

Anexo A

ZYLPEN[®]

meropeném

Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

Pó para solução Injetável

500 MG e 1G

ZYLPEN[®]

meropeném

D) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

ZYLPEN[®]
meropeném

APRESENTAÇÕES

ZYLPEN[®]: pó para solução injetável contendo 500 mg ou 1g de meropeném em embalagens com 10 frascos-ampola.

ZYLPEN[®] Sistema Fechado: pó para solução injetável contendo 1 g de meropeném em embalagens com 1 frasco-ampola acompanhado de 1 bolsa plástica flexível contendo 100 mL de solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%, com adaptador sem agulha para o frasco-ampola.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES

COMPOSIÇÃO

ZYLPEN[®]

Cada frasco ampola de **ZYLPEN[®]** de 500 mg contém 570 mg de meropeném (triidratado), equivalente a 500 mg de meropeném anidro.

Cada frasco-ampola de **ZYLPEN[®]** 1 g contém 1140 mg de meropeném (triidratado), equivalente a 1 g de meropeném anidro.

Excipiente: carbonato de sódio.

ZYLPEN[®] SISTEMA FECHADO

Cada frasco-ampola de **ZYLPEN[®]** 1 g contém 1140 mg de meropeném (triidratado), equivalente a 1 g de meropeném anidro.

Excipiente: carbonato de sódio.

Cada bolsa plástica flexível com adaptador sem agulha contém 100 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% em água para injetáveis.

Osmolaridade: 308 mOsm/L

Conteúdo eletrolítico: sódio, 154 mEq/L e cloreto, 154 mEq/L

Não contém conservantes ou outros aditivos.

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

ZYLPEN[®] é indicado para o tratamento das seguintes infecções em adultos e crianças, causadas por uma única ou múltiplas bactérias sensíveis e como tratamento empírico antes da identificação do microrganismo causador:

- Infecções do trato respiratório inferior;
- Infecções urinárias, incluindo infecções complicadas;
- Infecções intra-abdominais;
- Infecções ginecológicas, incluindo infecções pós-parto;
- Infecções de pele e anexos;
- Meningite (inflamação das membranas do cérebro ou da medula espinhal);
- Septicemia (doença sistêmica causada pela propagação de microrganismos e suas toxinas através do sangue);
- Tratamento empírico, incluindo monoterapia inicial para infecções presumidamente bacterianas, em pacientes neutropênicos (com baixo número de neutrófilos no sangue);
- Infecções polimicrobianas (causadas por vários microrganismos): devido ao seu amplo espectro de atividade bactericida contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, aeróbias e anaeróbias, meropeném é eficaz para o tratamento de infecções polimicrobianas;
- Fibrose cística: meropeném intravenoso tem sido utilizado eficazmente em pacientes com fibrose cística e infecções crônicas do trato respiratório inferior, tanto como monoterapia, quanto em associação com outros agentes antibacterianos. O patógeno não tem sido sempre erradicado nestes tratamentos.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O meropeném é um antibiótico carbapenêmico para uso parenteral (administrado por via injetável). O meropeném exerce sua ação bactericida através da interferência com a síntese da parede celular bacteriana. A facilidade com que penetra nas células bacterianas, seu alto nível de estabilidade a maioria das serinas betalactamases e sua notável afinidade pelas múltiplas proteínas ligantes de penicilina (PBPs) explicam a potente atividade bactericida de meropeném contra um amplo espectro de bactérias aeróbicas e anaeróbicas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve utilizar **ZYLPEN[®]** se apresentar alergia ao meropeném ou carbonato de sódio anidro. Antes de iniciar o tratamento com **ZYLPEN[®]**, informe seu médico se você tem reação alérgica a qualquer outro antibiótico, incluindo penicilinas, outros carbapenêmicos ou outros antibióticos beta-lactâmicos.

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

Como acontece com outros antibióticos, pode ocorrer supercrescimento de microrganismos não sensíveis, sendo então necessárias repetidas avaliações de cada paciente.

Raramente, foi relatada a ocorrência de colite (inflamação do intestino) pseudomembranosa, assim como ocorre com praticamente todos os antibióticos. Desse modo, é importante considerar o diagnóstico de colite (inflamação do intestino) pseudomembranosa em pacientes que apresentem diarreia em associação ao uso de **ZYLPEN[®]**. Informe seu médico se você teve diarreia grave decorrente do uso de outros antibióticos.

Uso pediátrico: A eficácia e a tolerabilidade em neonatos com idade inferior a 3 meses não foram estabelecidas. Portanto, **ZYLPEN[®]** não é recomendado para uso abaixo desta faixa etária.

