

TEVAOXALI[®]
(oxaliplatina)

Teva Farmacêutica Ltda.
Solução injetável
5 mg/mL



TEVAOXALI®
oxaliplatina
5mg/mL

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Solução injetável 5 mg/mL.

TEVAOXALI® (oxaliplatina) é apresentado em embalagem contendo 1 frasco-ampola de 10 mL (50 mg), 20 mL (100 mg) ou 40 mL (200 mg).

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável de TEVAOXALI® (oxaliplatina) contém:

oxaliplatina 5,0 mg

Excipientes: lactose monoidratada, água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tratamento do câncer colorretal metastático em associação às fluoropirimidinas. TEVAOXALI® (oxaliplatina) em combinação com 5-FU/FA e bevacizumabe é indicado para tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático. TEVAOXALI® está indicado em combinação com fluorouracil e ácido folínico (leucovorin) (5-FU/FA) para o tratamento adjuvante de câncer colorretal em pacientes que sofreram ressecção completa do tumor primário, reduzindo o risco de recidiva tumoral.

Não fica indicado para os pacientes em estágio II sem características de alto risco.

TEVAOXALI® em combinação com epirrubicina e 5-fluorouracil, ou em combinação com epirrubicina e capecitabina, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer gástrico ou câncer da junção gastroesofágica, localmente avançado (inoperável) ou metastático, não tratado previamente.

TEVAOXALI® em combinação com leucovorin, irinotecano e 5-fluorouracil é indicado para tratamento de primeira linha de tratamento de pacientes com adenocarcinoma de pâncreas metastático.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em pacientes com câncer colorretal metastático, a eficácia de oxaliplatina (85 mg/m² repetida a cada duas semanas) em associação com 5-fluorouracil/ácido folínico foi reportada em três estudos clínicos:

- no tratamento de primeira linha, os 2 braços comparativos do estudo de fase III EFC2962 randomizou 420 pacientes para receber 5-FU/FA isolado (LV5FU2, N=210) ou para receber a associação de oxaliplatina com 5-FU/FA (FOLFOX4, N=210);

- em pacientes pré-tratados, no estudo de fase III EFC4584, comparativo, de 3 braços, randomizou 821 pacientes refratários ao tratamento com irinotecano (CPT-11) + combinação de 5-FU/FA, para receber 5-FU/FA isolado (LV5FU2, N=275), oxaliplatina como agente único (N=275) ou associação de oxaliplatina com 5-FU/FA (FOLFOX4, N=271);

- por último, no estudo EFC2964, não-controlado, de fase II, incluiu pacientes refratários a 5-FU/FA isolado, que foram tratados com a associação de oxaliplatina e 5-FU/FA (FOLFOX4, N=57).

Os dois estudos clínicos randomizados, EFC2962, no tratamento de primeira linha e EFC4584, em pacientes pré-tratados, demonstraram uma taxa de resposta e um aumento na sobrevida livre de progressão (PFS)/tempo para progressão (TTP) significativamente mais elevadas quando comparado com o tratamento com 5-FU/FA isolado.

Taxa de resposta com FOLFOX4 versus LV5U2

Taxa de resposta, % (IC 95%) Revisão radiológica independente Análise ITT	LV5FU2	FOLFOX4	oxaliplatina isolada
Tratamento de primeira linha EFC2962 Avaliação de resposta a cada 8 semanas	22 (16-27)	49 (42-46)	NA*
p= 0,0001			
Pacientes pré-tratados EFC4584 (refratário a CPT-11 + 5-FU/FA) Avaliação de resposta a cada 6 semanas	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
p < 0,0001			
Pacientes pré-tratados EFC2964 (refratário a 5-FU/FA) Avaliação de resposta a cada 12 semanas	NA*	23 (13-36)	NA*

*NA: não aplicável

Mediana de sobrevida livre de progressão (PFS) / Mediana do tempo para progressão (TTP) com FOLFOX4 versus LV5U2

