Venopressin
(metildopa)

SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA

Comprimidos Revestidos
250 mg e 500 mg

Venopressin
metildopa

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos em embalagens com 30 ou 500 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Venopressin 250mg
Cada comprimido revestido contém:
metildopa 250mg
excipientes q.s.p. ..... 1 comprimido
Excipientes: goma guar, celulose microcristalina, edetato dissódico de cálcio di-hidratado, ácido cítrico, etilcelulose, álcool etílico, água de osmose reversa, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, propilenoglicol, talco, amarelo quinolina laca de alumínio e óxido de ferro vermelho.
Venopressin 500mg
Cada comprimido revestido contém:
metildopa 500mg
excipientes q.s.p. ..... 1 comprimido
Excipientes: goma guar, celulose microcristalina, edetato dissódico de cálcio di-hidratado, ácido cítrico, etilcelulose, álcool etílico, água de osmose reversa, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, propilenoglicol, talco, amarelo quinolina laca de alumínio e óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é destinado ao tratamento de hipertensão (leve, moderada ou grave).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A alfa-metildopa vem sendo largamente utilizada e estudada há mais de 50 anos. Estudos, como os de Gillespie et al (Circulation,1961), Baylies et al (Lancet, 1962), Dollery et al (Lancet,1962) e Onesti et al (AM.J. Card 1962) comprovaram ao longo dos anos sua eficácia e segurança nos casos de hipertensão arterial leve - severa. No entanto, nos dias atuais uma de suas melhores indicações é nas desordens hipertensivas da gravidez e na hipertensão crônica em pacientes no período gestacional, graças à ampla experiência obtida quanto à segurança, para a mãe e o feto, de sua utilização nesse período. A hipertensão durante a gravidez é extremamente comum. Os anti-hipertensivos considerados seguros para uso nesse período são o labetalol, a alfa-metildopa e a nifedipina. O tratamento da hipertensão arterial de média a moderada gravidade durante a gravidez pode não reduzir o risco materno ou fetal. Alguns estudos sugerem uma abordagem medicamentosa apenas quando a hipertensão é severa, para diminuir os riscos maternos e nesse caso, estudos recentes, como o de Ghanem FA. et al., de 2008, da East Carolina University, evidenciam que as medicações mais extensivamente usadas com segurança, são a alfa-metildopa e os beta-bloqueadores. Há, no entanto, outros estudos, como o estudo Canadense, de 2007, de Von Dadelszen P et al. que sugerem uma abordagem mais precoce na hipertensão não severa da gravidez, buscando alcançar uma pressão diastólica entre 80-105 mmHg. Ambos os estudos, no entanto, são unânimes na escolha dos medicamentos a serem utilizados: a alfa-metildopa, o labetalol e o nifedipino.
Em um estudo da Universidade de Londres, de Khalil A et al., de 2008, com mulheres grávidas, das quais 51 tinham pré-eclâmpsia, 29 hipertensão gestacional e 80, do grupo controle, eram normotensas, dosaram-se as proteínas anti-angiogênicas e observou-se uma diminuição nos níveis destas últimas nas pacientes com pré-eclâmpsia sob tratamento para hipertensão, especialmente com alfa-metildopa. Este estudo, portanto, sugere um possível benefício adicional do uso da alfa-metildopa em pacientes com pré-eclâmpsia, pois parece que ela seria capaz de diminuir a produção de um marcador que aumenta a angiogênese na placenta, o que, em última análise, poderia alterar beneficamente a evolução da doença.
Referências:
1. Clivaz Mariotti L, Saudan P, Landau Cahana R, Pechère-Bertschi A. Hypertension in pregnancy. Rev Med Suisse. 2007 Sep 12;3(124):2012, 2015-6, 2018 passim;
2. Podymow T, August P. Hypertension in pregnancy- Adv Chronic Kidney Dis. 2007 Apr;14(2):178-90;
3. Ghanem FA, Movahed A. Use of antihypertensive drugs during pregnancy and lactation. Cardiovasc Ther. 2008 Spring;26(1):38-49;
4. von Dadelszen P, Menzies J, Gilgoff S, Xie F, Douglas MJ, Sawchuck D, Magee LA. Evidence-based management for preeclampsia. Front Biosci. 2007 May 1;12:2876-89;