Uso em idosos e pacientes com insuficiência renal: ver item “COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”.

Pacientes com doença hepática: Informe seu médico se você tem problemas no fígado, pois pacientes portadores de alterações hepáticas devem ter a função do fígado monitorada durante o tratamento com **ZYLPEN[®]**.

Pacientes com doença renal: Informe seu médico se você tem problemas nos rins. A dose de **ZYLPEN[®]** pode precisar ser reduzida se os rins não estiverem funcionando adequadamente.

Não se espera que ZYLPEN[®] afete a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas, mas é importante a avaliação do médico, pois foram relatados casos de dores de cabeça, parestesia e convulsões durante do uso do medicamento.

Uso durante a gravidez e lactação: a segurança de ZYLPEN[®] na gravidez humana não foi estabelecida, apesar dos estudos em animais não terem demonstrado efeitos adversos no feto em desenvolvimento. ZYLPEN[®] não deve ser usado na gravidez, a menos que os benefícios potenciais para a mãe justifiquem os riscos potenciais para o feto, a critério médico.

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

Foram relatados casos de excreção de meropeném no leite materno. ZYLPEN[®] não deve ser usado em mulheres que estejam amamentando, a menos que os benefícios potenciais justifiquem o risco potencial para o bebê.

Você deve informar seu médico se estiver amamentando.

Informe seu médico se estiver tomando ácido valpróico, pois o uso concomitante com ZYLPEN[®] pode reduzir os níveis sanguíneos desta medicação.

Informe seu médico se você estiver tomando probenecida. Não se recomenda a coadministração de ZYLPEN[®] e probenecida.

ZYLPEN[®] foi administrado concomitantemente com muitos outros medicamentos sem interações adversas aparentes. Entretanto, não foram conduzidos estudos de interação com fármacos específicos, além do estudo com a probenecida.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

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

ZYLPEN[®] deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30°C). Após reconstituição, as soluções de ZYLPEN[®] não devem ser congeladas.

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.

Características físicas e organolépticas

Pó branco a amarelo claro. A solução reconstituída deve ser límpida de incolor a amarelo claro e livre de partículas visíveis.

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 utiliza-lo.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Armazenamento após a reconstituição

A solução para injeção intravenosa em bolus deve ser preparada dissolvendo o produto ZYLPEN[®] em água para injeção, com concentração final de 50 mg/mL. Após o preparo, a solução para injeção intravenosa em bolus demonstrou estabilidade química e física por 8 horas em temperatura ambiente (15-30°C) ou 48 horas quando armazenada em condições de refrigeração (2-8°C).

A solução para infusão intravenosa deve ser preparada dissolvendo o produto ZYLPEN[®] em Soro glicosado 10%, Soro glicosado 5% e Bicarbonato de Sódio 0,02%, Soro glicosado 2,5% e Cloreto de Sódio 0,45%, Cloreto de Sódio 0,9%, Soro glicosado 5%, Soro glicosado 5% e Cloreto de Sódio 0,2%, Soro glicosado 5% e Cloreto de Sódio 0,18%, Injeção de Ringer lactato ou Injeção de Bicarbonato de Sódio 5% com concentração final de 1 a 20 mg/mL. Após reconstituição, a solução para infusão intravenosa de soro glicosado 10%, Soro glicosado 5% e Bicarbonato de Sódio 0,02%, Soro glicosado 2,5% e Cloreto de Sódio 0,45% demonstrou estabilidade química e física por 2 horas em temperatura ambiente (15°C-25°C) ou 8, 18 e 24 horas respectivamente quando armazenada em condições de refrigeração (2°C-8°C). Após reconstituição, a solução para infusão intravenosa de Soro glicosado 5%, Injeção de Bicarbonato de Sódio 5% e Soro glicosado 5% e Cloreto de Sódio 0,2% demonstrou estabilidade química e física por 3 horas em temperatura ambiente (15°C-25°C) ou 18, 16 e 18 horas respectivamente quando armazenada em condições de refrigeração (2°C-8°C). Após reconstituição, a

solução para infusão intravenosa de Injeção de Ringer lactato demonstrou estabilidade química e física por 8 horas em temperatura ambiente (15°C-25°C) ou 48 horas quando armazenada em condições de refrigeração (2°C-8°C). Após reconstituição, a solução para infusão intravenosa de Cloreto de Sódio 0,9% e Soro glicosado 5% e Cloreto de Sódio 0,18% demonstrou estabilidade química e física por 10 horas em temperatura ambiente (15°C-25°C) ou 48 horas quando armazenada em condições de refrigeração (2°C-8°C).