Mediana PFS/TTP, meses (IC 95%) Revisão radiológica independente Análise ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatina isolada
Tratamento de primeira linha EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA*
Log-rank valor de p = 0,0003			
Pacientes pré-tratados EFC4584 (TTP) (refratário a CPT-11 + 5-FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
Log-rank valor de p < 0,0001			
Pacientes pré-tratados EFC2964 (refratário a 5-FU/FA)	NA*	5,1 (3,1-5,7)	NA*

*NA: não aplicável

Mediana de sobrevida global (OS) com FOLFOX4 versus LV5U2

Mediana de sobrevida global, meses (IC 95%) Análise ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatina em monoterapia
Tratamento de primeira linha EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA*
Log-rank valor de p= 0,12			
Pacientes pré-tratados EFC4584 (refratário a CPT-11 + 5-FU/FA)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
Log-rank valor de p= 0,09			
Pacientes pré-tratados EFC2964 (refratário a 5-FU/FA)	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*

*NA: não aplicável

Em pacientes pré-tratados (EFC4584), que foram sintomáticos no estado basal, uma proporção mais elevada daqueles pacientes tratados com oxaliplatina e 5-FU/FA apresentaram uma melhora significativa destes sintomas relacionados à doença comparados com aqueles tratados com 5-FU/FA isolado (27,7% vs 14,6% p=0,0033).

Em pacientes não pré-tratados (EFC2962), não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento para qualquer dimensão de qualidade de vida.

Entretanto, os números de qualidade de vida foram geralmente melhores no braço controle quanto à avaliação do status de saúde e dor global e piores no braço da oxaliplatina com relação à náusea/vômito.

No cenário adjuvante, o estudo MOSAIC comparativo, de fase III (EFC3313), randomizou 2246 pacientes (899 estágio II/Duke's B2 e 1347 estágio III/ Duke's C) após ressecção completa do tumor primário do câncer de cólon para receber tanto 5-FU/FA isolado (LV5FU2, N=1123) (B2/C = 448/675) quanto a associação de oxaliplatina com 5-FU/FA (FOLFOX4, N=1123 (B2/C) = 451/672).

EFC3313: Sobrevida livre de doença em até 3 anos (análise ITT)* na população global

Braço de Tratamento	LV5FU2	FOLFOX4
---------------------	--------	---------

Porcentagem de sobrevida livre de doença de até 3 anos IC 95%	73,3 (70,6 – 75,9)	78,7 (76,2 – 81,1)
Risco relativo (IC 95%)	0,76 (0,64-0,89)	
Teste de log rank estratificado	p = 0,0008	

* Mediana de acompanhamento de 44,2 meses (todos os pacientes foram acompanhados por pelo menos 3 anos).

O estudo demonstrou uma vantagem significativa global na sobrevida livre de doença em 3 anos para a associação de oxaliplatina com 5-FU/FA (FOLFOX4) sobre 5-FU/FA isolado (LV5FU2).

EFC3313: Sobrevida livre de doença de até 3 anos (análise ITT)* de acordo com o estágio da doença

Estágio do paciente	Estágio II (Duke's B2)		Estágio III (Duke's C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Braço de tratamento				
Porcentagem de sobrevida livre de doença de até 3 anos (IC 95%)	84,3 (80,9 – 87,7)	87,4 (84,3 – 90,5)	65,8 (62,2 – 69,5)	72,8 (69,4 – 76,2)
Risco relativo (IC 95%)	0,79 (0,57 – 1,09)		0,75 (0,62 – 0,90)	
Teste de log rank estratificado	p = 0,151		p = 0,002	

* Mediana de acompanhamento de 44,2 meses (todos os pacientes foram acompanhados por pelo menos 3 anos).

