitante e a função dos rins deve ser monitorada quando o tratamento for iniciado (vide “Advertências e Precauções”).

- Inibidores da ECA (enzima conversora da angiotensina) e antagonistas da angiotensina II: em pacientes com comprometimento da função dos rins (ex. pacientes desidratados ou pacientes idosos), pode haver a deterioração da função dos rins, incluindo possibilidade de insuficiência aguda dos rins.

- Metotrexato em doses menores do que 15 mg/semana: durante as primeiras semanas de tratamento em associação, deve haver um controle com hemograma semanal ou com maior frequência caso o paciente seja idoso ou apresente qualquer alteração na função dos rins.

- Pentoxifilina: aumento do risco de sangramento. É necessário realizar um monitoramento clínico e do tempo de sangramento com maior frequência.

- Tenofovir: a administração concomitante de fumarato de tenofovir disoproxil e AINEs pode aumentar o risco de insuficiência renal.



- Nicorandilo: em pacientes recebendo concomitantemente nicorandilo e AINEs, há um aumento no risco para complicações severas, tais como ulceração gastrointestinal, perfuração e hemorragia (vide “Advertências e Precauções”).
- Glicosídeos cardíacos: a interação farmacocinética entre cetoprofeno e digoxina não foi demonstrada. Entretanto, recomenda-se cautela, em particular em pacientes com insuficiência renal, uma vez que os AINEs podem reduzir a função renal e diminuir o “clearance” (eliminação) renal de glicosídeos cardíacos.
- Ciclosporina: aumento do risco de nefrotoxicidade (toxicidade nos rins).
- Tacrolimo: aumento do risco de nefrotoxicidade (toxicidade nos rins).

Com Omeprazol

- Atazanavir: a administração concomitante de atazanavir com inibidores de bomba de prótons não é recomendada. Se a combinação for inevitável, um monitoramento rigoroso deve ser realizado pelo médico juntamente com aumento da dose do atazanavir.
- Medicamentos metabolizados pelo citocromo P-450: o omeprazol é metabolizado no fígado. Recomenda-se o monitoramento periódico de pacientes que recebem varfarina, fenitoína e benzodiazepínicos tais como diazepam, triazolam e flurazepam. Redução na dose de varfarina e fenitoína pode ser necessária. Outras substâncias ativas que podem ser afetadas são: hexobarbital, citalopram, imipramina e clomipramina. Omeprazol pode inibir o metabolismo hepático do dissulfiram, foram relatados alguns casos isolados de rigidez muscular possivelmente relacionados.
- Clopidogrel: o uso concomitante de clopidogrel e omeprazol não é recomendado.
- Ciclosporina: os níveis no sangue de ciclosporina devem ser monitorados em pacientes tratados com omeprazol, uma vez que pode ocorrer aumento dos níveis desta substância.
- Digoxina: o tratamento concomitante com omeprazol e digoxina em indivíduos saudáveis conduz a um aumento de 10% na biodisponibilidade da digoxina (quantidade do medicamento efetivamente absorvido) como consequência do aumento do pH gástrico.

- **Associações a serem consideradas:**

Com Cetoprofeno

- Agentes anti-hipertensivos (beta-bloqueadores, inibidores da ECA, diuréticos): risco de redução do efeito anti-hipertensivo.
- Trombolíticos: aumento do risco de sangramento.
- Probenecida: a administração concomitante com probenecida pode reduzir acentuadamente a eliminação do cetoprofeno do plasma (“clearance”).
- Inibidores seletivos da recaptção de serotonina: aumento do risco de sangramento gastrointestinal.

Com Omeprazol

- Cetoconazol e itraconazol: devido à acidez diminuída dentro do estômago, a absorção do cetoconazol ou itraconazol poderá ser reduzida durante o tratamento com omeprazol.
- Vitamina B12: o omeprazol pode reduzir a absorção oral da vitamina B12.
- Inibidores da enzima CYP2C19 e/ou CYP3A4: visto que o omeprazol é metabolizado pela enzima CYP2C19 e CYP3A4, substâncias ativas conhecidas que inibem a enzima CYP2C19 ou CYP3A4 (como claritromicina e voriconazol) podem levar a um aumento nos níveis no sangue do omeprazol pela diminuição da taxa de metabolismo do omeprazol.
- Indutores da enzima CYP2C19 e/ou CYP3A4: substâncias ativas conhecidas por induzir a CYP2C19 ou a CYP3A4 (como rifampicina ou erva de São João) podem levar à diminuição dos níveis no sangue do omeprazol pelo aumento da taxa de metabolismo do omeprazol.