Após reconstituição, as soluções de ZYLPEN® não devem ser congeladas.

Do ponto de vista microbiológico, a não ser que o modo de abrir, reconstituir e diluir elimine o risco de contaminação microbiológica, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não utilizado imediatamente, o tempo e condições de armazenamento pós-reconstituição são de responsabilidade do usuário.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Adultos

A faixa de dosagem é de 1,5 g a 6,0 g diários, divididos em três administrações.

Dose usual: 500 mg a 1 g, por administração intravenosa a cada 8 horas, dependendo do tipo e da gravidade da infecção, da sensibilidade conhecida ou esperada do(s) patógeno(s) e das condições do paciente.

Exceções:

- 1) Episódios de febre em pacientes neutropênicos – a dose deve ser de 1 g a cada 8 horas.
- 2) Meningite/fibrose cística – a dose deve ser de 2 g a cada 8 horas.

Quando tratar-se de infecções conhecidas ou suspeitas de serem causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, recomenda-se doses de pelo menos 1 g a cada 8 horas para adultos (a dose máxima não deve ultrapassar 6 g por dia, divididos em 3 doses) e doses de pelo menos 20 mg/kg a cada 8 horas para crianças (a dose máxima não deve ultrapassar 120 mg/kg por dia, divididos em 3 doses).

Testes regulares de suscetibilidade são recomendados no tratamento de infecções por *Pseudomonas aeruginosa*.

ZYLPEN® deve ser administrado como injeção intravenosa em bolus por aproximadamente 5 minutos ou por infusão intravenosa de aproximadamente 15 a 30 minutos (ver item Armazenamento após a reconstituição). Há dados limitados sobre segurança disponíveis para apoiar a administração de bolus de 2 g.

Adultos com doença renal: A dose deve ser reduzida em pacientes com clearance (depuração) de creatinina inferior a 51 mL/min, como esquematizado abaixo:

CLEARANCE DE CREATININA (mL/min)	DOSE (baseada na faixa de unidade de dose de 500 mg a 2,0 g a cada 8 horas)	FREQUÊNCIA
26 - 50	1 unidade de dose	a cada 12 horas
10 - 25	1/2 unidade de dose	a cada 12 horas
<10	1/2 unidade de dose	a cada 24 horas

ZYLPEN® é eliminado através da hemodiálise e hemofiltração, caso seja necessário a continuidade do tratamento com ZYLPEN®, recomenda-se que no final do procedimento de hemodiálise o tratamento efetivo seja reinstituído na dosagem adequada baseada no tipo e gravidade da infecção.

Não existe experiência com diálise peritoneal.

Adultos com doença hepática: Não é necessário ajuste de dose.

Idosos: Não é necessário ajuste de dose para idosos com função renal normal ou com valores de clearance de creatinina superiores a 50 mL/min.

Crianças: Para crianças acima de 3 meses de idade e até 12 anos, a dose intravenosa é de 10 a 40 mg/kg a cada 8 horas, dependendo do tipo e da gravidade da infecção, da suscetibilidade conhecida ou esperada do(s) patógeno(s) e das condições do paciente. Em crianças com peso superior a 50 kg, deve ser utilizada a posologia para adultos.

Exceções:

- 1) Episódios de febre em pacientes neutropênicos – a dose deve ser de 20 mg/kg a cada 8 horas.

2) Meningite/fibrose cística – a dose deve ser de 40 mg/kg a cada 8 horas.

ZYLPEN[®] deve ser administrado como injeção intravenosa em bolus por aproximadamente 5 minutos ou por infusão intravenosa de aproximadamente 15 a 30 minutos (ver item Armazenamento após a reconstituição). Há dados limitados sobre segurança disponíveis para apoiar a administração de bolus de 40 mg/kg para crianças.

Não há experiência em crianças com função renal alterada.

Reconstituição e Compatibilidade

Preparo de ZYLPEN[®]:

Para injeção intravenosa em bolus **ZYLPEN[®]** deve ser reconstituído em água estéril para injeção (10 mL para cada 500 mg), conforme tabela abaixo. Essa reconstituição fornece uma solução de concentração final de aproximadamente 50 mg/mL. As soluções reconstituídas são claras ou amarelo-pálidas.

FRASCO	CONTEÚDO DO DILUENTE A SER ADICIONADO
500 mg	10 mL
1 g	20 mL

Para infusão intravenosa, os frascos-ampolas de **ZYLPEN[®]** podem ser diretamente reconstituídos com um fluido de infusão compatível e, posteriormente, a esta diluição pode ser adicionada a outra solução, também compatível, para infusão conforme necessário.