Sobrevida global (análise ITT):

No momento da análise de sobrevida livre de doença de até 3 anos, a qual foi o endpoint primário do estudo MOSAIC, 85,1% dos pacientes ainda estavam vivos no braço FOLFOX4 versus 83,8% no braço LV5FU2. Isto explica uma redução global no risco de mortalidade de 10% a favor de FOLFOX4 não alcançando significância estatística (hazard ratio = 0,90).

Os valores foram de 92,2% versus 92,4% na sub-população com estágio II (Duke's B2) (hazard ratio = 1,01) e de 80,4% versus 78,1% na sub-população com estágio III (Duke's C) (hazard ratio = 0,87) para FOLFOX4 e LV5FU2, respectivamente.

Estudos europeus comparando tanto 5-FU/LV como oxaliplatina como agente único, mostraram que a combinação de oxaliplatina com 5-FU/LV apresentaram uma taxa de resposta tumoral significativamente melhorada, maior estabilização da doença, tempo mais longo para progressão do tumor e melhoria nos sintomas relacionados ao tumor.

NCI / Estudo N9741: Comparado ao regime IFL (irinotecano/5FU/FA), o regime de FOLFOX (oxaliplatina/5FU/FA) resultou em taxa de resposta tumoral significativamente aumentada, aumento do tempo para progressão do tumor, e acima de tudo, uma melhora na sobrevida global com um perfil de toxicidade mais favorável.

Câncer colorretal metastático (oxaliplatina/5-FU/FA/bevacizumabe):

A eficácia da oxaliplatina combinada com 5-FU/FA (FOLFOX) e bevacizumabe foi avaliada em 2 estudos clínicos, como quimioterapia de primeira linha (estudo TREE) e quimioterapia de segunda linha (estudo ECOG), em pacientes com câncer colorretal metastático.

O estudo TREE, um estudo randomizado, não comparativo de fase III, avaliou a combinação de FOLFOX/bevacizumabe (utilizando a dose padrão de bevacizumabe de 5 mg/kg de peso corpóreo, a cada duas semanas) (71 pacientes) e o regime FOLFOX isolado (49 pacientes). Na população de pacientes as-treated (pacientes que receberam o tratamento alocado na randomização), a taxa de resposta objetiva foi 52,1% e 40,8%, respectivamente, o tempo para progressão mediano (TTP, definido como sobrevida livre de progressão, PFS) foi 9,9 meses e 8,7 meses, respectivamente e a sobrevida global mediana (OS) foi 26,0 e 19,2 meses, respectivamente.

Os resultados do estudo NO16966 foram avaliados após seguimento mediano de 27,6 meses. A análise principal consistiu na comparação dos grupos tratados com bevacizumabe (N = 699), em relação aos grupos tratados com placebo (N = 701). Os resultados mostraram que o endpoint primário do estudo foi alcançado. Houve aumento estatisticamente significativo de 20,5% de sobrevida livre de progressão, quando a quimioterapia baseada em oxaliplatina foi combinada ao bevacizumabe (hazard ratio = 0,83; intervalo de confiança de 97,5% = 0,72 a 0,95; p=0,0023). A duração mediana da sobrevida livre de progressão aumentou de 8,0 meses quando a quimioterapia baseada em oxaliplatina foi combinada ao placebo, para 9,4 meses quando esse regime terapêutico foi combinado ao bevacizumabe.

O estudo ECOG 3200, um estudo randomizado, comparativo, de fase III, demonstrou na população de pacientes randomizados uma melhora significativa na taxa de resposta objetiva (22,2% vs 8,6%), sobrevida livre de progressão mediana (PFS, 7,5 vs 4,5 meses), sobrevida global mediana (OS, 13,0 vs 10,8 meses), com a combinação de FOLFOX/bevacizumabe (bevacizumabe na dose de 10 mg/kg de peso corpóreo, a cada duas semanas) (293 pacientes) comparado com o regime FOLFOX (292 pacientes).