5. Khalil A, Muttukrishna S, Harrington K, Jauniaux E. Effect of antihypertensive therapy with alpha methyldopa on levels of angiogenic factors in pregnancies with hypertensive disorders.PLoS ONE. 2008 Jul 23;3(7):e2766;
6. Dollery C.T., Harington M. Methyldopa in hyértension clinical and pharmacological studies.The Lancet. 1962;
7. Onesti G., Breast A.N., Novack P., Moyer J.H. Pharmacodynamic Effects and Clinical use of Alpha Methyldopa in the treatmetn of Essential Hypertension. AM. J. Card 1962 863-867.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Este composto anti-hipertensivo único, metildopa, foi originado de um programa de pesquisa básica voltado à síntese de antagonistas de transformações bioquímicas de alguns aminoácidos aromáticos em aminas pressoras.
A metildopa é um inibidor da descarboxilase de aminoácidos aromáticos em animais e seres humanos. O efeito anti-hipertensivo da metildopa deve-se provavelmente à sua transformação em alfametilnoradrenalina, que reduz a pressão arterial por estimulação dos receptores inibitórios alfaadrenérgicos centrais, falsa neurotransmissão e/ou redução da atividade da renina plasmática. A metildopa demonstrou reduzir a concentração tecidual de serotonina, dopamina, noradrenalina e adrenalina.
Somente a metildopa, o L-isômero da alfametildopa, tem a capacidade de inibir a dopadescarboxilase e de depletar os tecidos animais de noradrenalina. No homem, a atividade anti-hipertensiva parece ser devida somente ao L-isômero.
O efeito da metildopa no equilíbrio das aminas adrenérgicas é reversível. No laboratório é relativamente difícil, com qualquer posologia, evocar a paralisia do controle simpático (isto é, membrana nictitante) como pode ser feito pela simpatectomia, por meio de agentes bloqueadores ganglionares ou por depleção da ação de posologias excessivas de reserpina ou guanetidina. Embora o significado dessa observação possa ser questionado, a experiência clínica indica que ajustes posturais no paciente hipertenso não são tão gravemente comprometidos pela metildopa como por simpatectomia ou pela utilização de agentes bloqueadores ganglionares ou guanetidina.
A demonstração laboratorial da farmacologia e da segurança da metildopa é intrigante em razão da estreita semelhança estrutural com os aminoácidos precursores das aminas responsáveis pela mediação adrenérgica dos impulsos autonômicos de ocorrência natural. Por exemplo, a DL50 intravenosa aguda é de 1.900 mg/kg no rato, o que a torna menos tóxica do que a dopa. Por via oral, a toxicidade aguda é de 5.300 a mais de 15.000 mg/kg, dependendo do veículo.

Farmacocinética

A absorção da metildopa demonstra amplas variações individuais. Em dois estudos, sua biodisponibilidade situou-se na faixa de 8% a 62%.
A metildopa é extensamente metabolizada. Os metabólitos urinários conhecidos são: mono-O-sulfato de alfametildopa; 3-O-metil-alfametildopa; 3,4-diidroxifenilacetona; alfametildopamina; 3-O-metilalfametildopamina e seus conjugados.
Aproximadamente 70% da forma oral do fármaco absorvida é excretada na urina como metildopa e seu conjugado mono-O-sulfato. A depuração renal é de cerca de 130 mL/min em indivíduos normais e é mais baixa na presença de insuficiência renal. A meia-vida plasmática da metildopa é de 105 minutos. Após doses orais, a excreção é essencialmente finalizada em 36 horas.
A metildopa cruza a barreira placentária, aparece no sangue do cordão umbilical e no leite materno.

