



ARTREN[®]
(diclofenaco sódico)
Cápsulas de 100 mg

Merck S/A

Artren®

diclofenaco sódico



APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 10 cápsulas.

USO ORAL - USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém:

diclofenaco sódico 100 mg

Excipientes: carmelose sódica, celulose microcristalina, citrato de trietila, trimiristina, copolímero de ácido metacrílico, lactose monoidratada, talco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Como anti-inflamatório, analgésico e antipirético.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O diclofenaco sódico mostra-se eficaz especialmente na dor relativa à inflamação tecidual. Por via oral, o diclofenaco sódico é eficaz na supressão dos sinais de inflamação pós-operatória, especialmente de cirurgia dentária. Quando comparadas ao placebo em estudo multicêntrico duplo-cego com 229 pacientes, três doses diárias de 50 mg de diclofenaco aliviaram dores de diversos tipos de danos teciduais. Síndromes dolorosas da coluna têm sua intensidade diminuída quando tratadas com diclofenaco, como demonstrou estudo multicêntrico, randomizado duplo-cego com 227 pacientes. Formas degenerativas e inflamatórias de reumatismo podem ser tratadas por diclofenaco. Estudos controlados com placebo demonstraram que o diclofenaco age no tratamento de artrite reumatoide com doses diárias de 75 a 200 mg. A eficácia de formulação de liberação lenta com 100 mg de diclofenaco foi avaliada em 414 pacientes com distúrbios reumáticos, incluindo reumatismo não-articular, observando-se resposta terapêutica satisfatória em 89,4% dos pacientes no 10º dia de tratamento, e de 94,7% no 20º dia. Foi demonstrada a eficácia na utilização de diclofenaco no tratamento de osteoartrite, segundo revisão da literatura internacional (n=15.000). Na espondilite anquilosante observa-se eficácia do tratamento agudo e crônico com diclofenaco no alívio dos sintomas, sendo ele o agente mais bem tolerado pelos pacientes. Condições ginecológicas dolorosas, principalmente dismenorreia, são aliviadas com a administração de diclofenaco sódico na faixa entre 75 e 150 mg diários. Estudos abertos e controlados demonstraram que anti-inflamatórios não-esteroidais, entre eles o diclofenaco sódico, são eficazes no tratamento da cólica biliar. A administração de 75 mg de diclofenaco, por via oral, foi eficaz no tratamento de 91% dos pacientes com cólica renal aguda após uma hora, em estudo randomizado prospectivo. O alívio foi observado até 3 horas após a administração.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Artren® contém diclofenaco sódico, substância anti-inflamatória não-esteroidal com potente ação analgésica e antitérmica por interferência na cascata do ácido araquidônico. São conhecidas as ações pró-inflamatórias dos derivados do ácido araquidônico, atribuindo-se às

prostaglandinas e aos leucotrienos, pelo menos parcialmente, a responsabilidade pelos sinais clássicos de inflamação, tais como eritema, permeabilidade vascular aumentada, edema e dor. O diclofenaco, assim como a maioria dos anti-inflamatórios não-esteroidais, inibe a enzima ciclo-oxigenase, responsável pela transformação do ácido araquidônico em PGG₂, etapa indispensável à formação de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxano. Além disso, existem estudos indicativos de que o diclofenaco, ao contrário de outros anti-inflamatórios não-esteroidais, reduz a quantidade de ácido araquidônico disponível, inibindo sua liberação e aumentando sua reincorporação aos triglicerídeos celulares. Dessa maneira, o diclofenaco reduz também a formação de ácido 5-hidroxi-eicosatetraenoico (5-HETE) e de leucotrieno B₄, produtos da metabolização do ácido araquidônico na via das lipoxigenases. Graças a essas ações farmacológicas, o diclofenaco reduz o processo inflamatório de origem reumática, traumática ou infecciosa, exercendo pronunciado efeito analgésico em diversas condições dolorosas, relacionadas ao aumento das prostaglandinas (p. ex. dismenorrea, enxaqueca). O diclofenaco é fácil e rapidamente absorvido pelo tubo digestivo, atingindo concentrações máximas a partir de 1 hora após a ingestão. Embora sua meia-vida plasmática seja em média cerca de 2 horas, o medicamento é eficaz mesmo quando administrado uma ou duas vezes ao dia. Isso se deve à sua capacidade de atingir níveis significativos e duradouros nos locais inflamados. Existem estudos comprovando que o diclofenaco, 4 horas após a ingestão, atinge picos máximos no líquido sinovial, nele permanecendo em altas concentrações mesmo após 24 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida ao diclofenaco ou a qualquer outro componente da fórmula. Gastrites e duodenites, úlcera péptica, hemorragia ativa ou história de úlcera péptica/hemorragia recorrente. História de hemorragia gastrointestinal ou perfuração, relacionada com terapêutica anterior com AINE. Durante o último trimestre de gravidez (ver “Gravidez e lactação”). Insuficiência hepática, renal ou cardíaca grave (ver item “Advertências e precauções”). Como outros anti-inflamatórios não-esteroidais, o diclofenaco também é contraindicado em pacientes nos quais crises de asma, urticária ou rinite aguda são causadas pelo ácido acetilsalicílico ou por outros fármacos com atividade inibidora da síntese de prostaglandinas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