Câncer gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado ou metastático (oxaliplatina/epirrubicina/5-FU ou oxaliplatina/epirrubicina/capecitabina):

Dados de um estudo Fase 3, multicêntrico, randomizado, comparando capecitabina a 5-FU e oxaliplatina à cisplatina em pacientes com câncer gastroesofágico localmente avançado ou metastático previamente não-tratado suportam o uso de oxaliplatina para o tratamento de primeira linha de câncer gastroesofágico avançado (REAL-2). Neste estudo, 1002 pacientes foram randomizados em um desenho fatorial 2 x 2 para um dos 4 braços seguintes:

Regimes de tratamento no estudo REAL-2

Tratamento	Dose inicial	Esquema de administração
epirrubicina (E) cisplatina (C) 5-fluorouracil (F)	50 mg/m ² bolus IV 60 mg/m ² 2 horas de infusão IV 200 mg/m ² infusão contínua através de uma linha central	Dia 1, a cada 3 semanas Dia 1, a cada 3 semanas Diariamente
epirrubicina (E) cisplatina (C) capecitabina (X)	50 mg/m ² bolus IV 60 mg/m ² 2 horas de infusão IV 625 mg/m ² via oral duas vezes ao dia	Dia 1, a cada 3 semanas Dia 1, a cada 3 semanas Duas vezes ao dia
epirrubicina (E) oxaliplatina (O) 5-fluorouracil (F)	50 mg/m ² bolus IV 130 mg/m ² 2 horas de infusão IV 200 mg/m ² infusão contínua através de uma linha central	Dia 1, a cada 3 semanas Dia 1, a cada 3 semanas Diariamente
epirrubicina (E) oxaliplatina (O) capecitabina (X)	50 mg/m ² bolus IV 130 mg/m ² 2 horas de infusão IV 625 mg/m ² via oral duas vezes ao dia	Dia 1, a cada 3 semanas Dia 1, a cada 3 semanas Duas vezes ao dia

A análise primária de eficácia na população per-protocol demonstrou não-inferioridade na sobrevida global para os regimes baseados em capecitabina versus 5-FU (hazard ratio: 0,86; IC 95%: 0,80-0,99) e para os regimes baseados em oxaliplatina versus cisplatina (hazard ratio: 0,92; IC 95%: 0,80-1,10). A sobrevida global mediana foi de 10,9 meses nos regimes baseados em capecitabina e 9,6 meses em regimes baseados em 5-FU. A sobrevida global mediana foi de 10,0 meses em regimes baseados em cisplatina e 10,4 meses em regimes baseados em oxaliplatina. Sobrevidas mediana e de um ano foram maiores para o grupo EOX (epirrubicina, oxaliplatina e capecitabina) (46,8% e 11,2 meses; hazard ratio: 0,80; IC 95%: 0,66-0,97) em comparação ao grupo ECF (37,7% e 9,9 meses; p=0,02).

As taxas de resposta foram 47,9% para EOX, 42,4% para EOF (epirrubicina, oxaliplatina e 5-FU), 46,4% para ECX (epirrubicina, cisplatina e capecitabina), e 40,7% para ECF (sem diferença significativa entre os quatro braços de tratamento).

Quando comparada com cisplatina, oxaliplatina foi associada com significativamente menos ocorrências de neutropenia e alopecia Grau 3/4, porém com significativamente mais ocorrências de diarreia e neuropatia periférica Grau 3/4. Houve um pequeno aumento de ocorrência de estomatite no grupo EOF e letargia aumentada no grupo EOX, em comparação ao grupo ECF. Houve uma tendência para níveis menos elevados de creatinina durante o tratamento nos grupos tratados com oxaliplatina, em comparação aos grupos tratados com cisplatina (p=0,003). A taxa global de eventos tromboembólicos foi de 11,4% (IC 95%: 9,4-13,4) e a taxa foi significativamente mais baixa nos grupos tratados com oxaliplatina do que nos grupos cisplatina (7,6% versus 15,1%, p<0,001). Em 60 dias, as taxas de morte por qualquer causa não diferiram significativamente entre os quatro grupos de estudo.