Farmacodinâmica

A metildopa reduz a pressão arterial tanto na posição deitada quanto na ereta. Normalmente reduz a pressão arterial na posição deitada de modo muito eficaz e não é frequente observar hipotensão postural sintomática. Hipotensão com o exercício e variações diurnas da pressão arterial ocorrem raramente. A redução máxima da pressão arterial ocorre quatro a seis horas após a administração oral ou intravenosa.
Uma vez atingido um nível de dosagem efetivo, uma resposta uniforme da pressão arterial ocorre em 12 a 24 horas na maioria dos pacientes. Após a descontinuação do medicamento, a pressão arterial geralmente retorna aos níveis anteriores ao tratamento em 24 a 48 horas.
A metildopa não exerce efeito direto na função cardíaca e geralmente não reduz a taxa de filtração glomerular, o fluxo sanguíneo renal ou a fração de filtração. O débito cardíaco geralmente se mantém sem aceleração cardíaca. Em alguns pacientes ocorre redução da frequência cardíaca. A atividade da renina plasmática normal ou elevada pode diminuir durante o tratamento com a metildopa.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Venopressin (metildopa,) é contraindicado para pacientes:
- Com hepatopatia ativa, tal como, hepatite aguda e cirrose ativa;
- Com hipersensibilidade a qualquer componente do produto (incluindo distúrbios hepáticos associados a terapia anterior com metildopa) (veja PRECAUÇÕES);
- Em tratamento com inibidores da monoaminoxidase (MAO).

Este medicamento é contraindicado para o uso em crianças.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Anemia hemolítica adquirida ocorreu raramente em associação com a terapia com a metildopa. Se os sintomas clínicos indicarem possibilidade de anemia, devem ser feitas determinações da hemoglobina e/ou do hematócrito. Se houver anemia, deve-se realizar exames laboratoriais adequados para determinar ocorrência de hemólise. A evidência de anemia hemolítica é indicação para descontinuar o uso do medicamento. A descontinuação da metildopa isoladamente ou a introdução de corticosteróides geralmente suscita pronta remissão da anemia. Porém, raramente, essa afecção foi fatal.
Alguns pacientes em tratamento contínuo com a metildopa desenvolvem teste de Coombs direto positivo.

