

acetato de atosibana
Accord Farmacêutica Ltda
Solução para Diluição injetável
7,5 mg/mL

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**acetato de atosibana**

Medicamento Genérico – Lei nº. 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Solução para diluição injetável de 7,5 mg/mL de atosibana disponível em frascos contendo 5,0mL de solução (cada frasco contém 37,5 mg de atosibana).

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada mL de acetato de atosibana solução para diluição injetável contém:

acetato de atosibana 7,953 mg*

(* equivalente a 7,50 mg de atosibana base)

Excipientes: manitol, ácido clorídrico e água para injetáveis.

Acetato de atosibana solução para diluição injetável, após diluído conforme descrito nesta bula, possui a concentração de 0,75 mg/mL de atosibana.

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Acetato de atosibana é destinado para retardar o trabalho de parto prematuro¹ iminente em mulheres grávidas com:

- Contrações uterinas regulares com pelo menos 30 segundos de duração, a uma frequência maior ou igual a 4 em 30 minutos;
- Uma dilatação cervical de 1 a 3 cm (0 a 3 para nulíparas) e esvaecimento cervical maior ou igual a 50%;
- Idade maior ou igual a 18 anos;
- Uma idade gestacional entre 24 e 33 semanas completas;
- Frequência cardíaca fetal normal.

¹CID: Trabalho de parto pré-termo – O600

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dados pré-clínicos de segurança

Não foram observados efeitos tóxicos sistêmicos durante as duas semanas de estudos de toxicidade intravenosos (em ratos e cães) com doses cerca de 10 vezes mais altas que a dose terapêutica humana (até 20 mg/kg/dia sc), durante os três meses de estudo. A maior dose subcutânea de atosibana foi de aproximadamente duas vezes a dose terapêutica humana e não produziu nenhum efeito adverso.

Não foram realizados estudos que avaliassem a fertilidade e o desenvolvimento embrionário inicial.

Estudos de toxicidade reprodutiva, com doses desde a implantação até a fase tardia da gestação, não apresentaram efeitos sobre a mãe ou o feto. A exposição do feto de ratos foi aproximadamente quatro vezes superior à recebida por fetos humanos durante a infusão em mulheres. Estudos em animais mostraram a inibição da lactação como resultado da inibição da ação da ocitocina.

Atosibana não é oncogênica nem mutagênica em testes *in vitro* e *in vivo*.

Dados clínicos

Atosibana - foi avaliado em um extenso programa de estudos clínicos em comparação com vários agentes usados na terapia tocolítica, como terbutalina, salbutamol, ritodrinafenoterol, nifedipino e isoxuprina.

Três estudos multinacionais, multicêntricos, duplo-cegos, randomizados compararam a eficácia e a segurança da atosibana com a terapia convencional com agonistas beta-adrenérgicos (beta-agonistas) em 742 mulheres com 23-33 semanas de gestação em trabalho de parto prematuro: 363 receberam atosibana (dose de 6,75 mg intravenosa em bolus seguida de 300 mcg/min IV por 3 horas e depois 100 mcg/min IV); 379 receberam um beta-agonista (dose titulada de ritodrina, salbutamol ou terbutalina intravenosa por pelo menos 18 horas até 48 horas). Não houve diferenças significantes entre a atosibana e os beta-agonistas no retardo do trabalho de parto por 48 horas (88,1% vs 88,9%; $P=0,99$) ou sete dias (79,7% vs 77,6%; $P=0,28$). A efetividade tocolítica foi similar em termos de idade gestacional média e peso ao nascer (2,491 ±813 g vs 2,461±831 g). Efeitos adversos maternos, particularmente cardiovasculares (8,3% vs 81,2%; $P < 0,001$), foram reportados mais frequentemente em gestantes que receberam beta-agonistas, resultando em maior número de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos (1,1% vs 15,4%, $P = 0,0001$). Nenhuma diferença estatística foi observada em relação aos controles neonatais / infantes com quaisquer medicações. Os resultados dos estudos mostraram que a eficácia tocolítica da atosibana foi comparável à terapia convencional com beta-agonistas, mas associada com muito menos efeitos adversos cardiovasculares permitindo concluir que a atosibana oferece vantagens clínicas em comparação com os beta-agonistas.¹