Os regimes baseados em oxaliplatina foram, em geral, bem-tolerados, com menor incidência de neutropenia, alopecia e nefrotoxicidade severas, porém com maior incidência de neuropatia periférica e diarreia severas.

Regime de tratamento com FOLFIRINOX (oxaliplatina, leucovorin, irinotecano e 5-fluorouracil)

Em pacientes com adenocarcinoma metastático de pâncreas sem tratamento quimioterápico prévio, a oxaliplatina foi avaliada no estudo PRODIGE 4/ACCORD 11 (N=342). A população com intenção de tratamento (intention-to-treat) incluiu 171 pacientes em cada grupo e a população de segurança (todos os pacientes que receberam tratamento) incluiu 167 pacientes no grupo FOLFIRINOX e 169 pacientes no grupo gencitabina.

Pacientes foram randomizados centralmente numa proporção 1:1 com estratificação pelo site, performance status (0 vs. 1) e localização do tumor primário (cabeça vs. corpo ou cauda) para receber **FOLFIRINOX (oxaliplatina 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m², irinotecano 180 mg/m², 5-fluorouracil 400 mg/m² em bolus seguido de 2.400 mg/m² em infusão contínua por 46 horas, a cada 14 dias)** ou gencitabina (1.000 mg/m² em 30 minutos por infusão intravenosa, semanalmente, durante 7 semanas seguida de 1 semana de descanso e depois, semanalmente por 3 semanas subsequentes em ciclos de 4 semanas). Cada ciclo foi definido como sendo um período de 2 semanas, para ambos os regimes. Seis meses de quimioterapia foram recomendados para pacientes que tivessem resposta.

A mediana de ciclos de tratamento administrados foi 10 (variando de 1 a 47) no braço FOLFIRINOX e 6 (variando de 1 a 26) no braço gencitabina (p < 0,001). A mediana de duração do acompanhamento dos pacientes foi de 26,6 meses (IC 95%: 20,5 a 44,9). A mediana de intensidade de dose relativa de fluorouracil, irinotecano, oxaliplatina e gencitabina foi de 82%, 81%, 78% e 100% respectivamente. Mais pacientes no grupo gencitabina apresentaram progressão de doença antes de completar 12 ciclos (6 meses) de tratamento (79,9% vs. 54,6% no grupo FOLFIRINOX, p < 0,001).

A mediana de sobrevida global foi significativamente maior entre os pacientes tratados com FOLFIRINOX (11,1 meses vs. 6,8 meses, RR = 0,57, IC 95%: 0,45 a 0,73; p < 0,001). As taxas de sobrevida global aos 6, 12 e 18 meses foram todas superiores para os pacientes

tratados com FOLFIRINOX (76%, 48% e 18,6% respectivamente), comparados com 58%, 21% e 6%, respectivamente, para aqueles tratados com gencitabina.

A sobrevida livre de progressão foi superior entre os pacientes recebendo o regime com múltiplas drogas (6,4 meses vs. 3,3 meses, RR = 0,47, IC 95%: 0,37 a 0,59; $p < 0,001$). A taxa de resposta objetiva foi 31,6% no grupo FOLFIRINOX versus 9,4% no grupo gencitabina ($p < 0,001$). O efeito benéfico do FOLFIRINOX foi semelhante em todos os subgrupos de pacientes. Estes dados estão resumidos na tabela 2.