Têm sido relatados com todos os AINEs casos de ulceração, hemorragias ou perfurações gastrointestinais que podem ser fatais, podendo ocorrer a qualquer momento durante o tratamento, com ou sem sintomas de advertência ou história prévia de eventos gastrointestinais sérios. Estas ocorrências têm geralmente consequências mais graves em pacientes idosos. Se ocorrerem hemorragias gastrointestinais ou ulceração em pacientes tratados com Artren®, o tratamento deve ser interrompido.

Muito raramente, têm sido relatadas com o uso de AINEs - incluindo diclofenaco - reações cutâneas graves, algumas delas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, (ver “Reações adversas”) Aparentemente, o maior risco de aparecimento destas reações encontra-se no início do tratamento, sendo que na maioria dos casos estas reações se manifestam durante o primeiro mês de tratamento. O uso do produto deve ser interrompido aos primeiros sinais de *rash* cutâneo, lesões mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade. Assim como com outros AINEs, podem ocorrer casos raros de reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas/anafilactoides, sem exposição prévia ao diclofenaco.

Devido às suas propriedades farmacodinâmicas, o emprego de diclofenaco, assim como de outros AINEs, pode mascarar sinais e sintomas de uma infecção.

PRECAUÇÕES

Gerais

Deve ser evitada a administração concomitante de diclofenaco com outros AINEs sistêmicos, incluindo inibidores seletivos da COX-2, devido ao aumento potencial de efeitos indesejáveis adicionais e à ausência de evidências que demonstrem benefício sinérgico.

Asma pré-existente

As reações a AINEs como exacerbações asmáticas (chamadas como intolerância a analgésicos/analgésicos-asma), edema de Quincke ou urticária são mais frequentes em pacientes com asma, rinite alérgica sazonal, inflamação da mucosa nasal (ex.: pólipos nasais), doenças pulmonares obstrutivas crônicas ou infecções crônicas do trato respiratório (especialmente se relacionadas a sintomas similares à rinite alérgica) do que em outros pacientes. Assim, recomenda-se precaução especial nestes pacientes (medidas de emergência). Esta recomendação aplica-se também a pacientes alérgicos a outras substâncias, com aparecimento de reações cutâneas, prurido ou urticária.

Efeitos gastrintestinais

Assim como com todos os AINEs, é imprescindível acompanhamento médico rigoroso quando do uso do diclofenaco em pacientes com sintomas indicativos de distúrbios gastrintestinais ou histórico sugestivo de ulceração gástrica ou intestinal, hemorragia ou perfuração. O risco de hemorragia gastrintestinal é maior com o emprego de doses elevadas de AINEs, em pacientes idosos e naqueles com histórico de úlcera péptica, especialmente se associada à hemorragia ou perfuração. Para reduzir o risco de toxicidade gastrintestinal nestes casos, o tratamento deve ser iniciado e mantido com a menor dose eficaz. Para estes pacientes, deve ser considerada a administração concomitante de agentes protetores (ex.: inibidores da bomba de próton ou misoprostol), como também naqueles pacientes que necessitem usar simultaneamente ácido acetilsalicílico em doses baixas ou outros medicamentos que possam aumentar o risco de efeitos gastrintestinais. Pacientes com histórico de toxicidade gastrintestinal, particularmente os idosos, devem ser instruídos a relatar qualquer sintoma abdominal incomum (especialmente hemorragia gastrintestinal), principalmente no início do tratamento. Recomenda-se cautela quando do uso do diclofenaco em pacientes fazendo uso de medicações concomitantes que possam aumentar o risco de ulceração ou hemorragia, tais como corticosteroides sistêmicos, anticoagulantes, antiagregantes plaquetários ou inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ver “Interações medicamentosas”). Uso cauteloso e acompanhamento médico rigoroso são requeridos em pacientes com colite ulcerativa ou Doença de Crohn, uma vez que estas condições podem ser exacerbadas (ver “Reações adversas”).