Um estudo prospectivo, aberto, randomizado, comparou a eficácia e a segurança de atosibana com as terapias convencionais com beta-agonistas, bloqueadores de canais de cálcio, sulfato de magnésio ou outro agente tocolítico, isolados ou em combinação, e/ou repouso no leito, em mulheres com 24 a 34 semanas de gestação em trabalho de parto prematuro. Um total de 295 gestantes recebeu atosibana e 290 cuidados convencionais. Os resultados mostraram que em um número significativamente maior de pacientes que receberam atosibana o parto não ocorreu no período de 48 horas, sem nenhum tocolítico alternativo, em relação ao grupo convencional (77,6% vs 56,6%; $P<0,001$). Mais mulheres no grupo atosibana não necessitaram tocolíticos alternativos (85,1% vs 62,8%; $P<0,001$). A segurança materna e fetal foi significativamente superior

com atosibana, e a segurança neonatal foi comparável entre os grupos de tratamento. Atosibana foi associada com menos eventos adversos em relação aos demais tocolíticos.²

Um metanálise de 9 estudos clínicos determinou o custo-eficácia de atosibana em comparação com os betamiméticos no tratamento do parto prematuro. Atosibana e betamiméticos apresentaram eficácias clínicas similares no retardo do trabalho de parto prematuro por pelo menos 48 h ($P=0,910$), mas o uso de atosibana foi associado com um número significativamente menor de eventos adversos ($P<0,008$).

Os resultados da análise mostraram que a atosibana apresentou uma melhor relação custo-eficácia do que ritodrina ou isoxuprina.³

Referências bibliográficas

1. Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. *BJOG* 2001 Feb;108(2):133-42.
2. Husslein P, Cabero Roura L, Dudenhausen JW, et al. Atosiban versus usual care for the management of preterm labor. *J Perinat Med* 2007;35(4):305-13.
3. Wex J, Abou-Setta AM, Clerici G, Di Renzo GC. Atosiban versus betamimetics in the treatment of preterm labour in Italy: clinical and economic importance of side-effects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011 Aug;157(2):128-35.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Acetato de atosibana é um peptídeo sintético, que é um antagonista competitivo do receptor da ocitocina humana.

Em ratos e cobaias, a atosibana mostrou ligar-se aos receptores da ocitocina, diminuir a frequência das contrações e o tônus da musculatura uterina, resultando numa supressão das contrações uterinas.

A atosibana mostrou também ligar-se ao receptor da vasopressina inibindo, assim, o efeito da vasopressina. Em animais, a atosibana não exibiu efeitos cardiovasculares.

Em mulheres em trabalho de parto prematuro, a atosibana na dosagem recomendada, antagoniza as contrações uterinas e induz a latência uterina.

O início do relaxamento do útero após a administração de atosibana é rápido, sendo que as contrações uterinas são significativamente reduzidas dentro de 10 minutos para atingir a latência uterina estável (menor ou igual que 4 contrações/hora) durante 12 horas.

Propriedades Farmacocinéticas

Em mulheres sadias, não grávidas, que receberam infusões de atosibana (10 a 300 mcg/min, por 12 horas), as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio dinâmico (*steady state*) aumentaram proporcionalmente à dose.

O *clearance*, volume de distribuição e a meia-vida são independentes da dose.

Em mulheres em trabalho de parto prematuro que receberam infusão de atosibana (300 mcg/min, por 6 a 12 horas), as concentrações plasmáticas em *steady state* foram atingidas dentro de uma hora após o início da infusão (média 442 ± 73 ng/mL, variação de 298 a 533 ng/mL).

