

CEFALIUM

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Comprimidos

1 mg + 450 mg + 75 mg + 10mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

CEFALIUM

mesilato de di-hidroergotamina
paracetamol
caféina
cloridrato de metoclopramida

APRESENTAÇÕES

Comprimidos 1 mg + 450 mg + 75 mg + 10 mg: embalagens com 12 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

mesilato de di-hidroergotamina	1 mg
paracetamol 90% (equivalente a 450 mg de paracetamol puro)	500 mg
caféina	75 mg
cloridrato de metoclopramida	10 mg

Excipientes: amido, celulose microcristalina, estearato de magnésio, crospovidona, corante vermelho FDC nº. 3 laca de alumínio, dióxido de silício, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, manitol, povidona e ácido esteárico.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Cefalium é indicado nas crises agudas de enxaqueca (G43/CID-10) e outras cefaleias de origem vascular (G44.1/CID-10).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudo multicêntrico realizado com 1385 pacientes com cefaleias vasculares e enxaqueca após a administração de Cefalium foi observada uma melhora significativa da dor e de outros sintomas associados como náuseas e vômitos.

Cunha J & Brito Neto AJ. Avaliação da eficácia terapêutica e tolerância da associação di-hidroergotamina, paracetamol e metoclopramida nas crises de enxaqueca. Rev Bras Med. 1994; 51(6): 767-773.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O mesilato de di-hidroergotamina é um bloqueador alfa-adrenérgico com um efeito estimulante direto sobre o músculo liso dos vasos sanguíneos periféricos e cranianos e produz efeitos benéficos na enxaqueca por causar vasoconstrição do leito dilatado da artéria carótida externa. Este fármaco também atua em neurônios serotoninérgicos centrais, o que pode resultar em um benefício adicional no tratamento da enxaqueca. O mesilato de di-hidroergotamina apresenta início de ação em 30 minutos, sua biodisponibilidade oral é menor que 1% e sua metabolização é hepática. Apresenta meia-vida de eliminação bifásica, sendo a primeira de 0,7 a 1 hora e a segunda de 10 a 13 horas. A via principal de eliminação da droga envolve mecanismos extra-renais, que compreendem metabolismo hepático e eliminação através da bile e fezes.

O paracetamol é um derivado do para-aminofenol com definida ação analgésica e antipirética. Atua inibindo a síntese de prostaglandinas no sistema nervoso central. Sua ação no centro termorregulador hipotalâmico resulta em seu efeito antipirético. Não altera a coagulação, nem quanto ao tempo de sangramento, nem quanto à agregação plaquetária. Produz pouco efeito na mucosa gástrica, mesmo em grandes doses. Especificamente, o paracetamol é um potente inibidor da ciclooxigenase no sistema nervoso central. Após a administração oral, é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal atingindo concentrações séricas máximas entre 30 e 60 minutos e sua meia-vida de eliminação é de 2 horas (ocorrendo na faixa entre 1,5 e 3,0 horas). Na presença de insuficiência hepática, um aumento da meia-vida de eliminação foi relatado em casos de superdosagem. A meia-vida também é aumentada em pacientes com hepatopatia induzida pelo paracetamol. A disfunção renal não altera a meia-vida de eliminação. A biotransformação resulta em metabólitos conjugados glicuronados, sulfonados e cisteínicos, assim como metabólitos hidroxilados e desacetilados, excretados pela via urinária e biliar. Menos de 5% do paracetamol é excretado inalterado na urina.

A caféina potencializa a ação da di-hidroergotamina, através de aumento de sua absorção por via oral. A caféina, uma metilxantina, é um estimulante do sistema nervoso central estruturalmente relacionado com a teofilina. A caféina

produz estado de alerta mental e tende a corrigir a sonolência. É um adjuvante analgésico, bem absorvido por via oral com níveis de pico plasmático entre 15 e 45 minutos; sua meia-vida de eliminação é de 4 a 5 horas; seu metabolismo é hepático e a excreção é renal.