Efeitos hepáticos

São necessários cautela e acompanhamento médico rigoroso quando da prescrição do diclofenaco em pacientes com insuficiência hepática, uma vez que esta condição pode ser exacerbada. Do mesmo modo que com outros AINEs, pode ocorrer elevação dos níveis de uma ou mais enzimas hepáticas com o uso do diclofenaco. Durante tratamentos prolongados é recomendável o monitoramento constante da função hepática como medida preventiva. Na ocorrência de sinais ou sintomas indicativos do desenvolvimento de doença hepática ou de outras manifestações (por exemplo, eosinofilia, exantema, etc), ou se resultados anormais para testes da função hepática persistirem ou piorarem, o tratamento com diclofenaco deverá ser descontinuado. Pode ocorrer hepatite com o uso de diclofenaco sem quaisquer sintomas prodrômicos. É necessária cautela ao administrar-se o produto a pacientes com porfiria hepática, uma vez que o diclofenaco pode desencadear uma crise.

Efeitos renais

Como retenção de líquidos e edema foram relatados em associação com o emprego de AINEs, é necessária cautela quando do uso do diclofenaco em pacientes com insuficiência cardíaca ou renal, história de hipertensão, idosos, pacientes sob tratamento com diuréticos ou outros medicamentos que podem alterar significativamente a função renal e nos pacientes que apresentam depleção substancial do volume extracelular de qualquer origem, por exemplo, nas fases peri ou pós-operatória no caso de cirurgias de grande porte (ver “Contraindicações”). Nestes casos, ao utilizar diclofenaco, é recomendável o monitoramento da função renal como medida preventiva. Normalmente, a descontinuação do tratamento é seguida de recuperação do estado de pré-tratamento.

Efeitos hematológicos

Como ocorre com outros AINEs, o diclofenaco pode inibir temporariamente a agregação plaquetária durante tratamentos prolongados, sendo recomendável monitorização do hemograma. Pacientes com distúrbios hemostáticos devem ser cuidadosamente acompanhados.

Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares

Têm sido relatados casos de retenção de líquido e edema associados ao tratamento com AINEs e, por isso, pacientes com história de hipertensão arterial e/ou insuficiência cardíaca congestiva de leve a moderada devem ser adequadamente acompanhados e aconselhados. Estudos clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de diclofenaco, particularmente em altas doses (150 mg diários) e durante tratamentos longos, pode estar associado a um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (como infarto do miocárdio ou AVC). Pacientes com hipertensão arterial não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença vascular cerebral somente devem ser tratados com diclofenaco após cuidadosa avaliação. Avaliações similares devem ser tomadas antes do início de tratamento prolongado em pacientes com fatores de risco para eventos cardiovasculares (ex: hipertensão arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus e tabagismo).

Gravidez

Categoria de risco C. O diclofenaco não deve ser administrado durante o 1º e 2º trimestres de gravidez, a não ser que o benefício potencial para mãe justifique o risco potencial para o feto. Caso o produto seja empregado nessas fases da gestação ou em pacientes que estejam a tentar engravidar, a dose deverá ser a menor possível e durante o mais curto espaço de tempo. Assim como outros AINEs, o uso de diclofenaco é contraindicado nos três últimos meses de gestação. Durante o 3º trimestre de gravidez, todos os inibidores da síntese das prostaglandinas podem expor o feto à toxicidade cardiopulmonar (com fecho prematuro do canal arterial e hipertensão pulmonar); disfunção renal, que pode progredir para insuficiência renal com oligoidrâmnios. Na fase final da gravidez, a mãe e o recém-nascido podem estar expostos a possível prolongamento do tempo de hemorragia (efeito antiagregante, que pode verificar-se mesmo com doses muito baixas) e à inibição das contrações uterinas, com consequente atraso ou prolongamento do trabalho de parto.

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

Lactação

Assim como outros AINEs, pequenas quantidades de diclofenaco passam para o leite materno. Assim, o produto não deve ser administrado durante a amamentação para evitar efeitos indesejáveis no lactente.

Fertilidade

Assim como outros AINEs, o diclofenaco pode prejudicar a fertilidade feminina, não sendo recomendado seu emprego em mulheres que estão tentando engravidar. Para mulheres que tenham dificuldade de engravidar ou cuja fertilidade está sob investigação, a descontinuação do uso do produto deve ser considerada.