Conforme relatos de diferentes pesquisadores, a incidência de teste de Coombs positivo oscilou entre 10% e 20%. Raramente ocorre teste de Coombs positivo nos primeiros seis meses de tratamento com a metildopa e, se não for observado em 12 meses, é improvável que se desenvolva com a administração contínua. Esse fenômeno também é dependente da dose e sua incidência é mais baixa em pacientes que recebem 1g de metildopa ou menos por dia. A reversão da positividade do teste de Coombs ocorre em semanas a meses após a interrupção do medicamento. Se houver necessidade de transfusão, o prévio conhecimento da reação de Coombs positiva ajudará na avaliação da reação cruzada. Pacientes com teste de Coombs positivo, por ocasião da reação cruzada, podem apresentar incompatibilidade na reação cruzada secundária. Quando isto ocorre, deve-se realizar teste de Coombs indireto. Se este for negativo, pode-se realizar a transfusão com esse sangue, bastando que ele seja compatível na reação cruzada principal. Contudo, se o teste for positivo, a conveniência da transfusão deve ser determinada por hematologista ou especialista em problemas transfusionais. Raramente verificou-se leucopenia reversível, com efeito principal nos granulócitos. Ao se suspender o medicamento, o número de granulócitos retornou prontamente ao normal. Raramente ocorreu trombocitopenia reversível. Ocorreu ocasionalmente febre nas 3 primeiras semanas de administração da metildopa. Em alguns casos, essa febre foi associada à eosinofilia ou anormalidades de uma ou mais provas funcionais hepáticas. Também pode ocorrer icterícia, com ou sem febre, que geralmente se inicia nos primeiros dois ou três meses de tratamento. Em alguns pacientes, esses achados são compatíveis com os de colestase. Foram relatados raros casos de necrose hepática fatal. A biópsia do fígado, realizada em vários pacientes com disfunção hepática, mostrou necrose focal microscópica, compatível com hipersensibilidade a medicamentos. Durante as primeiras 6 a 12 semanas de tratamento, ou sempre que venha a ocorrer febre inexplicada, devem ser feitas provas de função hepática, leucometria e contagem diferencial dos glóbulos sanguíneos. Se ocorrer febre, anormalidades nas provas funcionais hepáticas ou icterícia deve-se interromper o tratamento com a metildopa. Quando relacionadas ao uso da metildopa, a temperatura e as anormalidades da função hepática caracteristicamente retornaram ao normal quando o uso da metildopa foi interrompido. A metildopa não deve ser reiniciada em tais pacientes. A metildopa deve ser utilizada com cautela em pacientes com histórico de doenças ou disfunção hepática. Pacientes que estiverem utilizando **Venopressin** (metildopa) podem requerer doses reduzidas de anestésicos. Se ocorrer hipotensão durante a anestesia, esta, em geral, poderá ser controlada por vasopressores. Durante o tratamento com a metildopa, os receptores adrenérgicos continuam sensíveis. A metildopa é removida por diálise, mas, consequentemente, a hipertensão pode retornar após esse procedimento.
Interferências em exames laboratoriais: a metildopa pode interferir na dosagem de ácido úrico urinário pelo método do fosfotungstato, de creatinina sérica pelo método do picrato alcalino e de TGO pelo método colorimétrico.
Não há menção de interferência na análise da TGO pelos métodos espectrofotométricos. Uma vez que a metildopa causa fluorescência em amostras de urina, nos mesmos comprimentos de onda das catecolaminas, concentrações falsamente elevadas de catecolaminas urinárias podem ser relatadas, o que interferirá no diagnóstico de feocromocitoma. É importante o reconhecimento desse fenômeno antes que um paciente com possível feocromocitoma seja submetido à cirurgia. A metildopa não interfere na dosagem do AVM (ácido vanilmandélico) pelos métodos que convertem o AVM em vanilina. A metildopa não é recomendada para o tratamento de pacientes com feocromocitoma. Raramente, quando exposta ao ar após a micção, a urina pode escurecer como resultado da degradação da metildopa ou de seus metabólitos.
Este medicamento contém corantes que podem eventualmente causar reações alérgicas.
Gravidez e lactação
Categoria de risco B. **Venopressin** (metildopa) foi usado sob rigorosa supervisão clínica e obstétrica no tratamento de hipertensão durante a gravidez. Não houve evidência clínica de que **Venopressin** (metildopa) causasse anormalidades fetais ou afetasse o recém-nascido. Relatos publicados sobre o uso da metildopa durante todos os trimestres indicam que, se este medicamento for usado durante a gravidez, as possibilidades de danos fetais parecem remotas. Em estudos clínicos, o tratamento com **Venopressin** (metildopa) foi associado à melhora na evolução do feto. A maioria das mulheres nesses estudos estava no 3º trimestre quando o tratamento com a metildopa foi iniciado. A metildopa atravessa a barreira placentária e aparece no sangue do cordão umbilical. Embora não tenham sido relatados efeitos teratogênicos evidentes, a possibilidade de dano fetal não pode ser excluída e o uso do medicamento por mulheres grávidas ou que possam engravidar requer que os benefícios previstos sejam contrapostos aos possíveis riscos. A metildopa aparece no leite materno; portanto, devem ser tomadas precauções se **Venopressin** (metildopa) for administrado a mães que estejam amamentando.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Uso em idosos
Nos pacientes mais idosos, síncope pode relacionar-se à maior sensibilidade e à vasculopatia aterosclerótica avançada. Esse tipo de evento pode ser evitado com a administração de doses mais baixas.
Direção de veículos e operação de máquinas
Possíveis efeitos adversos como tontura e aturdimento podem afetar a capacidade de alguns pacientes de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Lítio: quando a metildopa e o lítio são administrados concomitantemente, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado quanto a sintomas de toxicidade por lítio. Outras medicações anti-hipertensivas: quando a metildopa é usada em combinação com outros anti-hipertensivos, pode ocorrer potencialização da ação anti-hipertensiva. Os pacientes deverão ser cuidadosamente acompanhados para detectar reações adversas ou manifestações incomuns de idiossincrasia medicamentosa. Ferro: vários estudos demonstram redução da biodisponibilidade da metildopa quando esta é ingerida com sulfato ferroso ou gluconato ferroso, o que pode afetar adversamente o controle da pressão arterial em pacientes tratados com a metildopa. Foram relatadas interações com haloperidol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Venopressin deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC), protegido da luz e umidade.

