

Endocris®

enoxaparina sódica

Solução injetável

20 mg/0,2 mL

40 mg/0,4 mL

60 mg/0,6 mL

80 mg/0,8 mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

**BULA PARA
O PACIENTE**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Endocris®

enoxaparina sódica

APRESENTAÇÕES

Solução injetável

- 20 mg/0,2 mL – cartucho com 10 seringas preenchidas
- 40 mg/0,4 mL – cartucho com 10 seringas preenchidas
- 60 mg/0,6 mL – cartucho com 2 seringas preenchidas
- 80 mg/0,8 mL – cartucho com 2 seringas preenchidas

VIA INTRAVENOSA OU SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida contém:

enoxaparina sódica 20 mg 40 mg 60 mg 80 mg

água para injetáveis q.s.p... 0,2mL 0,4 mL 0,6 mL 0,8 mL

INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é indicado para:

- Prevenção da formação de trombos na circulação extracorpórea durante hemodiálise;
- Profilaxia do tromboembolismo venoso, em particular aqueles associados à cirurgia ortopédica ou à cirurgia geral;

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Endocris® previne o tromboembolismo venoso, em particular aqueles associados à cirurgia ortopédica ou à cirurgia geral e também evita a coagulação do sangue no circuito de hemodiálise. A duração do tratamento com Endocris® pode variar de um indivíduo para outro conforme a prescrição do médico.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- Hipersensibilidade (alergia) à enoxaparina, heparina ou outras heparinas de baixo peso molecular;
- Problemas graves de coagulação;
- História de trombocitopenia (queda acentuada na contagem de plaquetas) com enoxaparina ou qualquer outra heparina;
- Úlcera gastrointestinal ativa ou lesão orgânica com provável sangramento;
- Infecção aguda do endocárdio (inflamação da membrana que reveste o coração internamente), exceto quando afeta uma válvula mecânica de reposição;
- Hemorragias ativas de grande porte e condições com alto risco de desenvolvimento de hemorragia incontrolável, incluindo acidente vascular cerebral hemorrágico recente.

Este medicamento é geralmente desaconselhável no caso insuficiência renal grave, exceto em sua indicação para prevenção de trombos no circuito dialítico; pressão alta descontrolada; em combinação com outros medicamentos (ver Interações Medicamentosas).

Uso Pediátrico:

A segurança e a eficácia de enoxaparina sódica injetável em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças.

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

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Risco de uso por via de administração não recomendada

Endocris® (enoxaparina sódica) não deve ser injetado por via intramuscular. O procedimento de injeção de enoxaparina sódica deve ser rigorosamente observado. Não há estudos dos efeitos de enoxaparina sódica administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via intravenosa ou subcutânea, conforme recomendação médica.

Hemorragia

Assim como com outros anticoagulantes, pode ocorrer sangramento em qualquer local (vide item “8. Quais os males que este medicamento pode me causar?”). Se ocorrer sangramento, a origem da hemorragia deve ser investigada e tratamento apropriado deve ser instituído.

A enoxaparina, assim como qualquer outro anticoagulante, deve ser usada com precaução em pacientes com alto risco de hemorragia, como nos casos de:

- história de úlcera péptica ou qualquer lesão orgânica com provável sangramento;
- acidente vascular cerebral hemorrágico;
- acidente vascular cerebral isquêmico recente;
- hipertensão arterial severa e descontrolada;
- diátese hemorrágica;
- hemorragia;
- disfunção renal;
- retinopatia diabética;
- neurocirurgia ou cirurgia oftálmica recente;
- nos casos de anestesia intratecal/epidural;
- uso concomitante de medicamentos que afetem a hemostasia (ver INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS);
- alterações na coagulação do sangue.

Monitoramento da contagem de plaquetas (célula sanguínea necessária para coagulação)

O risco de trombocitopenia induzida por heparina (reação mediada por anticorpos) também existe com heparinas de baixo peso molecular. Pode ocorrer trombocitopenia, geralmente entre o 5º e 21º dia após o início do tratamento com enoxaparina sódica. Portanto, recomenda-se a realização de contagem plaquetária antes do início e regularmente durante o tratamento. Na prática, em caso de confirmação de diminuição significativa da contagem plaquetária (30 a 50% do valor inicial), o tratamento com enoxaparina sódica deve ser imediatamente interrompido e substituído por outra terapia.

