

FASTURTEC[®]

(rasburicase)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Pó líofilo injetável + solução diluente com 1,5 mg

FASTURTEC®

rasburicase

APRESENTAÇÃO

Pó líófilo injetável + solução diluente: embalagem com 3 frascos-ampola com 1,5 mg de rasburicase e 3 ampolas diluentes de 1 mL.

USO INTRAVENOSO. USO ADULTO E PEDIÁTRICO.

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 1,5 mg de rasburicase*.

Excipientes: alanina, manitol, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, fosfato de sódio monobásico di-hidratado, fosfato de sódio dibásico dodecaidratado.

Cada ampola de diluente contém poloxâmer 188 e água para injetáveis.

* 1 mg de rasburicase corresponde a 18,2 UAE

Uma Unidade de Atividade Enzimática (UAE) corresponde à capacidade da enzima em transformar 1 µmol de ácido úrico em alantoína em um minuto, sob as seguintes condições: 30°C ± 1°C TEA (trietanolamina) pH 8,9 tamponado.

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento e profilaxia da hiperuricemia aguda com o objetivo de evitar a insuficiência renal em pacientes com neoplasia hematológica maligna de carga tumoral elevada e risco de lise ou redução tumoral rápida no início do tratamento quimioterápico (Síndrome de Lise Tumoral).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dois estudos de fase II e um estudo de fase III, controlado, foram conduzidos para avaliar a eficácia e segurança de FASTURTEC em pacientes com LLA (de células B ou células T), linfoma não-Hodgkin (incluindo o de Burkitt) ou leucemia mielóide aguda (Goldman SC, et al. 2001) e (Pui CH, et al. 2001). Ao todo, 265 pacientes receberam doses de 0,15 ou 0,20 mg/kg/dia de FASTURTEC, por 5 a 7 dias, nesses estudos.

No estudo controlado, os pacientes foram randomizados em 2 grupos, os quais receberam FASTURTEC ou alopurinol. A redução nas concentrações plasmáticas de ácido úrico ocorreu rapidamente nos pacientes que receberam FASTURTEC (rasburicase). A redução máxima ocorreu aproximadamente 4 horas após a dose inicial e os níveis de ácido úrico foram mantidos em aproximadamente 1 mg/dL durante todo o período do estudo. Os níveis de ácido úrico foram reduzidos mais rapidamente no grupo tratado com FASTURTEC. O tempo mediano para a redução do ácido úrico para < 8,0 mg/dL foi de 4 horas no grupo FASTURTEC e de 23,9 horas no grupo alopurinol. A redução do ácido úrico após 4 horas foi de 86% no grupo FASTURTEC e de 12% no grupo alopurinol (p<0,0001). Além disso, os níveis séricos normalizados de creatinina foram reduzidos progressivamente após o segundo dia de tratamento com FASTURTEC; no entanto, no grupo tratado com alopurinol, não foi demonstrado o declínio dos níveis de creatinina. Ao longo das primeiras 96 horas de tratamento, os níveis de creatinina em pacientes hiperuricêmicos melhoraram (de 144% para 102% de média para idade e gênero) em pacientes recebendo rasburicase e piorou (de 132% para 147% em média para idade e gênero) em pacientes recebendo alopurinol. FASTURTEC manteve as concentrações de ácido úrico reduzidas durante todo o ciclo da quimioterapia, em comparação ao alopurinol. Os eventos adversos mais comuns ocorreram em todos os pacientes do estudo devido ao câncer ou quimioterapia e incluíram: febre, dor e mucosite (Goldman et al. 2001).

Tabela 1

Subgrupo de pacientes (número de pacientes rasburicase:alopurinol)	Rasburicase ASC média +/- SD (mg/dL x hr)	Alopurinol ASC média +/- SD (mg/dL x hr)	Valor de p	Razão de ASC (95% CI)
Total (27:25)	128 +/- 70	329 +/- 129	< 0.0001	2.6 (2-3.4)
Leucemia (20:19)	141 +/- 75	361 +/- 129	< 0.0001	2.6 (1.9-3.5)
Linfoma (7:6)	92 +/- 0 41	224 +/- 55	0.005	2.4 (1.6-4)
Linfoma de Burkitt (5:4)	90 +/- 0 42	348 +/- 200	0.02	3.9 (1.2-9)