Venopressin é válido por 24 meses a partir da data de 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 **Venopressin** são revestidos, de cor amarela e biconvexos.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
A metildopa é amplamente excretada pelo rim e os pacientes com insuficiência renal podem responder a doses menores. Nos pacientes mais idosos, a ocorrência de síncope pode relacionar-se à maior sensibilidade e à vasculopatia aterosclerótica avançada. Esse tipo de evento pode ser evitado com a administração de doses mais baixas. A descontinuação de **Venopressin** (metildopa) é seguida pelo retorno da hipertensão (geralmente em 48 horas), que não é complicada por efeito rebote da pressão arterial. O tratamento com **Venopressin** (metildopa) pode ser iniciado na maioria dos pacientes já em tratamento com outros agentes anti-hipertensivos. **Venopressin** (metildopa) também pode ser usado concomitantemente com medicamentos à base de diuréticos tiazídicos/poupadores de potássio ou com betabloqueadores. Muitos pacientes podem obter controle da pressão com um comprimido à base de hidroclorotiazida/amilorida e 500 mg de **Venopressin** (metildopa) administrados uma vez ao dia.
Quando se administra a metildopa a pacientes que tomam outros anti-hipertensivos, a dose desses agentes pode requerer ajuste, a fim de facilitar a transição de tratamento. Se for necessário suspender a(s) medicação(ões) anti-hipertensiva(s) anteriores, deve-se retirá-las gradualmente (ver recomendações do fabricante no caso de descontinuação dessas medicações). Se for acrescentada a um esquema anti-hipertensivo, a dose inicial de **Venopressin** (metildopa) deve ser limitada a 500 mg/dia, no máximo, e, quando necessário, aumentada a intervalos não inferiores a 2 dias.
Adultos
A posologia inicial usual de **Venopressin** (metildopa) é de 250 mg duas ou três vezes ao dia nas primeiras 48 horas. A seguir, a posologia diária pode ser aumentada ou diminuída, preferivelmente a intervalos não inferiores a 2 dias, até que seja obtida resposta adequada. A posologia diária máxima recomendada é de 3 g. Quando 500 mg de **Venopressin** (metildopa) são associados a 50 mg de hidroclorotiazida, os dois agentes podem ser administrados juntos uma vez ao dia. Muitos pacientes apresentam sedação durante dois ou três dias no início do tratamento com **Venopressin** (metildopa) ou quando a dose é aumentada. Nesse último caso, portanto, é conveniente fazer o aumento na dose da noite.
Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Podem ocorrer as reações indesejáveis descritas a seguir, de acordo com as frequências: muito comuns (> 1/10); comuns (1/100 e < 1/10); incomuns (> 1/1.000 e < 1/100); raras (> 1/10.000 e < 1/1.000); muito raras (< 1/10.000); desconhecidas (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados).
Venopressin (metildopa) geralmente é bem tolerado; reações adversas significativas não foram frequentes. Foram relatadas as seguintes reações adversas:

Sistema Nervoso Central
Comuns: Sedação (geralmente transitória), cefaleia e tontura;
Incomuns: Astenia ou fraqueza, parestesias, distúrbios psíquicos, incluindo pesadelos, redução da acuidade mental e psicoses ou depressão leves e reversíveis;
Raros: Parkinsonismo, paralisia de Bell, movimentos coreoatetóticos involuntários e sintomas de insuficiência vascular cerebral (podem ser consequentes à redução da pressão arterial);
Desconhecido: Aturdimento.
Cardiovasculares
Comuns: Hipotensão ortostática (reduzir posologia diária), edema (e aumento de peso) geralmente aliviado pelo uso de um diurético, (Suspenda o uso da metildopa se o edema progredir ou se aparecerem sinais de insuficiência cardíaca);
Raros: Bradicardia, hipersensibilidade prolongada do seio carotídeo, agravamento da angina.
Distúrbios gastrintestinais
Comuns: Náuseas, vômito, diarreia, leve secura da boca;
Raros: Distensão, prisão de ventre, flatulência, colite, língua dolorida ou "preta", pancreatite, sialoadenite.
Distúrbios hepáticos
Raros: Hepatite, icterícia e testes de função hepática anormais.
Distúrbios hematológicos
Comuns: Teste de Coombs positivo;
Raros: Anemia hemolítica, depressão da medula óssea, leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, eosinofilia, testes positivos para anticorpo antinuclear, células LE e fator reumatóide;
Desconhecidas: Eosinofilia.
Alérgicos
Comuns: Febre de origem medicamentosa;
Raros: Síndrome semelhante ao lupo, miocardite e pericardite.
Dermatológicos