Após a finalização da infusão, a concentração plasmática rapidamente declina com meia-vida inicial e meia-vida terminal, respectivamente, de $0,21 \pm 0,01$ e $1,7 \pm 0,3$ horas. O valor médio do *clearance* foi de $41,8 \pm 8,2$ L/h. O valor médio do volume de distribuição foi de $18,3 \pm 6,8$ litros.

A ligação de atosibana à proteína plasmática é de 46% a 48% em mulheres grávidas. Não se conhece se a fração livre nos compartimentos materno e fetal difere substancialmente. A atosibana não interfere nas hemácias.

A atosibana atravessa a barreira placentária. Após a infusão de 300 mcg/min em mulheres grávidas saudáveis, a razão de concentração de atosibana fetal/materna foi de 0,12.

Foram identificados dois metabólitos da atosibana no plasma e na urina de humanos. As razões entre o principal metabólito e a atosibana na segunda hora e no final da infusão foram, respectivamente, 1,4 e 2,8. Não se sabe se esse metabólito se acumula em tecidos. Estudos *in vitro* demonstram que esse metabólito é aproximadamente 10 vezes menos potente que a atosibana na inibição da contração uterina induzida por ocitocina. O metabólito é excretado no leite materno.

A atosibana é encontrada em pequenas quantidades na urina e sua concentração é 50 vezes menor que a do seu principal metabólito. Não se sabe a proporção de atosibana excretada pelas fezes.

Não há experiência com atosibana no tratamento de pacientes com insuficiência hepática ou renal.

Parece improvável que a atosibana iniba o citocromo P450 em humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Acetato de atosibana não deve ser utilizado nas seguintes condições:

- Idade gestacional abaixo de 24 ou acima de 33 semanas completas.
- Ruptura prematura das membranas com idade gestacional superior a 30 semanas.
- Restrição do crescimento intra-uterino e frequência cardíaca fetal anormal.
- Hemorragia uterina pré-parto requerendo parto imediato.
- Eclâmpsia e pré-eclâmpsia graves exigindo o parto.
- Morte fetal intra-uterina.
- Suspeita de infecção intra-uterina.
- Placenta prévia.
- Descolamento prematuro da placenta (*abruptio placentae*).
- Quaisquer outras condições da mãe ou do feto nas quais a continuidade da gravidez seja perigosa.
- Hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Quando acetato de atosibana é utilizado em pacientes com ruptura de membranas diagnosticada, deve-se avaliar os benefícios do prolongamento da gestação em relação ao risco potencial de corioamnionite.

Acetato de atosibana não foi utilizado em pacientes com inserção placentária anormal.

Há somente experiência clínica limitada sobre o uso de acetato de atosibana em gravidez múltipla ou em grupos com idades gestacionais entre 24 e 27 semanas em razão do pequeno número de pacientes tratadas. O benefício de acetato de atosibana nestes subgrupos é incerto.

A repetição do tratamento com acetato de atosibana é possível, porém a experiência clínica disponível com relação a tratamentos múltiplos é limitada, só havendo relatos de até 3 repetições de tratamento.

No caso de retardo do crescimento intra-uterino, a decisão de continuar ou reiniciar a administração de acetato de atosibana dependerá da avaliação da maturidade fetal que deverá ser realizada pelo médico.

O monitoramento das contrações uterinas e da frequência cardíaca fetal durante a administração de acetato de atosibana e no caso de contrações uterinas persistentes deve ser considerado.

Como um antagonista da ocitocina, a atosibana pode teoricamente facilitar o relaxamento uterino e sangramento pós-parto, portanto, a perda de sangue pós-parto deve ser monitorada. Contudo, a contração uterina pós-parto insuficiente não foi observada durante os estudos clínicos.

Gravidez múltipla e tocolíticos como bloqueadores de canais de cálcio e betamiméticos são conhecidos como sendo associados ao aumento do risco de edema pulmonar. Portanto, acetato de atosibana deve ser utilizado com cautela nos casos de gravidez múltipla e/ou administração concomitante com outros tocolíticos.