Ácido úrico basal \geq 8 mg/dL (10:9)	162 +/- 0 87	440 +/- 121	0.0007	2.7 (1.9-4.4)
Ácido úrico basal <Baseline uric acid 8 mg/dL (17:16)	108 +/- 0 51	266 +/- 85	<0.0001	2.5 (1.9-3.3)

ASC, área sob a curva de ácido úrico plasmático da primeira dose do estudo até 96 hrs; Razão de ASC, média ASC alopurinol/média ASC rasburicase = média de declínio na exposição de ácido úrico para os pacientes tratados com rasburicase; SD, desvio-padrão; IC, intervalo de confiança

Pui et al, em 1997, reportam um estudo comparando a urato oxidase e o alopurinol em crianças portadoras de LLA. Concluem que a urato oxidase é o agente uricolítico mais efetivo, se comparado ao alopurinol. (Pui et al. 1997)

Em estudo de fase II, aberto, o GRAAL1, realizado numa população europeia de pacientes adultos portadores de linfoma não-Hodgkin, todos os pacientes (95 de 100 pacientes que foram tratados com pelo menos 3 dias de tratamento) responderam ao uso de rasburicase, definido pela normalização dos níveis de ácido úrico mantido durante a quimioterapia. O controle de ácido úrico foi obtido nas primeiras 4 horas após a primeira administração do medicamento. Nenhum paciente apresentou aumento dos níveis de creatinina ou requereu diálise durante a quimioterapia. Além disso, os níveis de creatinina diminuíram substancialmente durante o tratamento. (Coiffier et al, 2003).

Cortes et al, em 2010, conduziu um estudo de fase III em adultos com neoplasias hematológicas com alto ou potencial risco de síndrome de lise tumoral. Demonstrou que a rasburicase reduziu significativamente os níveis de ácido úrico plasmáticos se comparados ao alopurinol isolado ($p=0,0012$). O objetivo primário deste estudo multicêntrico, aberto, randomizado, comparativo foi comparar a adequação do controle da concentração de ácido úrico plasmático e o perfil de segurança nos 3 braços de tratamento. Entre os 3 grupos, a taxa de resposta do ácido úrico plasmático (definido como normalização ou manutenção dos níveis de ácido úrico menor ou igual a 7,5 mg/dL nos dias 3-7) foi de 87% dos pacientes tratados com FASTURTEC comparado a 66% naqueles que receberam somente alopurinol ($p=0,001$) e 78% no braço que tratou com rasburicase seguida de alopurinol ($p=0,06$). Entre os pacientes com alto risco para síndrome de lise tumoral, a taxa de resposta do ácido úrico plasmático foi de 89% no grupo que tratou com FASTURTEC contra 68% com alopurinol e 79% com a combinação FASTURTEC/alopurinol ($p=0,0012$). A taxa de resposta dos níveis de ácido úrico plasmático entre os pacientes com hiperuricemia no momento basal (definida como ácido úrico plasmático $>$ 7,5 mg/dL) foi de 90% com FASTURTEC versus 53% com alopurinol e 77% com FASTURTEC/alopurinol ($p=0,0151$). O tempo de controle, ou normalização, dos níveis séricos de ácido úrico em pacientes hiperuricêmicos foi de 4,1 horas entre os pacientes tratados com rasburicase ($n=18$ [IC 95%=4,0 a 4,5]), 4,1 horas com a combinação rasburicase/alopurinol ($n=12$ [IC95%=3,9-4,5]) e 27 horas no grupo que tratou com alopurinol somente ($n=17$ [IC 95%=4,0 a 49]). Em ambos os grupos tratados com a rasburicase, houve uma incidência de 2% de eventos adversos relatados graus 3/4 e <5% de reações de hipersensibilidade ou imunoalérgicas, 1% destas foram maiores ou iguais a grau 3. Não houve diferença em segurança e tolerabilidade entre os 3 grupos do estudo e a maioria dos eventos adversos relatados foi devido à quimioterapia e/ou doença de base. (Blood ASH Annual Meeting Abstracts, 2008)