Efeito na habilidade de dirigir e operar máquinas

Pacientes que apresentam perturbações visuais, tonturas, vertigens, sonolência ou outros distúrbios do sistema nervoso central durante o tratamento com o produto devem evitar dirigir veículos e/ou operar máquinas.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Deve-se ter precaução especial com pacientes idosos, debilitados ou com baixo peso corporal, sendo recomendado o emprego da menor posologia eficaz. Em pacientes com insuficiência renal e hepática de leve a moderada, a dose inicial deve ser reduzida. Não se deve administrar diclofenaco a pacientes com insuficiência renal ou hepática grave (ver “Contraindicações”).

Artren® não é indicado para crianças abaixo de 14 anos, com exceção de casos de artrite juvenil crônica.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Lítio

Se usados concomitantemente, o diclofenaco pode elevar as concentrações plasmáticas do lítio. Recomenda-se o monitoramento dos níveis séricos do lítio.

Digoxina

Se usados concomitantemente, o diclofenaco pode elevar as concentrações plasmáticas da digoxina. Recomenda-se o monitoramento dos níveis séricos da digoxina.

Diuréticos e anti-hipertensivos

Assim como outros AINEs, o uso concomitante do diclofenaco com diuréticos ou anti-hipertensivos (ex.: betabloqueadores, inibidores da ECA) pode diminuir o efeito anti-hipertensivo. Desta forma, esta combinação deve ser administrada cautelosamente, com monitoramento periódico da pressão sanguínea, especialmente nos idosos. Pacientes necessitam ser hidratados adequadamente, devendo-se considerar o monitoramento da função renal após o início da terapia concomitante, e periodicamente durante o tratamento, particularmente para diuréticos e inibidores da ECA, devido ao aumento do risco de nefrotoxicidade. Tratamento concomitante com medicamentos poupadores de potássio pode estar associado ao aumento dos níveis séricos de potássio, que devem ser monitorados frequentemente.

Outros AINEs e corticoides

Deve ser evitada a administração concomitante de diclofenaco com outros anti-inflamatórios similares sistêmicos ou corticoides, devido à ausência de qualquer evidência que demonstre sinergismo benéfico, além de poder aumentar a frequência de efeitos gastrintestinais indesejáveis.

Anticoagulantes e antiagregantes plaquetários

Recomenda-se precaução, uma vez que o uso concomitante pode aumentar o risco de hemorragias. Embora dados clínicos não indiquem que o diclofenaco possa afetar a ação dos anticoagulantes, existem relatos isolados de aumento do risco de hemorragia com o uso

combinado de diclofenaco e anticoagulantes. Desta forma, recomenda-se acompanhamento criterioso destes pacientes.

Inibidores seletivos da recaptção da serotonina

A administração concomitante de ISRSs com AINEs pode aumentar o risco de hemorragia gastrointestinal.

Antidiabéticos (exceto insulina)

Estudos clínicos demonstraram que o diclofenaco pode ser administrado concomitantemente com antidiabéticos orais sem influenciar seu efeito terapêutico. Entretanto, existem relatos isolados de efeitos hipo e hiperglicemiantes, tornando necessário o ajuste posológico dos antidiabéticos. Por esta razão, o monitoramento da glicemia deve ser realizado como medida preventiva durante terapia concomitante.

Metotrexato

Deve-se ter cautela quando AINEs são administrados menos de 24 horas antes ou após tratamento com metotrexato, uma vez que pode ocorrer elevação da concentração sérica do metotrexato, aumentando a sua toxicidade.

Ciclosporina e tacrolimo

O diclofenaco, assim como outros AINEs, pode provocar aumento da nefrotoxicidade da ciclosporina e do tacrolimo, devido ao efeito nas prostaglandinas renais. Assim, o diclofenaco deve ser administrado em doses inferiores àquelas usadas em pacientes que não estão em tratamento com ciclosporina ou tacrolimo.

Antibacterianos quinolônicos

Têm ocorrido relatos isolados de convulsões, que podem estar associadas ao uso concomitante de quinolonas e AINEs.

Probenecida

A probenecida pode diminuir a excreção dos AINEs, aumentando assim seus níveis plasmáticos e a possibilidade de efeitos adversos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

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.

As cápsulas de Artren® são incolores, contendo microgrânulos de coloração branca a levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uma cápsula ao dia, ingerida com um pouco de líquido, antes ou depois das refeições, ou outra posologia, a critério médico. A duração do tratamento depende da doença e da resposta clínica do paciente.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer as reações indesejáveis descritas a seguir (as frequências são definidas em 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).