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM)

Com relação à eficácia e segurança, Endocris® e Clexane® mostraram-se altamente semelhantes, conforme resultado dos estudos clínicos de fase I e III (vide item “2. Resultados de Eficácia” da bula do profissional de saúde).

Os diferentes tipos de heparinas de baixo peso molecular não devem ser intercambiados uma vez que diferem no peso molecular médio, unidade e dose, o que ocasiona diferenças em suas atividades farmacológicas. Portanto, é necessário obedecer às instruções de uso de cada medicamento. Em caso de dúvida, converse com seu médico.

Anestesia intratecal/epidural

Assim como com outros anticoagulantes, casos raros de hemorragia epidural ou intratecal e hematoma subsequentes resultando em paralisia permanente ou de longa duração foram relatados com a administração de enoxaparina concomitante com anestesia intratecal/epidural. O risco destes raros eventos pode ser aumentado com o uso pós-operatório prolongado de cateter epidural (cateter de anestesia aplicado dentro do espaço epidural), ou em caso de administração concomitante de outros medicamentos, como alguns anti-inflamatórios, traumatismo ou punções espinhais repetidas.

Para reduzir o risco potencial de sangramento associado ao uso concomitante de enoxaparina sódica e anestesia/analgesia epidural ou intratecal, a introdução e remoção do cateter devem ser realizadas quando o efeito anticoagulante da enoxaparina sódica estiver baixo. A introdução ou remoção deve ser postergada para 10 - 12 horas após a administração de enoxaparina sódica na profilaxia da trombose venosa profunda. Em pacientes recebendo doses maiores (terapêuticas) de enoxaparina sódica (1 mg/kg duas vezes ao dia ou 1,5 mg/kg uma vez ao dia), a introdução ou remoção do cateter deverá ocorrer 24 horas após a administração. A dose subsequente de enoxaparina sódica deve ser administrada no mínimo 2 horas após a remoção do cateter.

O médico deve decidir sobre a administração de anticoagulantes durante o uso de anestesia epidural/intratecal. Os pacientes devem informar imediatamente seu médico caso apresentem qualquer sintoma ou sinal descrito acima. Em caso de suspeita de sinais ou sintomas de hematoma intra-espinhal, devem ser efetuados o diagnóstico e tratamento, incluindo descompressão da medula espinhal, com urgência.

Trombocitopenia induzida pela heparina

A enoxaparina sódica deve ser usada com extrema cautela em pacientes com história de trombocitopenia induzida por heparina, com ou sem trombose. A decisão do uso de enoxaparina sódica em tais casos deve ser tomada somente por um especialista.

Gravidez

Como não foram realizados estudos adequados e bem controlados em gestantes, deve-se utilizar enoxaparina sódica durante a gravidez somente se o médico considerar como estritamente necessário.

Estudos em animais não demonstraram qualquer evidência de toxicidade ao feto ou malformação fetal. Em ratas prenhes, a passagem de enoxaparina sódica por meio da placenta é mínima. Em humanos, não existe evidência da passagem da enoxaparina sódica por meio da placenta durante o segundo trimestre da gravidez. Ainda não existem informações disponíveis a este respeito, durante o primeiro e terceiros trimestres da gravidez. Como não foram realizados estudos adequados e bem controlados em gestantes e como os estudos realizados em animais nem sempre são bons indicativos da resposta no ser humano, deve-se utilizar enoxaparina sódica durante a gravidez, somente se o médico considerar como estritamente necessário.

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

Amamentação

Em ratas lactantes, a concentração de enoxaparina sódica ou de seus metabólitos marcados no leite é muito baixa. Não se sabe se a enoxaparina sódica inalterada é excretada no leite humano. A absorção oral da enoxaparina sódica é improvável. Porém, como precaução, não se deve amamentar durante o tratamento com Endocris® (enoxaparina sódica).

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:

Idosos

Não foi observado aumento na tendência de sangramento em idosos com doses usadas para prevenção de trombooses; porém, pacientes idosos (especialmente ≥ 80 anos de idade) podem ter um aumento no risco de complicações hemorrágicas, com doses terapêuticas. Portanto, aconselha-se monitorização clínica cuidadosa. Pacientes idosos podem apresentar eliminação reduzida da enoxaparina.

Crianças

A segurança e eficácia da enoxaparina sódica em crianças ainda não foram estabelecidas. Portanto, a enoxaparina sódica não é recomendada para crianças.

Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal, existe aumento no risco de hemorragia. Como a exposição a enoxaparina sódica aumenta significativamente em pacientes com insuficiência renal severa (*clearance* de creatinina < 30 mL/min), o ajuste posológico é recomendado para dosagens terapêuticas e profiláticas. Embora não seja recomendado ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal moderada (*clearance* de creatinina 30-50 mL/min) e leve (*clearance* de creatinina 50-80 mL/min), é aconselhável realizar um monitoramento clínico cuidadoso (ver item “8. Posologia e Modo de Usar”).

Pacientes de baixo peso

Um aumento na exposição a enoxaparina sódica em doses preventivas (não ajustadas ao peso) tem sido observado em mulheres e homens de peso baixo (< 45 kg e < 57 kg, respectivamente), que pode resultar em maior risco de hemorragia. Portanto, é aconselhável realizar monitorização clínica individualizada nestes pacientes, para ajuste da dose, se necessário.

Pacientes obesos

Pacientes obesos apresentam risco aumentado de tromboembolismo. A segurança e a eficácia de doses preventivas em pacientes obesos ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$) não foram totalmente determinadas e não há consenso para ajuste de dose. Estes pacientes devem ser observados cuidadosamente quanto aos sinais e sintomas de tromboembolismo.

Monitorização cuidadosa se aplica, também, a pacientes com mais de 100 kg de peso corpóreo.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas

A utilização de enoxaparina sódica não afeta a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Recomenda-se a interrupção do uso de medicamentos que afetam a hemostasia antes do início do tratamento, com enoxaparina sódica, a menos que seu uso seja estritamente indicado. Tais medicamentos incluem:

- salicilatos sistêmicos, ácido acetilsalicílico e outros AINEs, incluindo o cetorolaco;
- dextran 40, ticlopidina e clopidogrel;
- glicocorticoides sistêmicos;
- agentes trombolíticos e anticoagulantes;
- outros agentes antiplaquetários, incluindo os antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa.

Em caso de indicação do uso de qualquer uma destas associações, deve-se utilizar enoxaparina sódica sob monitorização clínica e laboratorial apropriadas.

Interação com exames laboratoriais

Nas doses utilizadas na prevenção do tromboembolismo venoso, a enoxaparina não influencia significativamente o tempo de sangramento e os testes de coagulação sanguínea global, nem afeta a agregação plaquetária (união de plaquetas) ou a ligação do fibrinogênio (proteína do sangue relacionada à coagulação sanguínea) às plaquetas. Pode ocorrer aumento do TTPA e do tempo de coagulação ativada (TCA) (exames laboratoriais que avaliam a coagulação) com a administração de doses mais altas. Aumentos no TTPA e TCA não estão linearmente correlacionados ao aumento da atividade antitrombótica de enoxaparina, sendo, portanto, inadequados e inseguros para monitoramento da atividade de enoxaparina sódica.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Endocris® possui prazo de validade de 02 (dois) anos a partir da data de fabricação, quando conservado em sua embalagem original e armazenado à temperatura ambiente entre 15° e 30°C, protegido da luz.

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.

Aspecto físico:

Solução límpida, incolor ou levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

1. Profilaxia da TVP.

A posologia de Endocris® (enoxaparina sódica) é determinada pela predisposição individual de ocorrer trombose venosa em situações desencadeantes como cirurgia, imobilização prolongada e trauma, entre outras. Dessa maneira, são considerados, com risco moderado, os indivíduos que apresentem os seguintes fatores predisponentes: idade > 40 anos, obesidade, varizes dos membros inferiores, neoplasias, doença pulmonar ou cardíaca crônica, estrogênio-terapia, puerpério, infecções sistêmicas, entre outros. São considerados com alto risco os indivíduos com história de embolia e trombose venosa prévia, neoplasia abdominal ou pélvica, cirurgia ortopédica de grande porte dos membros inferiores, entre outros.

Pacientes cirúrgicos:

- Em pacientes que apresentam risco moderado de trombose venosa (por exemplo: cirurgia abdominal), a profilaxia é obtida com a dose recomendada de enoxaparina sódica de 20 mg ou 40 mg, 1 (uma) vez ao dia, por VIA SUBCUTÂNEA. Na cirurgia geral, a primeira injeção deve ser administrada 2 (duas) horas antes da intervenção cirúrgica.