Referências

- Coiffier B, et al. Efficacy and safety of rasburicase (recombinant urate oxidase) for the prevention and treatment of hyperuricemia during induction chemotherapy of aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of the GRAAL1 (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Trial on Rasburicase Activity in Adult Lymphoma) study. *J Clin Oncol.* 2003 Dec;21(23):4402-6.
- Cortes J, et al. Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor Lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone--results of a multicenter phase III study. *J Clin Oncol.* 2010 Sep;28(27):4207-13.
- Goldman SC, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood.* 2001 May;97(10):2998-3003.
- Pui CH, et al. Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients With leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol.* 2001 Feb;19(3):697-704.
- Pui CH, et al. Urate oxidase in prevention and treatment of hyperuricemia associated with lymphoid malignancies. *Leukemia.* 1997 Nov;11(11):1813-6.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FASTURTEC é uma enzima urato-oxidase recombinante. O princípio ativo rasburicase é obtido por modificação genética de uma cepa de *Saccharomyces cerevisiae*. Rasburicase é uma proteína tetramérica com subunidades idênticas com massa molecular de aproximadamente 34 kDa.

Propriedades farmacodinâmicas

Em seres humanos, o ácido úrico é a última etapa da via catabólica das purinas. A elevação aguda dos níveis plasmáticos de ácido úrico subsequente a uma grande lise de células malignas e durante a quimioterapia citorrredutora pode levar à deterioração da função renal e à insuficiência renal, ligadas à precipitação de cristais de ácido úrico nos túbulos renais. A rasburicase é um agente uricolítico de potência elevada que catalisa a oxidação enzimática do ácido úrico em alantóina, um produto hidrossolúvel, excretado facilmente por via renal.

A oxidação enzimática do ácido úrico conduz à formação estequiométrica de peróxido de hidrogênio. A elevação deste metabólito acima dos seus níveis normais pode ser compensada por antioxidantes endógenos e somente incorre em risco naqueles pacientes portadores de deficiência de G6PD ou de outras anemias herdadas envolvendo susceptibilidade ao estresse oxidativo.

Em voluntários sadios, observou-se uma notável queda nos níveis plasmáticos de ácido úrico relacionada ao intervalo de dose de 0,05 mg/kg a 0,2 mg/kg de FASTURTEC.

Em um estudo comparativo de fase III randomizado utilizando a dose recomendada (EFC 2975), observou-se uma ação significativamente mais rápida de FASTURTEC em relação ao alopurinol. Às 4 horas após a primeira dose, observou-se uma diferença significativa ($p < 0,0001$) na alteração percentual média em relação aos níveis basais de concentração plasmática de ácido úrico no grupo de FASTURTEC (- 86,0%), comparativamente ao grupo do alopurinol (- 12,1%). O tempo transcorrido até a primeira confirmação de normalização do ácido úrico em pacientes hiperuricêmicos foi de 4 horas para FASTURTEC e de 24 horas para alopurinol. Este rápido controle dos níveis de ácido úrico nesta população está acompanhado de melhora na função renal e permite uma excreção eficaz do fosfato sérico, evitando assim uma deterioração posterior da função renal devido a uma precipitação de cálcio/fósforo.

Propriedades farmacocinéticas

Após infusão de FASTURTEC a uma dose de 0,2 mg/kg/dia, as concentrações séricas em estado de equilíbrio são alcançadas em 2 a 3 dias. Não se observou um acúmulo inesperado de FASTURTEC. A faixa de volume de distribuição de FASTURTEC é de 110 a 127 mL/kg, a qual é similar ao volume vascular fisiológico. O “clearance” renal é de aproximadamente 3,5 mL/h/kg, e a meia-vida de eliminação de 19 horas. Os pacientes incluídos nos estudos farmacocinéticos foram principalmente crianças e adolescentes. Segundo estes dados, parece que o “clearance” renal se eleva (aproximadamente 35%) em crianças e adolescentes em comparação a adultos, resultando em uma exposição sistêmica, porém inferior. Não se espera a ligação de rasburicase às proteínas plasmáticas, portanto há menor possibilidade de interações farmacológicas. Espera-se que a degradação metabólica da rasburicase, por ser uma proteína, siga a via catabólica de outras proteínas, i.e., hidrólise peptídica.

A eliminação renal de FASTURTEC é considerada uma via secundária de eliminação. Não se espera que a função hepática alterada afete a farmacocinética da rasburicase.