Dados de estudos clínicos e epidemiológicos sugerem que a administração de diclofenaco, particularmente em doses elevadas (150 mg diários) e em tratamentos de longa duração poderá estar associada a um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral).

Distúrbios do sangue e sistema linfático

- Muito raros: trombocitopenia, leucopenia, anemia (incluindo hemolítica e aplástica) e agranulocitose.

Distúrbios do sistema imunológico

- Raros: reações de hipersensibilidade, anafiláticas e anafilactoides (incluindo hipotensão e choque).
- Muito raros: edema angioneurótico (incluindo edema de face).

Distúrbios psiquiátricos

- Muito raros: desorientação, depressão, insônia, pesadelos, irritabilidade, distúrbios psicóticos.

Distúrbios do sistema nervoso

- Comuns cefaleia, tontura.
- Raro: sonolência.
- Muito raros: parestesia, distúrbios da memória, convulsões, ansiedade, tremores, meningite asséptica, alterações do paladar.

Distúrbios oculares

- Muito raros: alterações visuais, visão borrada, diplopia.

Distúrbios do ouvido e labirinto

- Comum: vertigem.
- Muito raros: deficiência auditiva, *tinnitus*.

Distúrbios cardíacos

- Muito raro: palpitações, dor torácica, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio.

Distúrbios vasculares

- Muito raros: hipertensão, vasculite, acidente vascular cerebral

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

- Raro: asma (incluindo dispneia).
- Muito raro: pneumonite.

Distúrbios gastrintestinais

- Comuns: epigastralgia, náusea, vômito, diarreia, dispepsia, cólicas abdominais, flatulência, anorexia.
- Raros: gastrites, hemorragia gastrintestinal (hematêmese, melena, diarreia sanguinolenta), úlcera gastrintestinal (com ou sem hemorragia ou perfuração).

- Muito raros: colites (incluindo colite hemorrágica e exacerbação da colite ulcerativa ou doença de Crohn), constipação, estomatite, glossite, lesões esofágicas, estenose intestinal diafragmática, pancreatite.

Distúrbios hepatobiliares

- Comum: elevação dos níveis séricos das transaminases.
- Raros: hepatite, com ou sem icterícia, distúrbios hepáticos.
- Muito raros: hepatite fulminante, necrose hepática e insuficiência hepática.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

- Comum: *rash*
- Raro: urticária.
- Muito raros: erupção bolhosa, eczema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell (necrólise epidérmica tóxica), dermatite esfoliativa, perda de cabelo, reações de fotossensibilidade, púrpura, púrpura alérgica e prurido.

Distúrbios urinários e renais

- Muito raros: insuficiência renal aguda, hematúria, proteinúria, síndrome nefrótica, nefrite intersticial, necrose papilar renal.

Distúrbios gerais e no local da administração

- Raro: edema.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

Não existe um quadro clínico típico resultante de superdose com diclofenaco. Superdose pode causar vômito, hemorragia gastrointestinal, diarreia, tonturas, *tinnitus* ou convulsões. No caso de intoxicação significativa, podem ocorrer insuficiência renal aguda e insuficiência hepática.

Medidas terapêuticas

Tratamento de intoxicações agudas com anti-inflamatórios não-esteroidais consiste essencialmente em medidas sintomáticas e de suporte. Tratamento sintomático e de suporte deve ser instituído em caso de complicações como hipotensão, insuficiência renal, convulsões, irritação gastrointestinal e depressão respiratória. Medidas específicas como diurese forçada, diálise ou hemoperfusão provavelmente não ajudam na eliminação de anti-inflamatórios não-esteroidais, devido a seu alto índice de ligação às proteínas e metabolismo extenso. Em casos de superdose potencialmente tóxica, a ingestão de carvão ativado pode ser considerada para descontaminação gástrica (ex.: vômito e lavagem gástrica) após a ingestão de uma superdose potencialmente fatal.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0089.0184

Farmacêutico Responsável: Geraldo César Monteiro de Castro - CRF-RJ nº 14021

MERCK S.A. - CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro - RJ - CEP 22710-571

Indústria Brasileira.



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



ARTREN (diclofenaco sódico)
HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
Gerado no momento do peticionamento	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/05/2013	Não se aplica	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO (somente na bula para o profissional de saúde)
0255896/13-3	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	04/04/2013	Não se aplica	Não se aplica (versão inicial)