Não existe evidência de interação do omeprazol com cafeína, propranolol, teofilina, metoprolol, lidocaína, quinidina, fenacetina, estradiol, amoxicilina, budesonida, diclofenaco, metronidazol, naproxeno, piroxicam ou antiácidos. A absorção do omeprazol não é afetada pelo álcool.

- **Associação com alimentos:**

Com Cetoprofeno

A administração concomitante de cetoprofeno com alimentos retarda a absorção do cetoprofeno, mas não interfere na sua biodisponibilidade final (quantidade do medicamento efetivamente absorvido).

Com Omeprazol

A administração concomitante de omeprazol com alimento retarda a absorção do omeprazol, mas sem afetar a sua biodisponibilidade (quantidade do medicamento efetivamente absorvido).

Cetoprofeno

O uso de cetoprofeno pode interferir na determinação de albumina urinária, sais biliares, 17-cetosteróides e 17-hidroxicorticosteróides que se baseiam na precipitação ácida ou em reação colorimétrica dos grupos carbonil.

Certas substâncias ou classes terapêuticas possuem potencial de contribuir para a ocorrência de aumento de potássio no sangue: sais de potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima conversora da angiotensina, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), heparinas (de baixo peso molecular), ciclosporinas e tacrolimo, e trimetoprima.

Omeprazol

Um fato incomum, porém, relatado em alguns casos, foi a alteração da quantidade de células sanguíneas e alteração da função hepática.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

PROFENID PROTECT deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da umidade.

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

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

Características do medicamento

Cápsula, tamanho “0+” com tampa e corpo de cor branca opaca, contendo microgrânulos esféricos brancos a branco acinzentados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Sempre tome PROFENID PROTECT exatamente conforme a orientação do seu médico. Se não tiver certeza, verificar com o seu médico ou farmacêutico.

A cápsula deve ser engolida inteira uma vez ao dia (junto com uma das refeições), com um copo de água.

A dose diária recomendada é de uma cápsula de 200 mg/ 20 mg. A dose máxima diária é uma cápsula de 200 mg/20 mg.

Este medicamento é composto por grânulos de omeprazol gastrorresistente a fim de que o mesmo não sofra ação da degradação no estômago, sendo gradualmente absorvido durante a passagem dos microgrânulos do estômago para o intestino. Sua concentração máxima no plasma é atingida 5 horas após administração de uma dose única.

Não há estudos dos efeitos de PROFENID PROTECT administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral, conforme recomendado pelo médico.

Populações Especiais

- Em pacientes idosos, pacientes com insuficiência renal leve a moderada, insuficiência hepática ou insuficiência cardíaca congestiva é necessária uma dose inicial reduzida (100 mg de cetoprofeno associada com 20 mg de omeprazol).
- Pacientes com insuficiência hepática devem ser cuidadosamente monitorados e deve-se manter a menor dose eficaz diária.
- O aumento de dose deve ser feito somente sob orientação médica.
- A segurança e eficácia do uso de PROFENID PROTECT em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.



7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso esqueça de administrar uma dose, administre-a assim que possível. No entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, espere por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Desconhecido: não pode ser estimado.

Relacionados ao CETOPROFENO

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático:

Raro: anemia hemorrágica.

Desconhecido: agranulocitose (diminuição acentuada na contagem de células brancas do sangue), trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas no sangue), aplasia medular (disfunção da medula óssea que altera a produção de células do sangue), anemia hemolítica (diminuição do número de glóbulos vermelhos do sangue em decorrência da destruição prematura dos mesmos), leucopenia (redução dos glóbulos brancos no sangue).

Distúrbios do sistema imune:

Desconhecido: reações anafiláticas incluindo choque (reação alérgica grave e imediata).

Distúrbios psiquiátricos:

Desconhecido: depressão, alucinação, confusão, distúrbio de humor.

Distúrbios do sistema nervoso:

Incomum: dor de cabeça, tontura, sonolência.

Raro: parestesia (sensação anormal como ardor, sentida na pele e sem motivo aparente).