Advertências e precauções para populações especiais

Acetato de atosibana não é indicado a pacientes idosos.

Acetato de atosibana não é indicado a pacientes pediátricos.

Não há experiência de tratamento com acetato de atosibana em pacientes com insuficiência hepática ou renal.

Efeito na capacidade de dirigir e operar máquinas

Acetato de atosibana é um medicamento de uso hospitalar. O produto será administrado em pacientes que estão internadas em unidades obstétricas, portanto, tais pacientes não possuem condições físicas para dirigir veículos e operar máquinas.

Gravidez e lactação

Acetato de atosibana deve ser apenas utilizado quando o trabalho de parto prematuro for diagnosticado entre 24 e 33 semanas completas de gestação.

Em estudos clínicos com acetato de atosibana nenhum efeito foi observado na lactação. Verificou-se que pequenas quantidades de atosibana passaram do plasma para o leite materno de mulheres lactantes.

Os estudos de embriotoxicidade não demonstraram efeitos tóxicos da atosibana. Não foram realizados estudos na fase de pré-implantação ou de desenvolvimento embrionário.

Este medicamento está classificado na categoria A conforme “Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas: **Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.**

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

É pouco provável que a atosibana esteja envolvida nas interações fármaco-fármaco mediadas pelo citocromo P450, sendo que estudos *in vitro* demonstram que a atosibana não é um substrato para o sistema citocromo P450 e não inibe as enzimas do citocromo P450 que metabolizam fármacos.

Estudos de interação foram realizados em voluntárias sadias com betametasona e labetalol. Nenhuma interação clínica relevante foi observada entre a atosibana e a betametasona. Quando a atosibana e o labetalol foram co-administrados, o C_{max} do labetalol diminuiu para 36% e o T_{max} aumentou para 45 minutos. No entanto, a extensão da biodisponibilidade do labetalol referente a ASC (área sob a curva) não foi alterada. A interação observada não possui relevância clínica. O labetalol não possui efeito na farmacocinética da atosibana.

Nenhum estudo de interação foi realizado com antibióticos, alcalóides de ergot e agentes anti-hipertensivos além do labetalol. Na ausência de estudo de incompatibilidade, este medicamento não deve ser misturado a outros medicamentos.

Interações com alimentos e álcool

Não há dados sobre a interação de acetato de atosibana com alimentos e álcool.

Alterações nos exames laboratoriais

Acredita-se que não ocorra nenhuma alteração significativa nos valores dos exames laboratoriais, pois durante os estudos clínicos fase III, não foram observadas alterações significativas após a administração de acetato de atosibana, exceto para a hiperglicemia.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Acetato de atosibana deve ser armazenado em temperatura refrigerada entre 2°C e 8°C no recipiente original. Proteger da Luz. Nestas condições acetato de atosibana possui prazo de validade de 36 meses a partir da sua data de fabricação.

Acetato de atosibana permanece viável para uso caso o produto seja exposto à temperatura máxima de 25°C por no máximo 24 horas. Em caso de congelamento do produto, acetato de atosibana é estável, porém deve ser feita inspeção visual do frasco para verificar se apresenta rachaduras.

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.

Solução para diluição injetável:

Uma vez aberto o frasco, a diluição deve ser realizada imediatamente. A solução diluída para administração intravenosa deve ser utilizada em até 24 horas após sua preparação.

Aspecto físico

Solução incolor, clara, praticamente livre de partículas estranhas.

Características organolépticas

Vide aspecto físico

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Acetato de atosibana deve ser utilizado por via intravenosa.

Preparo da Solução para Diluição Injetável:

Os frascos devem ser inspecionados visualmente com relação a partículas suspensas e descoloração da solução antes da administração.

Para a infusão intravenosa, após a dose em *bolus*, acetato de atosibana Solução para Diluição Injetável 7,5 mg/mL deve ser diluída em uma das seguintes soluções, conforme descrição das fases 2 e 3 do item Posologia:

- Solução de NaCl 0,9% p/v.
- Solução de lactato de Ringer.
- Solução de glicose 5% p/v.