- Em pacientes com alto risco de trombose venosa (por exemplo: cirurgia ortopédica), a profilaxia é obtida com injeção única diária SUBCUTÂNEA de enoxaparina sódica de 40 mg (0,4 mL correspondendo a 4.000 UI. anti-Xa). A primeira injeção deve ser aplicada 12 (doze) horas antes da intervenção.

A duração do tratamento depende da persistência do risco tromboembólico, em geral, até a deambulação do paciente (em média, 7 (sete) a 10 (dez) dias após a intervenção). Tratamento mais prolongado pode ser apropriado em alguns pacientes e deve ser mantido enquanto houver risco de trombose venosa e até a deambulação do paciente.

A administração única diária de 40 mg de enoxaparina sódica por 3 (três) semanas adicionais, além da profilaxia inicial, (em geral, após a alta hospitalar), comprovou ser benéfica em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica.

Para recomendações especiais sobre o intervalo entre as dosagens para anestesia epidural/intratecal (ver item “5. Advertências e Precauções”).

Pacientes clínicos:

A dose recomendada para pacientes clínicos é de 40 mg de enoxaparina sódica, 1 (uma) vez ao dia, administrada por VIA SUBCUTÂNEA. A duração do tratamento deve ser de, no mínimo, 6 (seis) dias, devendo ser mantido até a deambulação total do paciente, por um período máximo de 14 (quatorze) dias.

2. Prevenção de trombo no circuito extracorpóreo durante a hemodiálise

A enoxaparina deve ser injetada pela VIA INTRAVENOSA durante hemodiálise. Um miligrama/ kg (0,01 mL) de enoxaparina sódica corresponde a aproximadamente 100 UI anti-Xa.

A dose recomendada é 1 mg/kg. A enoxaparina deve ser introduzida na linha lateral do circuito do dialisador no início da sessão de diálise o efeito desta dose é usualmente suficiente para uma sessão de 4 horas: no caso de serem encontrados anéis de fibrina, uma dose adicional de 0,5 a 1 mg/kg pode ser administrada. Em pacientes sob alto risco hemorrágico, a dose deve ser reduzida para 0,5 mg/kg quando o acesso vascular for duplo ou 0,75 mg/kg quando o acesso vascular for simples.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário realizar ajuste posológico em idosos, a menos que a função dos rins esteja prejudicada (verificar item anterior).

Crianças

A segurança e eficácia da enoxaparina sódica em crianças ainda não foram estabelecidas.

Insuficiência hepática

Devido à ausência de estudos clínicos, recomenda-se cautela em pacientes com insuficiência hepática.

Insuficiência renal

Verificar item “4. O que devo saber antes de usar este medicamento?”.

Não é recomendado ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal moderada e leve. Todos os pacientes devem ser observados cuidadosamente quanto a sinais e sintomas de sangramento.

Insuficiência renal grave: é necessário realizar ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 30 mL/min), de acordo com a tabela a seguir, visto que a exposição à enoxaparina sódica é significativamente aumentada nesta população.

Para uso profilático, os seguintes ajustes posológicos são recomendados:

Dose padrão	Insuficiência renal grave
40 mg por via subcutânea, 1 vez ao dia.....	20 mg por via subcutânea, 1 vez ao dia

Estes ajustes posológicos não se aplicam à indicação de hemodiálise.

Clearance de creatinina 30-80 mL/min: embora não seja recomendado o ajuste posológico, é aconselhável que se faça monitorização clínica cuidadosa.

SIGA A ORIENTAÇÃO DO SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Tome a dose esquecida assim que se lembrar. Se for próximo ao horário da próxima dose, espere até a próxima tomada e pule a dose esquecida. Não tome doses extras para suprir a dose esquecida.

EM CASO DE DÚVIDAS, PROCURE ORIENTAÇÃO DO FARMACÊUTICO OU DE SEU MÉDICO, OU CIRURGIÃO-DENTISTA.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

As reações adversas ao medicamento listadas a seguir estão classificadas em termos de frequência, utilizando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$) ou desconhecido (que não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Reações adversas relatadas com Endocris® durante estudo clínico:

- **Reações comuns ($> 1/100$ e $< 1/10$):** hemorragia e contusão no local da injeção.
- **Reações incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$):** dor, reação alérgica, prurido, melena, enzimas hepáticas aumentadas, anemia, insuficiência circulatória, faringite, reação no local da aplicação e hemorragia pós-operatória.