Utilizar preferencialmente soluções de **ZYLPEN[®]** recém-preparadas. Entretanto, as soluções reconstituídas de **ZYLPEN[®]** mantêm potência satisfatória em temperatura de 15°C a 25°C ou sob refrigeração (4°C), de acordo com o item “Armazenamento após a reconstituição”.

Deve-se agitar a solução reconstituída antes do uso.

ZYLPEN[®] não deve ser misturado ou adicionado a soluções que contenham outros fármacos.

As soluções de **ZYLPEN[®]** não devem ser congeladas.

Preparo de ZYLPEN[®] Sistema Fechado:

ZYLPEN[®] Sistema Fechado deve ser diluído na solução de cloreto de sódio 0,9% contida na bolsa flexível somente para aplicação por infusão intravenosa, conforme descrito a seguir:

Montagem do Sistema Fechado

Para abrir: inicialmente, retirar a bolsa flexível, contendo a solução fisiológica, de seu envelope plástico. Pode ser observada alguma opacidade do plástico devido à absorção de umidade durante o processo de esterilização. Isto é normal e não afeta a qualidade ou segurança da solução. A opacidade irá diminuir gradualmente. Verificar se há vazamentos mínimos, comprimindo a bolsa com firmeza. Se for observado vazamento de solução, descartar a bolsa, pois a sua esterilidade pode estar comprometida;

Nota: Após a abertura do envelope plástico protetor da bolsa, a solução deverá ser utilizada em 15 dias.

Montagem:

1. Remova o lacre do frasco-ampola de **ZYLPEN[®]** que contém o pó para solução injetável. Desinfete a tampa;
2. Retire a tampa cônica amarela do conector AR PLUS da bolsa flexível, com movimentos circulares para cima ou pressionando-a para trás com o polegar;
3. Conecte o frasco-ampola de **ZYLPEN[®]** perpendicularmente ao conector da bolsa. Certifique-se de que o frasco-ampola esteja completa e firmemente conectado à bolsa.

Reconstituição do pó para solução injetável:

4. Antes de quebrar o lacre, pressione a bolsa e certifique-se de que não há vazão de líquido para o frasco-ampola. Utilize somente se o frasco estiver seco. Quebre o lacre do conector AR PLUS, segurando a base do tubo e dobrando o conector ao meio.
5. Segure a bolsa com o frasco-ampola para baixo. Pressione a bolsa, para transferir a solução fisiológica para o frasco-ampola, até que ele esteja com 50% da sua capacidade preenchida com a solução. Agite para reconstituir a droga na solução.
6. Inverta a posição da bolsa. Aperte a bolsa para forçar a entrada do ar para dentro do frasco-ampola.

Libere para drenar a solução reconstituída do frasco-ampola. Repita as etapas 5 e 6 até que toda a solução do frasco-ampola tenha sido transferida para a bolsa plástica flexível. Assegure-se de que o pó foi completamente dissolvido. **NÃO REMOVA O FRASCO-AMPOLA.** A solução resultante de **ZYLPEN®** Sistema Fechado 1 g contida na bolsa terá a seguinte concentração:

ZYLPEN®	Bolsa	Concentração da solução
1 g	100 mL	10 mg/mL

Preparo para administração

1. Suspender a bolsa pela alça de sustentação.
 2. Remover o protetor plástico do tubo de saída da solução no fundo da bolsa.
 3. Conectar o equipo de infusão de solução.
 4. Administrar o produto por um período de aproximadamente 30 minutos
- Após a reconstituição com a solução de cloreto de sódio 0,9% contida na bolsa flexível, **ZYLPEN®** Sistema Fechado é estável conforme tabela de “Estabilidade de **ZYLPEN®** Reconstituído” a seguir.

DILUENTE	PERÍODO DE ESTABILIDADE (horas)	
	(15°C a 25°C)	(2°C a 8°C)
Água para injeção	8	48
Infusões (1-20 mg/mL) preparadas com:		
Soro glicosado 10%	2	8
Soro glicosado 5% e Bicarbonato de Sódio 0,02%	2	18
Soro glicosado 2,5% e Cloreto de Sódio 0,45%	2	24
Soro glicosado 5%	3	18
Cloreto de Sódio 0,9%	10	48
Soro glicosado 5% e Cloreto de Sódio 0,2%	3	18
Soro glicosado 5% e Cloreto de Sódio 0,18%	10	48
Injeção de Ringer lactato	8	48
Injeção de Bicarbonato de Sódio 5%	3	16

NOTA: Os medicamentos de uso parenteral devem ser inspecionados visualmente, antes da administração, não devendo ser utilizados se houver presença de partículas estranhas.