Esta diluição deve ser realizada na forma descrita abaixo:

1. Retirar 10 mL de solução de uma bolsa de infusão de 100 mL e descartar;
2. Substituir os 10 mL descartados por 10 mL de acetato de atosibana Solução para Diluição Injetável, proveniente de dois frascos de 5 mL, obtendo uma concentração final de 75 mg de atosibana em 100 mL. A carga de infusão é dada realizando-se a infusão de 24 mL/h (isto é 18 mg/h) da solução preparada anteriormente, durante um período de 3 horas, sob adequada supervisão médica, na unidade obstétrica. Após 3 horas, a taxa de infusão é reduzida para 8 mL/hora.

Preparar novas bolsas de 100 mL do mesmo modo descrito, para permitir a continuidade da infusão.

Caso necessário, manter o fluxo de 8 mL/h por **até** 45 horas.

Se uma bolsa de infusão com um volume diferente for utilizada, um cálculo proporcional deve ser feito para o preparo.

Caso seja necessária a administração intravenosa de outro medicamento ao mesmo tempo, a cânula de administração intravenosa pode ser compartilhada ou pode ser utilizado outro local de injeção. Isto possibilita o controle contínuo e independente da taxa de infusão.

Posologia

O tratamento com acetato de atosibana deve ser iniciado e acompanhado por um médico experiente no tratamento do trabalho de parto prematuro, em unidade obstétrica adequada, ou seja, só deve ser utilizado no hospital.

A terapia intravenosa utilizando a injeção inicial em *bolus* de acetato de atosibana Solução Injetável 7,5 mg/mL deve ser iniciada o mais rápido possível, após o diagnóstico de trabalho de parto prematuro. Após a injeção em *bolus*, proceda com a infusão.

Acetato de atosibana é administrado intravenosamente em três fases sucessivas:

Fase 1. Dose inicial de 1 ampola de 0,9 mL de acetato de atosibana Solução Injetável para *Bolus* Intravenoso 6,75 mg, em *bolus* lento, durante 1 minuto;

ATENÇÃO: a Accord Farmacêutica Ltda. não comercializa a apresentação de “solução injetável em ampola de 0,9 mL” de atosibana 7,5 mg/mL utilizada na fase 1 do tratamento, apenas a apresentação da “solução para diluição injetável em ampola de 5 mL” de atosibana 7,5 mg/mL, que corresponde à fase 2, a seguir.

Fase 2. Seguida imediatamente por uma infusão contínua de alta dosagem (infusão de carga 300 mcg/min = 18 mg/h, que corresponde a uma taxa de infusão de 24 mL/h) da Solução para Diluição Injetável de acetato de atosibana, durante três horas (vide item Preparação da solução para infusão intravenosa);

Fase 3. Por fim, uma infusão, da mesma solução anteriormente preparada, porém, de menor dosagem (infusão subsequente de carga 100 mcg/min = 6 mg/h, que corresponde a uma taxa de 8 mL/h), por **até** 45 horas.

A duração do tratamento não deve exceder 48 horas. A dose total dada durante um curso completo da terapia com acetato de atosibana não deve, preferivelmente, exceder 330 mg da substância ativa (acetato de atosibana).

Observação: A infusão pode ser interrompida quando as contrações uterinas cessarem.

No caso de persistirem as contrações uterinas durante o tratamento com acetato de atosibana, deve-se considerar uma terapia alternativa.

A tabela a seguir resume a posologia descrita acima:

Etapa	Regime	Injeção/Taxa de infusão	Dose de atosibana
1*	0,9 mL em <i>bolus</i> intravenoso*	Durante 1 minuto*	6,75 mg*
2	3 horas de infusão de alta concentração	24 mL/hora	18 mg/hora
3	Na 4ª hora, infusão intravenosa subsequente por até 45 horas	8 mL/hora	6 mg/hora
* ATENÇÃO: a Accord Farmacêutica Ltda. não comercializa a apresentação de “solução injetável em ampola de 0,9 mL” de atosibana 7,5 mg/mL utilizada na fase 1 do tratamento, apenas a apresentação da “solução para diluição injetável em ampola de 5 mL” de atosibana 7,5 mg/mL, que corresponde à fase 2.			