As reações adversas detalhadas abaixo foram observadas com enoxaparina sódica:

- **Reações muito comuns ($> 1/10$):** anemia, hemorragia
- **Reações comuns ($> 1/100$ e $< 1/10$):** edema, edema periférico, equimoses no local de aplicação, hemorragia no local de aplicação, dor no local de aplicação, diarreia, náuseas, hemorragia, hemorragia maior, trombocitopenia, aumento nas provas de função hepática (incluindo aumento das enzimas ALT e AST), confusão, hematúria, febre, eritema e escoriações.
- **Reações incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$):** fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, hemorragia intracraniana, hemorragia retroperitoneal, pneumonia, eczema, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, eritema pruriginoso, eritema vésico-bolhoso, dermatite bolhosa e púrpura.
- **Reações raras ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$):** vasculite cutânea localizada e trombocitopenia imunoalérgica com trombose.
- **Reações com frequência desconhecida:** alopecia, dor de cabeça, reação no local de aplicação – irritação, nódulos, inflamação e secreção, necrose cutânea, hiperpotassemia, anemia hemorrágica, eosinofilia, hematoma, trombocitose, lesão hepática, reação anafilatoide - reação alérgica sistêmica, prurido, urticária, incluindo choque anafilático, reação de hipersensibilidade - prurido, urticária, reações anafiláticas/anafilatóides incluindo choque, osteoporose, paraplegia e hematoma espinhal.

Não hesite em perguntar ao seu médico para aconselhar-se ou relatar qualquer efeito adverso não mencionado nesta bula.

INFORME AO SEU MÉDICO, CIRURGIÃO DENTISTA OU FARMACÊUTICO O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS PELO USO DO MEDICAMENTO. INFORME TAMBÉM A EMPRESA ATRAVÉS DO SEU SERVIÇO DE ATENDIMENTO.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTO?

A superdose acidental pode levar a complicações hemorrágicas. Caso ocorra, a neutralização pode ser obtida pela injeção intravenosa de sulfato de protamina (solução 1%). A dose de protamina deve ser igual à de enoxaparina: 1 mg de protamina administrado para neutralizar o efeito anticoagulante de 1 mg de enoxaparina, se enoxaparina foi administrada nas últimas 8 horas. Uma infusão de 0,5 mg de protamina por 1 mg de enoxaparina deve ser administrada se enoxaparina foi

administrada mais de 8 horas antes da administração de protamina, ou se foi determinado que a segunda dose de protamina é necessária. A segunda infusão de 0,5 mg de sulfato de protamina por 1 mg de enoxaparina deve ser administrada se o TTPA medido de 2 a 4 horas após a primeira infusão permanecer prolongado. A ocorrência de superdose ou intoxicação acidental deve ser prontamente notificada.

Em caso de superdose ou intoxicação acidental você deve notificar para um médico.

EM CASO DE USO DE GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO, PROCURE RAPIDAMENTE SOCORRO MÉDICO E LEVE A EMBALAGEM OU BULA DO MEDICAMENTO, SE POSSÍVEL. LIGUE PARA 0800 722 6001, SE VOCÊ PRECISAR DE MAIS ORIENTAÇÕES.

DIZERES LEGAIS

MS N.º 1.0298.0373

Farm. Resp: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

Fabricado por:

Shenzhen Techdow Pharmaceutical Co. Ltd.

Gaoxinzhongyi Road, Nanshan District, Shenzhen 518057, China

Registrado e Importado por:

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira – SP –Brasil - CEP 13974-970

CNPJ 44.734.671/0001-51

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 04/11/2019.



RM_0373_01

Anexo B

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	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
04/06/2014	0441667/14-8	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP e VPS	Solução injetável Seringa preenchida vidro transparente com 0,2 mL, 0,4 mL, 0,6 mL e 0,8 mL
05/04/2017	0546546/17-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram alterados para adequação de informações técnicas.	VP e VPS	Solução injetável Seringa preenchida vidro transparente com 0,2 mL, 0,4 mL, 0,6 mL e 0,8 mL.
04/12/2019		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/11/2017	2221903/17-0	1922 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	04/11/2019	Versão paciente: 1. Para que este medicamento é indicado? 2. Como este medicamento funciona? 3. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento Versão profissional de saúde: 1. Indicações 2. Resultados de Eficácia 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de Usar	VP e VPS	Solução injetável Seringa preenchida vidro transparente com 0,2 mL, 0,4 mL, 0,6 mL e 0,8 mL.