Dados pré-clínicos

Os dados pré-clínicos não mostram risco especial para os seres humanos baseado nos estudos convencionais de segurança farmacológica, doses repetidas na toxicidade e genotoxicidade. A interpretação dos estudos pré-clínicos é dificultada devido à presença de urato-oxidase endógena nos modelos padrão de animais.

FASTURTEC tem demonstrado ser teratogênico em coelhos nas doses 10, 50 e 100 vezes as doses administradas em humanos e em ratos nas doses 250 vezes as doses administradas em humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

FASTURTEC é contraindicado em pacientes com:

- Hipersensibilidade à uricasas ou a algum de seus excipientes.
- Deficiência de G6PD ou outras alterações metabólicas celulares que incorram em aumento da susceptibilidade ao estresse oxidativo e anemia hemolítica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

FASTURTEC, assim como outras proteínas, tem o potencial de induzir respostas alérgicas em seres humanos, incluindo anafilaxia e/ou choque anafilático com potencial para desfecho fatal. A experiência clínica com FASTURTEC mostra que os pacientes devem ser atentamente monitorizados quanto ao surgimento de reações anafiláticas (vide item “9. Reações Adversas”). Em caso de reação alérgica severa, o tratamento deverá ser imediatamente e permanentemente descontinuado, sendo iniciadas medidas terapêuticas apropriadas.

Atualmente não há dados suficientes a partir de pacientes tratados previamente com FASTURTEC para se recomendar profilaxia ou terapia com ciclos múltiplos de tratamento. Detectaram-se anticorpos anti-rasburicase tanto em pacientes tratados como em voluntários sadios, porém o significado clínico-terapêutico deste achado é incerto.

A administração de FASTURTEC reduz os níveis de ácido úrico abaixo dos seus níveis normais. Através deste mecanismo se reduz o risco de deterioração da função renal causada pela precipitação de cristais de ácido úrico nos túbulos renais. A

Síndrome de Lise Tumoral pode causar também hiperfosfatemia, hipercalemia e hipocalcemia. FASTURTEC não é diretamente eficaz no tratamento destes distúrbios.

Foram relatados casos de metemoglobinemia em pacientes usando rasburicase. Não é conhecido se pacientes com deficiência da enzima metemoglobina redutase ou de outras enzimas com atividade antioxidante, possuem risco mais elevado para metemoglobinemia. Rasburicase deve ser imediatamente e permanentemente descontinuado em pacientes que desenvolveram metemoglobinemia, e medidas apropriadas devem ser iniciadas.

Foram relatados casos de hemólise em pacientes recebendo rasburicase. Em tais casos o tratamento deve ser imediatamente e permanentemente descontinuado e medidas apropriadas devem ser iniciadas.

PRECAUÇÕES

Precaução deve ser requerida em pacientes com história de alergias atópicas.

Não há dados que apoiem o uso concomitante ou sequencial de FASTURTEC e alopurinol.

Gravidez

Não estão disponíveis dados clínicos sobre gravidez. FASTURTEC tem demonstrado ser teratogênico em coelhos nas doses de 10, 50 e 100 vezes as doses administradas em humanos e em ratos nas doses de 250 vezes as doses administradas em humanos. Não foram realizados estudos em animais com relação aos efeitos no desenvolvimento do parto e pós-natal (vide “Dados pré-clínicos”). O risco potencial para os seres humanos é desconhecido. FASTURTEC pode ser utilizado durante a gravidez somente se o benefício potencial para a mãe justificar o risco potencial para o feto.

Lactação

É desconhecido se FASTURTEC é excretado no leite humano, portanto, não deve ser utilizado em mulheres que estejam amamentando.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Não há dados ou estudos que abordem potenciais efeitos de FASTURTEC sobre a capacidade individual de dirigir veículos ou operar máquinas.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não se esperam interações medicamentosas de FASTURTEC com outros fármacos. Devido ao fato de que FASTURTEC degrada o ácido úrico, a dosagem laboratorial deste elemento poderá ser influenciada se o sangue for coletado a partir de paciente sob tratamento. Portanto, as seguintes precauções deverão ser tomadas para se evitar resultados falsos: (1) dosar o ácido úrico a partir de plasma, (2) os tubos de vidro deverão ser pré-refrigerados, (3) o anticoagulante deverá ser a heparina, (4) o tubo preenchido deverá ser transportado sob refrigeração (4°C a 8°C), o sangue analisado até 4 horas após a coleta, e (5) o sangue deverá ser centrifugado em aparelho refrigerado (4°C a 8°C).

Não foram realizados estudos de metabolismo em seres humanos. A rasburicase, sendo ela própria uma enzima, seria uma candidata improvável para interações medicamentosas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

FASTURTEC deve ser mantido sob refrigeração (2°C a 8°C), protegido da luz. Não congelar.

Prazo de validade: 36 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

A solução reconstituída deve ser conservada entre 2 e 8 °C, bem como após sua diluição. Não congelar.

Depois de preparado, este medicamento pode ser utilizado em 24 horas, porém, devido este não conter conservantes, aconselha-se que seja diluída e injetada imediatamente.

Características físicas e organolépticas

Pó líófilo: Grânulos inteiros ou quebrados, brancos a quase brancos.

Diluyente: Líquido límpido e incolor

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 dose recomendada de FASTURTEC é de 0,2 mg/kg/dia.

FASTURTEC é administrado uma vez ao dia por via intravenosa diluído em 50 mL de solução salina (soro fisiológico 0,9%) e infundido durante 30 minutos, nos casos de profilaxia no início ou logo após a quimioterapia. A duração do tratamento e da profilaxia varia de 4 a 7 dias.

Instruções de uso e de manipulação

FASTURTEC deve ser reconstituído com o diluente que acompanha o produto e somente depois diluído em solução de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9% p/v).

Reconstituição da solução

Adicionar o conteúdo da ampola de diluente ao frasco-ampola contendo rasburicase. Misturar, girando-o muito suavemente, sob condições assépticas controladas e validadas. Não agitar.

Examinar visualmente, antes de seu uso. Somente deverão ser utilizadas soluções transparentes, sem partículas.

Toda a solução não utilizada deverá ser desprezada.

O diluente não contém conservantes, portanto, a solução reconstituída deverá ser diluída sob condições assépticas e controladas.

Diluição antes da perfusão:

O volume de solução necessário (determinado segundo o peso do paciente) deve ser rediluído em solução de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9% p/v) para se obter um volume total de 50 mL.

Perfusão

A solução final deverá ser injetada durante 30 minutos.

Incompatibilidades

FASTURTEC não deve ser misturado com qualquer outro fármaco durante sua administração. Deverá ser infundido em via separada de outros fármacos ou, se isto não for possível, deve-se “lavar” o acesso venoso com solução salina entre a aplicação do outro fármaco e de FASTURTEC. Não se deve utilizar nenhum filtro durante a perfusão. FASTURTEC não pode ser diluído em solução glicosada.

Estes são alguns efeitos descritos que podem ocorrer durante a administração de FASTURTEC: reações alérgicas (vermelhidão na pele, coceira), febre, náuseas e vômitos ou diarreia.

Não há estudos dos efeitos de FASTURTEC administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa.

Populações especiais

Não existem estudos ou dados que apontem para uma conduta posológica ou clínico-farmacológica diferenciada na população idosa.

Não é necessário ajustar a dose na vigência de insuficiência renal ou hepática.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($\geq 10\%$); Reação comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$); Reação incomum ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$); Reação rara ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$); Reação muito rara ($< 0,01\%$); Reação de frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Além da taxa de frequência, as reações adversas e alterações laboratoriais também podem ser classificadas quanto ao seu grau de gravidade, que varia de 1 a 4, sendo que o grau 1 é o menos grave e o grau 4, o mais grave.

Devido ao fato de FASTURTEC ser administrado como tratamento de suporte concomitantemente à quimioterapia citorrredutora para doenças neoplásicas em seu estado avançado, é de se esperar uma incidência elevada de efeitos adversos devido tanto à enfermidade subjacente quanto ao seu tratamento concomitante.

ENSAIOS CLÍNICOS PARA REGISTRO

Efeitos indesejáveis, todos os graus, possivelmente atribuídos ao rasburicase:

- **Desordens do Sistema Nervoso:**

Muito comum: dor de cabeça (Grau 3/4: incomum).

- **Desordens gastrintestinais:**

Muito comum: vômito (Grau 3/4: comum), náusea (Grau 3/4: comum), diarreia (Grau 3/4: incomum).

- **Desordens gerais e reações no local de administração:**

Muito comum: febre (Grau 3/4: comum).

RELATOS PÓS-COMERCIALIZAÇÃO:

- **Desordens dos Sistemas Sanguíneo e Linfático:**

Incomum: hemólise pode ser relacionada a deficiência G6PD, metemoglobinemia.

- **Desordens do Sistema Imunológico:**

Comum: reações alérgicas. Estas principalmente incluem rash e urticária.

Casos de rinite, broncoespasmo, hipotensão, anafilaxia e/ou choque anafilático com potencial para desfecho fatal foram reportados.

- **Desordens do Sistema Nervoso:**

Incomum: convulsão*.

Frequência desconhecida: contrações musculares involuntárias.

*Frequência estimada a partir de ensaios clínicos pivotais.

Além disto, em 1,4% dos pacientes estudados se registrou erupção na pele (qualquer grau) durante o período de tratamento, possivelmente relacionado ao FASTURTEC.

Devido ao fato de que a degradação enzimática do ácido úrico em alantóina produz peróxido de hidrogênio, observou-se anemia hemolítica em algumas populações de risco tais como indivíduos portadores de deficiência de G6PD.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas

De acordo com o mecanismo de ação de FASTURTEC, uma superdose poderá acarretar níveis plasmáticos baixos ou não detectáveis de ácido úrico ou um aumento na produção de peróxido de hidrogênio.

Conduta

Portanto, naqueles pacientes em que houver superdose, deve ser monitorizado o surgimento de hemólise e medidas gerais de suporte devem ser iniciadas, visto que não foi identificado antídoto específico para FASTURTEC.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

MS 1.8326.0411

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson

CRF-SP n° 40.796

Registrado e importado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Indústria Brasileira

© Marca Registrada

Fabricado por:

Sanofi S.r.l.

Via Valcanello, 4

03012 Anagni (FR) - Itália

IB130120B

 *Atendimento ao consumidor*
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 02/06/2021.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP/VPS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1,5 MG PÓ LIOF CX 3 FA VD INC + 3 AMP VD INC X 1 ML
27/11/2020	4194279/20-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP/VPS DIZERES LEGAIS VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	1,5 MG PÓ LIOF CX 3 FA VD INC + 3 AMP VD INC X 1 ML
14/05/2020	1514258/20-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	29/10/2019	2639890/19-7	10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	13/01/2020	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1,5 MG PÓ LIOF CX 3 FA VD INC + 3 AMP VD INC X 1 ML
16/10/2018	1002703/18-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	16/10/2018	1002703/18-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	16/10/2018	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1,5 MG PÓ LIOF CX 3 FA VD INC + 3 AMP VD INC X 1 ML

06/04/2016	1491458/16-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	06/04/2016	1491458/16-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	06/04/2016	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1,5 MG PÓ LIOF CX 3 FA VD INC + 3 AMP VD INC X 1 ML
20/10/2015	0922206/15-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	20/10/2015	0922206/15-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	20/10/2015	<p>2. RESULTADOS DE EFICÁCIA</p> <p>4. CONTRA-INDICAÇÕES / 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES / 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO / 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS / 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>Também foram realizadas alterações editoriais sem alteração de informação nos demais itens da bula</p>	VP/VPS	1,5 MG PÓ LIOF CX 3 FA VD INC + 3 AMP VD INC X 1 ML

13/11/2014	1027799/14-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	03/10/2014	0824429/14-4	10301 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de rotulagem - Nova destinação	22/10/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1,5 MG PÓ LIOF CX 3 FA VD INC + 3 AMP VD INC X 1 ML
02/10/2014	0817829/14-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	02/10/2014	0817829/14-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	02/10/2014	O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? / INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?/ REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	1,5 MG PÓ LIOF CX 3 FA VD INC + 3 AMP VD INC X 1 ML
24/06/2014	0495747/14-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	24/06/2014	0495747/14-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	24/06/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1,5 MG PÓ LIOF CX 3 FA VD INC + 3 AMP VD INC X 1 ML
16/04/2013	0289653/13-2	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula- RDC 60/12	16/04/2013	0289653/13-2	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula- RDC 60/12	16/04/2013	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1,5 MG PÓ LIOF CX 3 FA VD INC + 3 AMP VD INC X 1 ML