Desconhecido: meningite asséptica (inflamação nas membranas e tecidos que envolvem o cérebro sem causa infecciosa), convulsão (contrações e relaxamentos musculares involuntários), disgeusia (alteração ou diminuição do paladar), vertigem (tontura).

Distúrbios oculares:

Raro: visão embaçada (vide “Advertências e Precauções”).

Distúrbios da audição e labirinto:

Raro: tinido (zumbido no ouvido).

Distúrbios cardíacos

Desconhecido: exacerbação da insuficiência cardíaca, fibrilação atrial.

Distúrbios vasculares:

Desconhecido: hipertensão, vasodilatação (aumento do calibre dos vasos sanguíneos), vasculite (inflamação da parede do vaso sanguíneo), incluindo vasculite leucocitoclástica (um tipo específico de inflamação da parede do vaso sanguíneo).

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:

Raro: asma.

Desconhecido: broncoespasmo (contração dos brônquios levando a chiado no peito), particularmente em pacientes com alergia conhecida ao ácido acetilsalicílico e outros AINEs.

Distúrbios gastrintestinais:

Comum: dispepsia (má digestão), náusea, dor abdominal, vômito.



Incomum: prisão de ventre, diarreia, flatulência (excesso de gases no estômago ou intestinos), gastrite (inflamação do estômago).

Raro: estomatite, úlcera péptica (lesão localizada no estômago e/ou intestino).

Desconhecido: exacerbação da colite (inflamação do intestino) e doença de Crohn (inflamação do intestino), sangramento e perfuração gastrointestinal, pancreatite (inflamação do pâncreas).

Distúrbios hepatobiliares:

Raro: hepatite (inflamação do fígado), aumento dos níveis das transaminases (enzima presente nas células do fígado).

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos:

Incomum: “rash” (erupções cutâneas), prurido (coceira). Desconhecido: reações de sensibilidade à luz, perda de cabelos e pêlos, urticária, angioedema (inchaço em região subcutânea e em mucosa), erupções bolhosas (alterações na pele com bolhas) incluindo síndrome de Stevens-Johnson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e em grandes áreas do corpo), necrólise epidérmica tóxica (quadro grave, onde uma grande extensão de pele começa a apresentar bolhas e evolui com áreas avermelhadas semelhante a uma grande queimadura) e pustulose exantemática generalizada aguda - PEGA (caracteriza-se por quadro febril associado ao aparecimento súbito de lesões avermelhadas com edema).

Distúrbios renais e urinários:

Desconhecido: insuficiência aguda dos rins, nefrite túbulo-intersticial (inflamação dos rins), síndrome nefrótica (condição grave caracterizada por presença de proteína na urina) e anormalidade nos testes de função renal.

Distúrbios gerais:

Incomum: edema.

Distúrbios do metabolismo e nutrição

Desconhecido: hiponatremia (redução dos níveis de sódio no sangue), hipercalemia (nível alto de potássio no sangue) (vide “Advertências e Precauções” e “Interações Medicamentosas”).

Investigações:

Raro: aumento do peso.

Infecções e infestações:

Desconhecido: ocultação de sinais e sintomas de infecções ou agravamento destas infecções, como febre e dor. Se você tomar este medicamento enquanto estiver com uma infecção e os sintomas persistirem ou se agravarem, consulte um médico imediatamente.

Relacionados ao OMEPRAZOL

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático:

Raro: leucopenia (redução dos glóbulos brancos do sangue), trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas do sangue).

Muito raro: pancitopenia (diminuição global das células que compõem o sangue), agranulocitose (diminuição acentuada da contagem de glóbulos brancos do sangue).

Distúrbios do sistema imune:

Raro: reações de hipersensibilidade (alergia ou intolerância) como febre, angioedema (inchaço em região subcutânea ou mucosa), reação/choque anafilático, choque anafilático, vasculite.

Distúrbio do metabolismo e nutrição:

Raro: hiponatremia (concentração baixa de sódio no sangue).

Muito raro: hipomagnesemia (concentração baixa de magnésio no sangue).

Distúrbios psiquiátricos:

Incomum: insônia.

Raro: agitação, confusão, depressão.

Muito raro: agressão, alucinações.

Distúrbios do sistema nervoso:

Comum: dor de cabeça.



Incomum: tontura, parestesia, sonolência.

Raro: transtornos do paladar.