Para atingir a dosagem acurada, um aparelho de infusão controlada (bomba de infusão) é recomendável para ajustar a taxa de fluxo em gotas/minuto. Uma câmara de micro gotejamento intravenoso pode fornecer uma faixa conveniente de taxas de infusão dentro dos níveis de dosagem recomendados para acetato de atosibana.

Retratamento

No caso de ser necessária a repetição do tratamento com acetato de atosibana, este também deve ser iniciado com uma injeção em *bolus* de acetato de atosibana Solução Injetável, seguida da solução para infusão intravenosa preparada como descrito anteriormente (Vide item Preparo da solução para infusão intravenosa).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Possíveis efeitos indesejáveis de atosibana foram relatados nas pacientes durante o tratamento com acetato de atosibana nos estudos clínicos. As reações adversas foram geralmente de natureza leve.

Nos estudos clínicos, acetato de atosibana não causou qualquer reação adversa específica para os recém nascidos. As reações adversas foram variações normais e comparáveis com as incidências tanto do placebo como dos betamiméticos.

As reações adversas nas mulheres são as seguintes:

Frequência	Sistema de classe orgânica	Eventos adversos
Muito comuns $\geq 10\%$)	Desordens gastrointestinais	Náusea
Comuns ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)	Desordens nutricionais e do metabolismo Desordens do sistema nervoso Desordens do sistema cardíaco Desordens vasculares Desordens gastrointestinais Desordens gerais e condições do local de administração	Hiperglicemia Cefaléia, tonturas Taquicardia Hipotensão Vômito Fogacho, reação no local da injeção
Não comuns ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$)	Desordens psiquiátricas Desordens da pele e do tecido subcutâneo Desordens gerais e condições do local de administração	Insônia Prurido, erupção cutânea Febre
Raras ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$)	Desordens no sistema reprodutivo e mamário	Hemorragia uterina, atonia uterina
Muito raras ($< 0,01\%$) incluindo relatos isolados	Desordens do sistema imunológico	Hipersensibilidade

Efeitos respiratórios como dispnéia e edema pulmonar, particularmente associados à administração concomitante de outros tocolítics, como antagonistas de cálcio e beta miméticos e/ou gravidez múltipla, foram reportadas no período pós-comercialização.

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

10. SUPERDOSE

Foram relatados poucos casos de superdosagem com acetato de atosibana, que ocorreram sem quaisquer sinais ou sintomas específicos. Não há tratamento específico conhecido em caso de superdosagem.

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

III. DIZERES LEGAIS

MS - 1.5537.0051.001-8

Farm. Resp.: Jarsonita Alves Serafim – CRF-SP nº 51.512

Fabricado por: **Intas Pharmaceuticals Ltd.**

Plot nº 457, 458 - Matoda 382 210, Dist. Ahmedabad - Índia

Importado por: **Accord Farmacêutica Ltda.**

Av. Guido Caloi, 1985 – G.01 – Santo Amaro – São Paulo/SP

CNPJ: 64.171.697/0001-46

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 30/06/2014.

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente)

0800 723 9777

www.accordfarma.com.br



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 de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/12/2017	2298826/17-2	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Todos os itens.	VP VPS	7,5 MG/ML SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML
01/02/2019	-	10452 – Notificação de alteração de texto de bula	NA	NA	NA	NA	- Item 5 VP, Item 7 (prazo de validade),Item 8 - Alteração do farmacêutico responsável	VP VPS	7,5 MG/ML SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML
04/02/2020	-	10452 – Notificação de alteração de texto de bula	NA	NA	NA	NA	-Reações adversas Adequação a RDC406/20	VPS	7,5 MG/ML SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML