Tractocile®

Laboratórios Ferring Ltda.
Solução Injetável
Solução concentrada para infusão
7,5 mg/mL

acetato de atosibana

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Tractocile®
acetato de atosibana

APRESENTAÇÕES
- Solução injetável de 7,5 mg/mL de atosibana disponível em frascos contendo 0,9 mL (cada frasco contém 6,75 mg de atosibana);
- Solução concentrada para infusão de 7,5 mg/mL de atosibana disponível em frascos contendo 5,0mL de solução (cada frasco contém 37,5 mg de atosibana).

VIA INTRAVENOSA
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada mL de Tractocile® Solução injetável e Solução concentrada para infusão contém:
acetato de atosibana …….. 7,5 mg
Excipientes: manitol, ácido clorídrico e água para injetáveis.

Tractocile® Solução Concentrada para Infusão, após diluído conforme descrito nesta bula, possui a concentração de 0,75 mg/mL de atosibana.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tractocile® (acetato de atosibana) é destinado para retardar o trabalho de parto prematuro[1] iminente em mulheres grávidas com:
- contrações uterinas regulares com pelo menos 30 segundos de duração, a uma frequência maior ou igual a 4 em 30 minutos;
- uma dilatação cervical de 1 a 3 cm (0 a 3 para nulíparas) e esvaecimento cervical maior ou igual a 50%;
- idade maior ou igual a 18 anos;
- uma idade gestacional entre 24 e 33 semanas completas; e
- frequência cardíaca fetal normal.

[1]CID: Trabalho de parto pré-termo – O600

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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

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

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

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

Um estudo prospectivo, aberto, randomizado, comparou a eficácia e a segurança de atosibana com as terapias convencionais com beta-agonistas, bloqueadores de canais de cálcio, sulfato de magnésio ou outro agente tocolítico, isolados ou em combinação, e/ou repouso no leito, em mulheres com 24 a 34 semanas de gestação em trabalho de parto prematuro. Um total de 295 gestantes recebeu atosibana e 290 cuidados convencionais. Os resultados mostraram que em um número significantemente maior de pacientes que receberam atosibana o parto não ocorreu no período de 48 horas, sem nenhum tocolítico alternativo, em relação ao

grupo convencional (77,6% *vs* 56,6%; *P*<0,001). Mais mulheres no grupo atosibana não necessitaram tocolíticos alternativos (85,1% *vs* 62,8%; *P*<0,001). A segurança materna e fetal foi significantemente superior com atosibana, e a segurança neonatal foi comparável entre os grupos de tratamento. Atosibana foi associada com menos eventos adversos em relação aos demais tocolíticos.[2]

Um metanálise de 9 estudos clínicos determinou o custo-eficácia de atosibana em comparação com os betamiméticos no tratamento do parto prematuro. Atosibana e betamiméticos apresentaram eficácias clínicas similares no retardo do trabalho de parto prematuro por pelo menos 48 h (*P*=0,910), mas o uso de atosibana foi associado com um número significantemente menor de eventos adversos (*P*<0,008). Os resultados da análise mostraram que a atosibana apresentou uma melhor relação custo-eficácia do que ritodrina ou isoxuprina.[3]

Referências bibliográficas

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas
Tractocile® contém atosibana, um peptídeo sintético, que é um antagonista competitivo do receptor da ocitocina humana.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Tractocile® não foi utilizado em pacientes com inserção placentária anormal.

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

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

No caso de retardo do crescimento intrauterino, a decisão de continuar ou reiniciar a administração de Tractocile® dependerá da avaliação da maturidade fetal que deverá ser realizada pelo médico.

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

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

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

Advertências e precauções para populações especiais
Tractocile® não é indicado a pacientes idosos.

Tractocile® não é indicado a pacientes pediátricos.

Não há experiência de tratamento com Tractocile® em pacientes com insuficiência hepática ou renal.

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

Gravidez e lactação
Tractocile® deve ser apenas utilizado quando o trabalho de parto prematuro for diagnosticado entre 24 e 33 semanas completas de gestação.

Em estudos clínicos com Tractocile® nenhum efeito foi observado na lactação. Verificou-se que pequenas quantidades de atosibana passaram do plasma para o leite materno de mulheres lactantes.
Os estudos de embriotoxicidade não demonstraram efeitos tóxicos da atosibana. Não foram realizados estudos na fase de pré-implantação ou de desenvolvimento embrionário.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Estudos de interação foram realizados em voluntárias sadias com betametasona e labetalol. Nenhuma interação clínica relevante foi observada entre a atosibana e a betametasona. Quando a atosibana e o labetalol foram coadministrados, o Cmáx do labetalol diminuiu para 36% e o Tmáx aumentou para 45 minutos. No entanto, a extensão da biodisponibilidade do labetalol referente a

ASC (área sob a curva) não foi alterada. A interação observada não possui relevância clínica. O labetalol não possui efeito na farmacocinética da atosibana.

Nenhum estudo de interação foi realizado com antibióticos, alcaloides de ergot e agentes anti-hipertensivos além do labetalol.

Na ausência de estudo de incompatibilidade, este medicamento não deve ser misturado a outros medicamentos.

Interações com alimentos e álcool
Não há dados sobre a interação de Tractocile® com alimentos e álcool.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Tractocile® deve ser armazenado em temperatura refrigerada (entre 2ºC e 8ºC), e protegido da luz, no recipiente original. Nestas condições Tractocile® permanece viável para uso por 24 meses a partir da sua data de fabricação.

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

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Solução injetável
Uma vez aberto o frasco, o produto deve ser utilizado imediatamente.

Aspecto físico
Solução incolor, clara e livre de partículas visíveis.

Características organolépticas
Vide aspecto físico.

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

Aspecto físico
Solução incolor, clara e livre de partículas visíveis.

Características organolépticas
Vide aspecto físico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tractocile® deve ser utilizado por via intravenosa.

Preparo da solução injetável (cartucho de fundo branco):
Os frascos devem ser inspecionados visualmente com relação a partículas suspensas e descoloração da solução antes da administração.

Retirar 0,9 mL do frasco de Tractocile® Solução Injetável 7,5 mg/mL (cartucho de fundo branco) e administrar lentamente em bolus intravenoso durante um minuto, sob supervisão médica adequada, em unidade obstétrica. Após a abertura do frasco, a solução injetável deve ser administrada imediatamente.

Devido à ausência de estudos de incompatibilidade, este medicamento não deve ser misturado a outros medicamentos.

Preparo do Concentrado para solução para infusão (cartucho de fundo roxo):
Os frascos devem ser inspecionados visualmente com relação a partículas suspensas e descoloração da solução antes da administração.

Para a infusão intravenosa, após a dose em bolus, Tractocile® Solução Concentrada para Infusão 7,5 mg/mL deve ser diluída em uma das seguintes soluções, conforme descrição das fases 2 e 3 do item Posologia:
- Solução de NaCl 0,9% p/v.
- Solução de lactato de Ringer.
- Solução de glicose 5% p/v.

Esta diluição deve ser realizada na forma descrita abaixo:
1. Retirar 10 mL de solução de uma bolsa de infusão de 100 mL e descartar;
2. Substituir os 10 mL descartados por 10 mL de Tractocile® Solução Concentrada para Infusão, proveniente de dois frascos de 5 mL (cartucho de fundo roxo), obtendo uma concentração final de 75 mg de atosibana em 100 mL. A carga de infusão é dada realizando-se a infusão de 24 mL/h (isto é 18 mg/h) da solução preparada anteriormente, durante um período de 3 horas, sob adequada supervisão médica, na unidade obstétrica. Após 3 horas, a taxa de infusão é reduzida para 8 mL/hora.

Preparar novas bolsas de 100 mL do mesmo modo descrito, para permitir a continuidade da infusão. Caso necessário, manter o fluxo de 8 mL/h por **até** 45 horas.

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

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

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

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

Tractocile® é administrado intravenosamente em três fases sucessivas:

Fase 1. Dose inicial de 1 ampola de 0,9 mL de Tractocile® Solução Injetável para bolus intravenoso 6,75 mg, em bolus lento, durante 1 minuto;
Fase 2. Seguida imediatamente por uma infusão contínua de alta dosagem (infusão de carga 300 mcg/min = 18 mg/h, que corresponde a uma taxa de infusão de 24 mL/h) da Solução Concentrada para Infusão de Tractocile®, durante três horas (vide item Preparação da solução para infusão intravenosa);
Fase 3. Por fim, uma infusão, da mesma solução anteriormente preparada, porém, de menor dosagem (infusão subsequente de carga 100 mcg/min = 6 mg/h, que corresponde a uma taxa de 8 mL/h), por **até** 45 horas.

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

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

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

A tabela a seguir resume a posologia descrita acima:

Etapa	Regime	Injeção / Taxa de infusão	Dose de atosibana
1	0,9 mL em bolus intravenoso (cartucho de fundo branco)	Durante 1 minuto	6,75 mg
2	3 horas de infusão de alta carga (solução preparada com o cartucho de fundo roxo)	24 mL/hora	18 mg/hora
3	Na 4ª hora, infusão intravenosa subsequente por **até** 45 horas (solução preparada com o cartucho de fundo roxo)	8 mL/hora	6 mg/hora

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

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

As reações adversas nas mulheres são as seguintes:

Frequência	Sistema de classe orgânica	Eventos adversos
Muito comuns	Desordens gastrointestinais	Náusea

(> 10%)		
Comuns (> 1% e ≤ 10%)	Desordens nutricionais e do metabolismo Desordens do sistema nervoso Desordens do sistema cardíaco Desordens vasculares Desordens gastrointestinais Desordens gerais e condições do local de administração	Hiperglicemia Cefaleia, tonturas Taquicardia Hipotensão Vômito Fogacho, reação no local da injeção
Não comuns (> 0,1% e ≤ 1%)	Desordens psiquiátricas Desordens da pele e do tecido subcutâneo Desordens gerais e condições do local de administração	Insônia Prurido, erupção cutânea Febre
Raras (> 0,01% e ≤ 0,1%)	Desordens no sistema reprodutivo e mamário	Hemorragia uterina, atonia uterina
Muito raras (≤ 0,01%) incluindo relatos isolados	Desordens do sistema imunológico	Hipersensibilidade

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

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

10. SUPERDOSE

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

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
USO RESTRITO A HOSPITAIS
MS - 1.2876.0010
Farm. Resp.: Silvia Takahashi Viana - CRF/SP 38.932

Fabricado por:
Ferring GmbH
Kiel, Alemanha.
Ou
Rechon Life Science
Limhamn, Suécia.

Embalado por:
Ferring Leciva A.S.
Vestec u Prahy, República Tcheca
Ou
Ferring International Center SA – FICSA
St. Prex, Suíça.

Importado por:
Laboratórios Ferring Ltda.
Praça São Marcos, 624 - São Paulo – SP.
CNPJ: 74.232.034/0001-48

SAC: 0800 772 4656
www.ferring.com.br

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados Submissão Eletrônica			Dados da Petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	**No. Do Expediente**	**Assunto**	**Data do Expediente**	**No. Do Expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
30/06/2014	0512411/14-5	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 (Harmonização do texto de bula segundo RDC 47/09 e RDC 60/12.)	NA	NA	NA	NA	-INDICAÇÕES -RESULTADOS DE EFICÁCIA -CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS -CONTRA-INDICAÇÕES ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES -INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS -CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO -POSOLOGIA E MODO DE USAR -REAÇÕES ADVERSAS -SUPERDOSE	VP/VPS	- Solução injetável de 7,5 mg/mL em frascos contendo 0,9 mL - Solução concentrada para infusão de 7,5 mg/mL frascos contendo 5,0mL de solução
13/04/2017	0613725/17-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- Solução injetável de 7,5 mg/mL em frascos contendo 0,9 mL - Solução concentrada para infusão de 7,5 mg/mL frascos contendo 5,0mL de solução
14/02/2019	0140936/19-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS (Ressubmissão da Notificação anterior)	VP/VPS	- Solução injetável de 7,5 mg/mL em frascos contendo 0,9 mL - Solução concentrada para infusão de 7,5 mg/mL frascos contendo 5,0mL de solução
04/03/2020	0662112/20-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/02/2019	0112507/19-9	11011 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento	06/02/2019	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- Solução injetável de 7,5 mg/mL em frascos contendo 0,9 mL - Solução concentrada para infusão de 7,5 mg/mL frascos contendo 5,0mL de solução
27/04/2021	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de	NA	NA	NA	NA	CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO	VP/VPS	- Solução injetável de 7,5 mg/mL em frascos contendo 0,9 mL - Solução concentrada para infusão

		Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12					MEDICAMENTO REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS		de 7,5 mg/mL frascos contendo 5,0mL de solução

NA = Não Aplicável