O cloridrato de metoclopramida é um antagonista dopaminérgico que interage com receptores dopaminérgicos na zona de gatilho quimiorreceptora no assoalho do IV ventrículo, inibindo as náuseas e vômitos associados a enxaqueca. Também promove uma aceleração do esvaziamento gástrico e da motilidade gastrointestinal. O cloridrato de metoclopramida é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Após ingestão oral, o início da ação terapêutica ocorre em 15 a 60 minutos, com duração de 1 a 2 horas. O tempo para atingir a concentração plasmática máxima após ingestão oral é de 60 a 180 minutos, a biodisponibilidade é de 65 a 95% e o volume de distribuição é de 2,2 a 3,4L/kg. A metabolização é hepática e todos os metabólitos são inativos. Setenta a 85% da metoclopramida é excretada por via renal, sendo que a excreção no leite materno é desconhecida. A meia-vida de eliminação é de 4 a 6 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Cefalium é contraindicado em pacientes que apresentem hipersensibilidade a quaisquer dos componentes de sua fórmula ou a outros alcaloides do ergot, doenças vasculares periféricas, doença vascular obliterante, doença coronariana, diabetes, hipertensão arterial não controlada, função renal ou hepática severamente comprometida, gravidez e lactação, hipotensão prolongada, choque, sepse, uso concomitante com outras medicações vasoconstritoras ou agentes que causam vasoespasmos (como sumatriptanos) e uso concomitante com potentes inibidores do CYP3A4 (incluindo inibidores de protease, antibióticos macrolídeos e antifúngicos). No caso dos triptanos e de outras medicações contendo derivados do ergot, um intervalo de 24 horas deve ser respeitado entre o uso das duas drogas. Também é contraindicado em pacientes com feocromocitoma, epilepsia, hemorragia, obstrução mecânica ou perfuração do trato gastrointestinal, uso concomitante com medicações que causam sintomas extrapiramidais.

Também contraindicado após cirurgia vascular e em pacientes com enxaqueca basilar ou hemiplégica.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com severo comprometimento da função hepática ou renal.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos

Categoria de risco na gravidez: X.

Em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente.

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

Também contraindicado durante o aleitamento materno.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Cefalium deve ser destinado ao tratamento das crises de dor, não sendo indicado para tratamento prolongado ou profilático.

Devido a ações estimulantes da cafeína sobre a secreção gástrica, recomenda-se que o seu uso em pacientes portadores de gastrite e úlceras gastroduodenais seja feito somente após criteriosa avaliação médica dos riscos e benefícios.

Em tratamentos prolongados é aconselhável o controle hematológico, pois reações adversas idiossincrásicas excepcionalmente podem ocorrer.

Uma vez que ocasionalmente pode ocorrer sedação, o paciente deve evitar dirigir veículos ou operar máquinas.

O uso contínuo de alcaloides do ergot pode resultar em superdosagem crônica e deve ser evitado.

Os efeitos do álcool podem ser potencializados pelo Cefalium.

Pacientes que fazem uso crônico de álcool (3 ou mais doses por dia) apresentam aumento do risco de hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e de sangramento gástrico ao utilizar paracetamol.

Cefalium deve ser utilizado com cautela em pacientes com deficiência da G6PD devido ao risco aumentado de hemólise associado ao uso de paracetamol nestes pacientes.

Não associar este produto com outro que contenha paracetamol.

Utilizar com cautela em pacientes com hipertensão essencial, Doença de Parkinson, depressão, sintomas extrapiramidais. Utilizar com extremo cuidado em pacientes com cirrose ou insuficiência cardíaca congestiva devido ao risco de retenção hídrica em decorrência do uso da metoclopramida.

O uso em pacientes diabéticos requer cuidado, pode ser necessário ajuste de dose da insulina devido ao aumento do esvaziamento gástrico promovido pela metoclopramida.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação Medicamento-Medicamento:

O uso concomitante de Cefalium com inibidores potentes do CYP3A4, como antirretrovirais (inibidores de protease e de transcriptase reversa), antibióticos macrolídeos (imidazólicos e triazólicos), antifúngicos e fluoxetina, entre outros, pode elevar a concentração de ergotamina no plasma, aumentando o risco de ergotismo. **Vasoconstritores:** agentes vasoconstritores (medicamentos ou substâncias ilícitas como a cocaína), quando associados ao Cefalium, podem produzir elevação extrema da PA. O uso de Cefalium concomitante com agentes que causam vasoespasmo (como sumatriptanos) pode resultar em efeito aditivo, levando a um prolongamento do vasoespasmo. O propranolol pode potencializar a ação vasoconstritora da ergotamina, portanto seu uso associado ao Cefalium deve ser feito com cautela, apenas sob orientação médica. A nitroglicerina pode elevar a AUC da ergotamina em até 50%, portanto seu uso em pacientes que utilizam Cefalium demanda cuidado. A associação de Cefalium com inibidores da recaptação da serotonina pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica. **Nicotina:** a nicotina pode provocar vasoconstrição em alguns pacientes, predispondo a uma resposta isquêmica mais acentuada à terapia com derivados do ergot. **Álcool:** os efeitos do álcool podem ser potencializados pelo Cefalium. Pacientes que fazem uso crônico de álcool (3 ou mais doses por dia) apresentam aumento do risco de hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e de sangramento gástrico ao utilizar paracetamol. **Anticoagulantes:** deve-se evitar ingestão concomitante de Cefalium com anticoagulantes orais, devido à potencialização do efeito destes medicamentos pelo paracetamol, aumentando o risco de sangramento. Deve-se evitar também o uso do Cefalium associado a carbamazepina, isoniazida, fenitoína e zidovudina, devido ao aumento do risco de hepatotoxicidade pelo paracetamol. A fenitoína também pode levar a diminuição da potência analgésica do paracetamol e a associação do paracetamol a zidovudina pode resultar em neutropenia. Devido a metoclopramida, o uso de Cefalium pode levar: a um aumento da biodisponibilidade de drogas como a ciclosporina e a levodopa, aumentando sua toxicidade; a um prolongamento do bloqueio neuromuscular produzido por drogas como a succinilcolina; a uma diminuição do nível sérico de drogas como a digoxina; a uma potencialização da sedação induzida por drogas sedativas e a um aumento do risco de sintomas extrapiramidais quando associado a antidepressivos como a sertralina e a venlafaxina.

Interação Medicamento-Alimento:

O alimento diminui a concentração máxima do paracetamol pela diminuição da taxa de absorção da droga. Está contraindicada a ingestão de toranja (grapefruit) por pacientes que utilizam Cefalium, pois esta fruta pode aumentar os níveis séricos de derivados do ergot e, conseqüentemente, aumentar o risco de ergotismo.

Interação Medicamento-Exames laboratoriais:

Uso de paracetamol pode levar a resultados falso-positivos da dosagem urinária do ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) e falsa elevação do ácido úrico sérico.

Interação Medicamento-Doença:

A di-hidroergotamina foi associada a crises agudas de porfíria e não é considerada segura para uso em pacientes com porfíria.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cefalium deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

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.

Os comprimidos de CEFALIUM são rosa, redondos, biconvexos, com barra de divisão em uma face e gravação CEFALIUM na outra.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tomar 1 a 2 comprimidos ao primeiro sinal de enxaqueca; caso não haja melhora da sintomatologia, ingerir 1 comprimido a cada 30 minutos, até um máximo de 6 comprimidos ao dia. O tratamento com Cefalium não deve ultrapassar 10 dias consecutivos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Paracetamol

Efeitos Dermatológicos

Existem relatos de casos de erupção cutânea associados com o uso terapêutico de paracetamol. Os relatos recorrentes dessas erupções incluem, mas não se limitam à erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, e formação de vesículas.

A análise conjunta de dois estudos caso-controle demonstrou que o paracetamol tem sido associado com o aumento do risco da síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica em pacientes menores de 15 anos (37% pacientes contra 7% do controle).

Efeitos Endócrinos/Metabólicos

Hipotermia passageira tem sido relatada em adultos seguindo tanto a dose terapêutica quanto com superdose de paracetamol.

Efeitos Gastrointestinais

A probabilidade do paracetamol em causar complicações gastrointestinais é menor do que a da aspirina. Os usuários crônicos de álcool correm maior risco de hemorragia gástrica.

Efeitos Hematológicos

Anemia e hemólise têm sido associadas ao uso de paracetamol. Indivíduos com deficiência na glicose 6-fosfato desidrogenase devem ter precaução ao usar paracetamol.

Efeitos Hepáticos

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): hepatotoxicidade.

Diminuição da função hepática: de 118 pacientes jovens com sarampo, um número significativamente maior de pacientes tratados com paracetamol tiveram níveis elevados de aminotransferase aspartato e níveis de aminotransferase alanina comparado com aqueles tratados com a dipirona. Doses elevadas de paracetamol (5,8 a 11,6 g por mais de 2 a 8 dias) estão associadas com insuficiência hepática.