Distúrbios cardíacos:

Desconhecido: síndrome de Kounis (reação alérgica grave que pode resultar em infarto do miocárdio (morte (necrose) de parte do músculo cardíaco por falta de aporte adequado de nutrientes e oxigênio), cujo sintoma é dor no peito).

Distúrbios oculares:

Raro: visão borrada.

Distúrbios da audição e labirinto:

Incomum: vertigem.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:

Raro: broncoespasmo (contração dos brônquios).

Distúrbios gastrintestinais:

Comum: dor abdominal, diarreia, prisão de ventre, flatulência (excesso de gases no estômago ou intestinos), náusea, vômito.

Raro: boca seca, estomatite, candidíase gastrintestinal (doença causada por um fungo), colite microscópica (inflamação do intestino).

Distúrbios hepatobiliares:

Incomum: aumento das enzimas do fígado.

Raro: hepatite com ou sem icterícia (cor amarelada da pele e olhos).

Muito raro: insuficiência do fígado, encefalopatia (disfunção do sistema nervoso central) em pacientes com doença pré-existente no fígado.

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos:

Incomum: prurido, dermatite (alterações na pele), “rash” (erupções cutâneas), urticária.

Raro: perda de cabelos e pelos, sensibilidade à luz.

Muito raro: eritema multiforme (distúrbio da pele resultante de uma reação alérgica), Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e em grandes áreas do corpo), necrólise epidérmica tóxica (quadro grave, onde uma grande extensão de pele começa a apresentar bolhas e evolui com áreas avermelhadas semelhante a uma grande queimadura).

Desconhecido: reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) (reação adversa grave a medicamentos, cujos sintomas e sinais podem incluir sintomas semelhantes aos da gripe e erupção cutânea generalizada com temperatura corporal elevada e gânglios linfáticos aumentados. Os resultados anormais das análises de sangue podem incluir níveis aumentados de enzimas hepáticas (do fígado) e um aumento de um tipo de glóbulos brancos (eosinofilia)), Lúpus eritematoso cutâneo e Pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA).

Distúrbios músculo-esquelético e do tecido conjuntivo:

Raro: mialgia (dor muscular) e artralgia (dor nas articulações).

Muito raro: fraqueza muscular.

Distúrbios renais e urinários:

Raro: nefrite intersticial (tipo de inflamação dos rins).

Distúrbios do sistema reprodutivo e mama:

Muito raro: ginecomastia (aumento das mamas em homens).

Distúrbios gerais:

Incomum: mal-estar, edema periférico (inchaço).

Raro: aumento do suor.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.



9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

Cetoprofeno

Casos de superdose foram relatados com doses de até 2,5 g de cetoprofeno. A grande maioria dos sintomas observados foram benignos e limitados à letargia (sensação de ficar lento), sonolência, náusea, vômito e dor epigástrica (localizada na parte alta e central do abdômen).

Omeprazol

Raros casos de superdosagem foram relatados com o uso de omeprazol em doses únicas diárias de até 2.400 mg. Sintomas incluindo náusea, vômito, tontura, dor abdominal, diarreia, dor de cabeça, apatia, depressão e confusão foram relatados. Entretanto, estes sintomas foram transientes e sem sérias consequências. Não é necessário tratamento específico.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS 1.8326.0361
Farm. Resp.: Ricardo Jonsson
CRF-SP nº 40.796

Registrado, Importado e Embalado por:
Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano- SP
CNPJ 10.588.595/0010-92
Indústria Brasileira
® Marca Registrada

Fabricado por:
Ethypharm
Route de Brezolles, Zone Industrielle de Saint-Arnoult, 28170
Chateaufort-En-Thymerais – França

IB270423



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/05/2023.

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. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/01/2014	0040239/14-7	10458 - MEDICAMEN TO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/02/2013	0125749/13-8	10143 - MEDICAMEN TO NOVO – Inclusão de Local de Embalagem Primária	19/02/2013	Dizeres Legais	VP/VPS	200 MG + 20 MG CAP GEL DURA C/ MCGRAN CT FR PLAS OPC BRANCO X 10
22/04/2014	0302492/14-0	10451 - MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2014	0302492/14-0	10451 - MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2014	Dizeres Legais	VP/VPS	200 MG + 20 MG CAP GEL DURA C/ MCGRAN CT FR PLAS OPC BRANCO X 10
29/07/2014	0612162/14-4	10451 - MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/07/2014	0612162/14-4	10451 - MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/07/2014	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? VPS 5. Advertências e precauções 8. Posologia e Modo de Usar	VP/VPS	200 MG + 20 MG CAP GEL DURA C/ MCGRAN CT FR PLAS OPC BRANCO X 10