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

O esquema de doses será estabelecido por seu médico, que irá monitorar a administração adequada nos períodos determinados.

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

Durante o tratamento com **ZYLPEN®** podem ocorrer as seguintes reações adversas:

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam esse medicamento): trombocitemia (aumento do número de plaquetas no sangue), cefaleia (dor de cabeça), náusea, vômito, diarreia, aumento das enzimas hepáticas (transaminases séricas, fosfatase alcalina, desidrogenase láctica e aumento da gamaglutamiltransferase), exantema (manchas ou pápulas na pele), prurido (coceira), inflamação e dor no local da aplicação.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam esse medicamento): candidíase oral (infecções por fungos na boca) e vaginal (infecções por fungos na vagina), eosinofilia (aumento do número de eosinófilos no sangue), trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas no sangue), leucopenia (diminuição dos glóbulos brancos do sangue), neutropenia (diminuição do número de neutrófilos no sangue), parestesia (sensação de dormência), aumento da bilirrubina sanguínea, urticária (coceira na pele com vermelhidão) e tromboflebitis (inflamação venosa com formação de trombo).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam esse medicamento): convulsões e agranulocitose (ausência ou número insuficiente de glóbulos brancos/granulócitos no sangue).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam esse medicamento): anemia hemolítica, angioedema (inchaço da pele, mucosas, vísceras e cérebro), manifestações de anafilaxia (reações alérgicas intensas), colite pseudomembranosa (inflamação no intestino), eritema multiforme (vermelhidão inflamatória da pele), Síndrome de Stevens-Johnson (reação alérgica com formação de erupções cutâneas nas mucosas) e necrólise epidérmica tóxica (degeneração da pele).

Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos [Síndrome DRESS – erupção cutânea grave (lesões

de pele), febre, linfadenopatia (aumento dos gânglios, anormalidades hematológicas (do sangue) e envolvimento multivisceral (diversos órgãos)].

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

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

É improvável que ocorra a superdosagem intencional, embora a superdosagem possa ocorrer particularmente em pacientes com alteração renal. Experiências limitadas na pós-comercialização indicam que se ocorrer um efeito adverso decorrente de superdosagem, este não será diferente dos descritos no item 8 - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? e será geralmente de gravidade leve e solucionado com a suspensão do tratamento ou redução da dose.

O tratamento sintomático deve ser considerado.

Em indivíduos com função normal dos rins ocorrerá rápida eliminação renal.

Hemodiálise, se necessário, removerá **ZYLPEN[®]** e seu metabólito.

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.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.3764.0084

Farm. Resp.: Dra. Viviane L. Santiago Ferreira - CRF-ES - 5139

Fabricado por: Mylan Laboratórios Ltda.

Estrada Dr. Lourival Martins Beda, 1118.

Donana, Campos dos Goytacazes - RJ

Registrado por: Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

Av. Acesso Rodoviário, Módulo 01, Quadra 09, TIMS - Serra - ES

CNPJ: 02.433.631/0001-20 - **Indústria Brasileira**

Bolsa plástica flexível contendo 100 mL de solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% sistema fechado ARPLUS.

MS: 1.0311.0011 - USO RESTRITO A HOSPITAIS.

Farm. Resp.: Viviane Desideri – CRF-GO n° 2362.

Fabricado por: Halex Istar Indústria Farmacêutica Ltda

BR 153 Km 3 Chácara Retiro, Goiânia, GO.

CNPJ: 01.571.702/0001-98

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS



Anexo B

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data da aprovação da petição	Itens alterados
839295/13-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC60/12	04/10/2013	04/10/2013	Alterações do texto de bula adequando a RDC 47/2009.
0850474/13-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC60/12	09/10/2013	09/10/2013	Inclusão Anexo A e B.
0345275/14-1	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/05/2014	06/05/2014	Item alterado: Apresentações
1054766/14-5	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/11/2014	24/11/2014	5. Onde, Como E Por Quanto Tempo Posso Guardar Este Medicamento? 6. Como Devo Usar Este Medicamento?
0416131/15-9	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/05/2015	12/05/2015	I – Identificação do Medicamento – COMPOSIÇÃO 6. Como Devo Usar Este Medicamento?
Será gerado após o peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			I – Identificação do Medicamento 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? III) DIZERES LEGAIS