Raros: Erupções cutâneas, como eczema ou erupção liquenóide e necrólise epidérmica tóxica.
Outros
Comuns: Congestão nasal, impotência, diminuição da libido;
Raros: Elevação do nitrogênio uréico no sangue, aumento de volume da mama, ginecomastia, lactação, amenorreia, artralgia leve com ou sem edema articular e mialgia;
Muito raro: Hiperprolactinemia.
Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE
A superdose aguda pode proporcionar hipotensão aguda e outras respostas atribuíveis ao cérebro e à disfunção gastrintestinal (sedação excessiva, fraqueza, bradicardia, tontura, aturdimento, prisão de ventre, distensão, flatulência, diarreia, náuseas, vômito).
No caso de superdosagem, devem ser empregadas medidas de suporte e sintomáticas. Se a ingestão for recente, lavagem gástrica ou êmese podem reduzir a absorção. Se a ingestão foi há mais tempo, podem ser feitas infusões para ajudar a promover a excreção urinária. Além disso, devem ser monitorizados com especial atenção: frequência e débito cardíacos, volume sanguíneo, balanço eletrolítico, íleo paralítico, função urinária e atividade cerebral.
Podem ser indicadas aminas simpatomiméticas (por exemplo: levarterenol, adrenalina, bitartarato de metaraminol). A metildopa é dialisável.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS 1.4682.0009
Farm. Resp.: Ricardo J. S. Garcia – CRF-GO 7165

SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA
Rodovia GO 080 Km 02 - Jardim Pompeia - Goiânia – GO
CEP: 74690-170
CNPJ: 05.035.244/0001-23
Indústria Brasileira.
SAC: 0800 7199702

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

300902BPS

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
-	-	MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	NA	NA	NA	NA	Adequação à RDC 58/2014	VP e VPS	Comprimidos Revestidos - 250 MG COM REV CT 3 BL AL PLAS TRANS X 10; - 250 MG COM REV CT 50 BL AL PLAS TRANS X 10; - 500 MG COM REV CT 3 BL AL PLAS TRANS X 10; - 500 MG COM REV CT 50 BL AL PLAS TRANS X 10.
09/04/2015	0311120/15-2	MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Alteração do item “DIZERES LEGAIS” em decorrência da mudança da Razão Social da empresa	VP e VPS	Comprimidos Revestidos - 250 MG COM REV CT 3 BL AL PLAS TRANS X 10; - 250 MG COM REV CT 50 BL AL PLAS TRANS X 10; - 500 MG COM REV CT 3 BL AL PLAS TRANS X 10;

									- 500 MG COM REV CT 50 BL AL PLAS TRANS X 10.
17/12/2014	1129168/14-1	MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	08/03/2012	0206271/12-2	10206 - SIMILAR - Alteração maior de excipiente. 10186 - SIMILAR - Alteração de equipamento com diferente desenho e princípio de funcionamento.	17/11/2014	COMPOSIÇÃO	VP e VPS	Comprimidos Revestidos - 250 MG COM REV CT 3 BL AL PLAS TRANS X 10; - 250 MG COM REV CT 50 BL AL PLAS TRANS X 10; - 500 MG COM REV CT 3 BL AL PLAS TRANS X 10; - 500 MG COM REV CT 50 BL AL PLAS TRANS X 10.
13/10/2014	0914266/14-5	MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Correção do item “Composição” referente à concentração de 500mg.	VP e VPS	Comprimidos Revestidos - 500 MG COM REV CT 3 BL AL PLAS TRANS X 10; - 500 MG COM REV CT 50 BL AL PLAS TRANS X 10.

01/09/2014	0725617/14-5	MEDICAMENTO SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	1. Adequação a RDC 47/2009 e texto de bula do medicamento de referência. 2. Dizeres Legais: Alteração do SAC.	VP e VPS	Comprimidos Revestidos - 250 MG COM REV CT 3 BL AL PLAS TRANS X 10; - 250 MG COM REV CT 50 BL AL PLAS TRANS X 10; - 500 MG COM REV CT 3 BL AL PLAS TRANS X 10; - 500 MG COM REV CT 50 BL AL PLAS TRANS X 10.