Insuficiência hepática tem sido associada com o uso de paracetamol em crianças e usuários crônicos de álcool.

Efeitos Imunológicos

Anafilaxia tem sido raramente reportada com o uso de paracetamol.

Efeitos Renais

Distúrbios renais têm sido reportados, associados ao uso terapêutico de paracetamol, incluindo: estágio final da doença renal terminal (DRT), nefropatia e necrose papilar renal.

Efeitos Respiratórios

Aumento significativo do risco de sintomas da asma tem sido relatado em adultos e crianças, associado com o uso de paracetamol.

Riscos atribuíveis na população de sintomas de asma e asma grave, com uso precoce (abaixo de 12 meses) de paracetamol foram 21% e 22%, respectivamente, e com o uso em crianças no primeiro ano de vida foram 38% e 40%, respectivamente.

Cloridrato de metoclopramida

Efeitos Cardiovasculares

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): bloqueio AV, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão ou hipotensão, taquicardia.

Efeitos Dermatológicos

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): *rash* cutâneo

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): reação alérgica.

Efeitos Endócrinos/Metabólicos

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): ginecomastia.

Reação rara ($> 1/10.000$ e < 1.000): mastalgia, estimulação de prolactina.

Galactorreia secundária a hiperprolactinemia tem sido reportada em adultos com o uso de metoclopramida oral.

Existem relatos de que a metoclopramida pode precipitar ataques de porfiria. Portanto, para esta indicação de porfiria, outros agentes mais seguros que a metoclopramida são recomendados.

Efeitos Gastrointestinais

Reação muito comum (> 1/10): diarreia

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): náusea, vômito e xerostomia.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): constipação.

Efeitos Hematológicos

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): agranulocitose, icterícia, meta-hemoglobinemia, sulfemoglobinemia.

Efeitos Musculoesqueléticos

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): fraqueza muscular.

Efeitos Neurológicos

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): tontura, cefaleia, síndrome neuroléptica maligna (hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonômica e alteração da consciência), sonolência, agitação psicomotora, fadiga, cansaço e sintoma extrapiramidal (discinesia tardia, parkinsonismo).

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): distonia aguda.

Efeitos Oftálmicos

Cinco casos de crises oculógricas foram reportados com a dosagem diária de 15 a 60 mg de metoclopramida.

Efeitos no Sistema Reprodutor

Pode ocorrer disfunção sexual secundária a hiperprolactinemia.

Efeitos Respiratórios

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): angioedema

Broncoespasmo tem sido relatado principalmente em pacientes com história de asma.

Efeitos Psiquiátricos

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): insônia e depressão.

Cafeína

Efeitos Cardiovasculares

Cafeína em altas doses (maiores que 250 mg/dia) pode produzir arritmia cardíaca, rubor facial, palpitações, taquicardia, hipertensão. O uso da cafeína parece ter como efeito adverso o aumento do risco de hipertensão e infarto do miocárdio. A ingestão moderada de cafeína prolonga significativamente a duração de QRS, porém não a duração de onda P ou a frequência cardíaca.

Efeitos Dermatológicos

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): *rash* cutâneo, pele seca, ruptura de pele.

Efeitos Endócrinos/Metabólicos

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): acidose e cicatrização anormal.

Alterações nos níveis séricos de glicose (hipoglicemia e hiperglicemia) e dos níveis hormonais foram relatadas com o uso da cafeína, incluindo diminuição na biodisponibilidade da testosterona e aumento dos níveis de estrona e de hormônios sexuais ligados a globulinas.

O uso excessivo de cafeína pode resultar em hipocalcemia, paralisia muscular e sintomas consistentes com a rabdomiólise.

Efeitos Gastrointestinais

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): intolerância alimentar, enterocolite necrosante, gastrite e hemorragia gastrointestinal.

Efeitos Hematológicos

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): coagulação intravascular disseminada, hemorragia.

Efeitos Musculoesqueléticos

Um estudo retrospectivo caso-controle demonstrou que altas doses de cafeína tem sido associada a lombalgia crônica.

Efeitos Neurológicos

Cefaleia é um dos sintomas mais característicos da retirada da cafeína.

Cafeína em altas doses pode causar reações adversas no sistema nervoso central, como agitação, insônia, nervosismo, irritabilidade, espasmos e tremores musculares.