04/02/2015	0103550/15-9	10451 - MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/02/2015	1128374/14-2	10238 - MEDICAMEN TO NOVO - Exclusão do local de embalagem primária e local de embalagem secundária	16/12/2014	Dizeres Legais	VP/VPS	200 MG + 20 MG CAP GEL DURA C/ MCGRAN CT FR PLAS OPC BRANCO X 10
04/02/2015	0103550/15-9	10451 - MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/02/2015	1128373/14-4	10238 - MEDICAMEN TO NOVO - Exclusão do local de de fabricação do produto	16/12/2014	Dizeres Legais	VP/VPS	200 MG + 20 MG CAP GEL DURA C/ MCGRAN CT FR PLAS OPC BRANCO X 10
10/02/2015	0128655/15-2	10451 - MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015	0128655/15-2	10451 - MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015	VP 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 9. Reações adversas	VP/VPS	200 MG + 20 MG CAP GEL DURA C/ MCGRAN CT FR PLAS OPC BRANCO X 10
18/09/2015	0835067/15-1	10451 - MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/09/2015	0835067/15-1	10451 - MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/09/2015	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas	VP/VPS	200 MG + 20 MG CAP GEL DURA C/ MCGRAN CT FR PLAS OPC BRANCO X 10

18/12/2015	1103781/15-4	10451 - MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2015	1103781/15-4	10451 - MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2015	VP 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações Adversas	VP/VPS	200 MG + 20 MG CAP GEL DURA C/ MCGRAN CT FR PLAS OPC BRANCO X 10
20/01/2016	1181978/16-2	10451 - MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/01/2016	1181978/16-2	10451 - MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/01/2016	VPS 7. Cuidados e armazenamento do medicamento	VPS	200 MG + 20 MG CAP GEL DURA C/ MCGRAN CT FR PLAS OPC BRANCO X 10
01/04/2016	1444983/16-8	10451 - MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2016	1444983/16-8	10451 - MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2016	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 5. Advertências e precauções	VP/VPS	200 MG + 20 MG CAP GEL DURA C/ MCGRAN CT FR PLAS OPC BRANCO X 10
28/07/2016	2128231/16-5	10451 - MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de	28/07/2016	2128231/16-5	10451 - MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de	28/07/2016	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode	VP/VPS	200 MG + 20 MG CAP GEL DURA C/ MCGRAN CT FR PLAS OPC BRANCO X 10

		Bula – RDC 60/12			Bula – RDC 60/12		me causar? VPS 5. Advertências e precauções 6. Interações Medicamentosas 9. Reações Adversas		
09/12/2016	2582182/16-2	10451 - MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2016	2582182/16-2	10451 - MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2016	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 5. Advertências e precauções	VP/VPS	200 MG + 20 MG CAP GEL DURA C/ MCGRAN CT FR PLAS OPC BRANCO X 10
04/10/2019	2333584/19-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/06/2019	0291990/19-7	1440 - MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	24/06/2019	Dizeres Legais	VP/VPS	200 MG + 20 MG CAP DURA LIB PROL CT FR PLAS OPC BRANCO X 10
16/09/2020	3156635/20-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2020	3156635/20-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2020	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? Dizeres Legais VPS 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas Dizeres Legais	VP/VPS	200 MG + 20 MG CAP DURA LIB PROL CT FR PLAS OPC BRANCO X 10

18/11/2020	4064143/20-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/11/2020	4064143/20-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/11/2020	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas	VP/VPS	200 MG + 20 MG CAP DURA LIB PROL CT FR PLAS OPC BRANCO X 10
03/03/2022	0816095/22-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/03/2022	0816095/22-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/03/2022	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 5. Advertências e precauções	VP/VPS	200 MG + 20 MG CAP DURA LIB PROL CT FR PLAS OPC BRANCO X 10
05/12/2022	5015888/22-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/12/2022	5015888/22-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/12/2022	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas	VP/VPS	200 MG + 20 MG CAP DURA LIB PROL CT FR PLAS OPC BRANCO X 10
-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 5. Advertências e Precauções.	VP/VPS	200 MG + 20 MG CAP DURA LIB PROL CT FR PLAS OPC BRANCO X 10