Tabela 2. Eficácia de FOLFIRINOX versus Gencitabina

	FOLFIRINOX (N=171)	Gencitabina (N=171)	Razão de risco (RR)	Valor de p
Pacientes	171	171	-	-
Resposta completa (RC)	1 (0,6%)	0 (0%)	-	-
Resposta parcial (RP)	53 (31%)	16 (9,4%)	-	< 0,001
Taxa de resposta objetiva (RC + RP)	54 (31,6%)	16 (9,4%)	-	-
IC 95%	24,7-39,1	5,4-14,7		
Doença estável (DE)	66 (38,6%)	71 (41,5%)	-	-
Controle de doença (RP + DE)	120 (70,2%)	87 (50,9%)	-	< 0,001
IC 95%	62,7-76,9	43,1-58,6		
Mediana de sobrevida global (meses)	11,1	6,8	0,57	< 0,001
IC 95%	9,0-13,1	5,5-7,6	0,45-0,73	
Sobrevida em 1 ano	48,4%	20,6%	-	-
Sobrevida em 18 meses	18,6%	6%	-	-
Sobrevida livre de progressão (meses)	6,4	3,3	0,47	< 0,001
IC 95%	5,5-7,2	2,2-3,6	0,37-0,59	

Eventos Adversos

Os pacientes que receberam FOLFIRINOX apresentaram taxas significativamente maiores de neutropenia graus 3 e 4 (45,7% vs. 21%), neutropenia febril (5,4% vs. 1,2%), trombocitopenia (9,1% vs. 3,6%), diarreia (12,7% vs. 1,8%) e neuropatia sensorial (9% vs. 0%). Não foi observada colangite em qualquer dos grupos. Filgrastina foi administrada em 42,5% dos pacientes que receberam FOLFIRINOX e em 5,3% dos pacientes que receberam gencitabina.

Qualidade de vida

A despeito da elevada incidência de eventos adversos associada ao regime FOLFIRINOX, observou-se um aumento significativo no tempo até a deterioração definitiva da qualidade de vida no grupo FOLFIRINOX quando comparado ao grupo com gencitabina.

Em 6 meses, 31% dos pacientes no grupo FOLFIRINOX apresentaram queda definitiva de seus scores nas escalas de Status de Saúde Global e Status de Qualidade de Vida comparados aos 66% no grupo Gemcitabina (RR = 0,47, IC: 95%: 0,30 – 0,70; $p = 0,001$). No grupo FOLFIRINOX, o tempo até a deterioração definitiva foi maior em todos os itens do questionário EORTC QLQ-C30, exceto o tempo de queda definitiva de seus scores, associados a insônia, diarreia e dificuldades financeiras causadas pela condição física ou médica do tratamento, ao qual não há diferenças significativas entre os regimes de tratamento.

Referências Bibliográficas

Giacchetti S. et al.. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol*, Jan 2000, 18 (1), 136-147;

De Gramont A. et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, Aug 2000, 18 (16), 2938-2947. (EFC2962);

André T et al. Multicenter Phase II Study of Bimonthly High-Dose Leucovorin, Fluorouracil Infusion, and Oxaliplatin for Metastatic Colorectal Cancer Resistant to the Same Leucovorin and Fluorouracil Regimen. *J. Clin. Oncol.*, 17:3560-3568, 1999. (EFC2964);

Goldberg et al. N9741: FOLFOX4 oxaliplatin (Oxal)/ 5-fluorouracil (5-FU)/ leucovorin (LV) or reduced dose R-IFL (CPT – 11 + 5-FU/LV) in advanced colorectal cancer (CRC): Final efficacy data from an intergroup study. Annual Meeting Proceedings American Society of Clinical Oncology, June 5-8, 2004, 275;

Andre, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3; 350(23): 2343-51;



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	Ítems de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		Texto de Bula – RDC 60/12						VPS - BU_10	X 20 mL X 40 mL
13/04/2021	1411054/21-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VP - BU_11 VPS - BU_11	5 mg X 10 mL, X 20 mL X 40 mL
16/09/2022	4702502/22-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP - BU_12 VPS - BU_12	5 mg X 10 mL, X 20 mL X 40 mL
21/02/2024	Versão atual	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS	VP - BU_13 VPS - BU_13	5 mg X 10 mL, X 20 mL X 40 mL