Efeitos Psiquiátricos

Psicose foi relatada devido ao uso de cafeína.

Efeitos Renais

Cafeína pode causar diurese usualmente com doses acima de 250 mg/dia.

Efeitos no Sistema Reprodutor

O consumo de cafeína tem sido associado a diminuição dos níveis de fertilidade.

Efeitos Respiratórios

Hiperventilação e taquicarda têm sido associados a doses maiores que 250 mg/dia.

Outros

Alterações na voz foram observadas após dose única de 250 mg de cafeína.

Di-hidroergotamina

Efeitos Cardiovasculares

A di-hidroergotamina quando associada a heparina pode levar ao aumento do risco de vasoespasmos.

Taquicardia transitória, dor precordial, taquicardia sinusal transitória, bradicardia, hipotensão, hipertensão, hemorragia cerebral, acidente cerebrovascular, doença isquêmica do intestino, infarto do miocárdio, isquemia periférica, hemorragia subaracnoidea, vasoespasmos ou claudicação resultando em dor nas extremidades foram associadas ao uso da di-hidroergotamina.

Sintomas de ergotismo devido ao uso de altas doses de di-hidroergotamina (ou uso prolongado) incluem: alterações da circulação manifestadas através de esfriamento da pele, dor muscular severa e estase vascular, que pode resultar em gangrena. Os sintomas são relacionados a vasoconstrição intensa e formação de trombos.

Efeitos Gastrointestinais

Náusea, vômito, desconforto epigástrico e constipação podem ocorrer durante o uso de di-hidroergotamina, particularmente com altas doses e durante administração prolongada.

Efeitos Dermatológicos

Edemas localizados e pruridos podem ocorrer no ergotismo crônico.

Necrose muscular e da pele ocorreram durante o tratamento em conjunto com a heparina para a profilaxia de trombose venosa profunda.

Efeitos Endócrinos-Metabólicos

A di-hidroergotamina foi associada a ataques agudos de porfíria e considerada insegura para os pacientes porfíricos.

Efeitos Neurológicos

Parestesias em extremidades, fraqueza nas pernas, cefaleia, confusão, sedação e possivelmente convulsões foram associados a altas doses ou uso prolongado de di-hidroergotamina. Esfriamento da pele, dormência e palidez das extremidades são indicativos de ergotismo.

Efeitos Oftálmicos

Miose pode estar presente durante ergotismo crônico.

Efeitos Renais

Falência renal pseudocrônica foi relatada em uma paciente que utilizou 10 mg ao dia de di-hidroergotamina durante 2 semanas e 20mg em 24 horas.

Efeitos Respiratórios

Alterações pleuropulmonares foram encontradas em 8 pacientes que utilizaram derivados do ergot (incluindo a di-hidroergotamina) por tempo prolongado (de 16 meses a 15 anos). Todos os pacientes apresentaram espessamento pleural ou efusão. Os sintomas foram resolvidos em alguns meses após a suspensão do medicamento.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária-NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os sintomas da superdosagem aguda de Cefalium incluem náuseas, vômitos, fraqueza nas pernas, dor muscular nos membros, diminuição de temperatura, formigamento, dormência e palidez dos dedos, dor precordial, alteração do ritmo cardíaco e/ou da pressão arterial, edema localizado, prurido, sinais ou sintomas de isquemia, vertigens, confusão mental, convulsões, dor abdominal, insuficiência renal e hepática, sudorese excessiva, diarreia, sonolência e reações extrapiramidais.

O tratamento da superdosagem consiste na remoção de Cefalium pela indução da êmese, lavagem gástrica e tratamento sintomático. A êmese não deve ser induzida se o paciente apresentar sonolência. Acetilcisteína ou metionina são usados como antídotos, nos casos de envenenamento acidental pelo paracetamol. Pode ser indicado o uso de anticoagulantes e drogas vasodilatadoras, assim como antiparkinsonianos e anticolinérgicos.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS – 1.0573.0005

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann CRF-SP n°. 30.138

Fabricado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Guarulhos - SP

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar

São Paulo - SP

CNPJ 60.659.463/0029-92

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14/09/2016.



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a 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
02/07/2014	0524115/14-4	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula -	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação à RDC 47/09	VP e VPS	comprimidos
14/09/2016	-	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	III – DIZERES LEGAIS	VP e VPS	comprimidos