cloridrato de cefepima

Instituto BioChimico Indústria Farmacêutica Ltda.

Pó para solução injetável 1g e 2g

cloridrato de cefepima
Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÕES
Pó para solução injetável
Caixa com 50 frascos-ampola contendo cloridrato de cefepima equivalente a 1 g de cefepima.
Caixa com 50 frascos-ampola contendo cloridrato de cefepima equivalente a 2 g de cefepima.

VIA INTRAMUSCULAR
VIA INTRAVENOSA
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 MESES

COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola contém 1,19 g ou 2,38 g de cloridrato de cefepima equivalente a 1 g ou 2 g de cefepima, respectivamente, com aproximadamente 725 mg de L-arginina por grama de cefepima.

II-INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Cloridrato de cefepima promove a melhora do paciente com o alívio dos sinais e sintomas da infecção.

Adultos
Cloridrato de cefepima é indicado no tratamento das infecções relacionadas a seguir, quando causadas por bactérias sensíveis à
cefepima:
- Infecções do trato respiratório inferior (traqueia, pulmões, brônquios, bronquíolos e alvéolos pulmonares),
incluindo pneumonia e bronquite;
- Infecções complicadas das vias urinárias, incluindo pielonefrite (infecção nos rins);
- Infecções não complicadas das vias urinárias;
- Infecções da pele e estruturas cutâneas (unhas, pêlos, glândulas sudoríparas);
- Infecções intra-abdominais, incluindo peritonite (inflamação do peritônio, a membrana que reveste parte da cavidade abdominal e vísceras) e infecções do trato biliar;
- Infecções ginecológicas;
- Septicemia (infecção grave e generalizada no organismo)
- Terapia empírica (tratamento iniciado apenas com base nos sintomas e na epidemiologia, sem que a doença tenha sido comprovada através de exames de laboratório ou outros exames) em pacientes que apresentam Neutropenia Febril (quantidade menor e anormal de um tipo de glóbulos brancos, que se relaciona com febre): monoterapia com cefepima é indicada como tratamento empírico. Em pacientes com alto risco de infecção grave (por exemplo, pacientes com histórico de recente transplante de medula óssea, com hipotensão desde o início do quadro, com doença maligna de sangue subjacente, ou com neutropenia grave ou prolongada), monoterapia antimicrobiana pode não ser apropriada. Não há dados suficientes que comprovem a eficácia da monoterapia com cefepima nestes pacientes;
- cloridrato de cefepima também está indicado para a profilaxia cirúrgica (prevenção de infecções relacionadas a cirurgias) em pacientes submetidos à cirurgia de cólon e reto.

Crianças
Cloridrato de cefepima é indicado no tratamento, em crianças, das infecções relacionadas a seguir, quando causadas por bactérias sensíveis à cefepima:

- Pneumonia;
- Infecções complicadas das vias urinárias, incluindo pielonefrite;
- Infecções não complicadas das vias urinárias;
- Infecções da pele e estruturas cutâneas;
- Septicemia;
- Terapia empírica em pacientes que apresentam Neutropenia Febril: monoterapia com cefepima é indicada para o tratamento empírico de pacientes neutropênicos febris. Em pacientes com alto risco de infecção grave (por exemplo, pacientes com histórico de recente transplante de medula óssea, com hipotensão desde o início do quadro, com doença maligna de sangue subjacente, ou com neutropenia grave ou prolongada), monoterapia antimicrobiana pode não ser apropriada. Não há dados suficientes que comprovem a eficácia da monoterapia com cefepima nestes pacientes.
- Meningite bacteriana (inflamação das membranas que recobrem o cérebro);

Devem ser realizados testes de cultura e sensibilidade quando apropriados para se determinar a sensibilidade do Patógeno (agente que causa a infecção) à cefepima. A terapia empírica com cloridrato de cefepima pode ser instituída antes de se conhecer os resultados dos testes de sensibilidade; entretanto, a antibioticoterapia deverá ser ajustada de acordo com os resultados, assim que estiverem disponíveis.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Cloridrato de cefepima pó para solução injetável é um antibiótico pertencente à classe das cefalosporinas para administração intramuscular ou intravenosa. Seu componente ativo, a cefepima, age contra uma grande variedade de bactérias, inibindo a formação da parede celular bacteriana. Pode ocorrer resistência de bactérias que demonstraram ser sensíveis à ação da cefepima.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Cloridrato de cefepima é contraindicado para uso por pacientes alérgicos a algum componente da formulação, os antibióticos da classe das cefalosporinas, a penicilinas ou a outros antibióticos betalactâmicos.

A doação de sangue é contraindicada durante o tratamento com cloridrato de cefepima e até 15 dias após o seu término, devido ao dano que ele pode causar à pessoa que receber o sangue.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

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

Se você apresenta insuficiência renal (clearance da creatinina ≤50 mL/min), ou outras condições que comprometam a função dos rins, o seu médico irá ajustar a dose de cloridrato de cefepima para compensar o índice menor de eliminação renal. Ajustes na dose podem ser requeridas dependendo do grau da disfunção renal, gravidade da infecção e sensibilidade dos agentes patógenos (ver 6. Como devo usar este medicamento? - Posologia). Durante a experiência pós-comercialização, houve casos de eventos indesejáveis sérios como encefalopatia reversível (distúrbios de consciência incluindo confusão, alucinações, lentidão e coma), mioclonia (movimentos musculares involuntários), convulsões (incluindo estado epiléptico não convulsivo), e/ou insuficiência renal (ver 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?). A maioria dos casos ocorreu em pacientes com problemas renais que receberam doses de cloridrato de cefepima maiores que a recomendada. Em geral, os sintomas de toxicidade neurológica foram resolvidos após a interrupção do tratamento com cefepima e/ou após a hemodiálise. Porém, alguns destes casos tiveram efeito fatal.

Precauções

Os antibióticos devem ser administrados com cautela a qualquer paciente que tenha demonstrado alguma alergia, principalmente a medicamentos. Se você apresentar reação alérgica ao usar cloridrato de cefepima, você deve interromper o tratamento e procurar seu médico imediatamente. Reações graves de hipersensibilidade (alergia) podem exigir a administração de epinefrina ou outra terapia de suporte. Diarreia associada a *Clostridium difficile* (DACD) foi descrita com o uso de praticamente todos os agentes antibacterianos, incluindo cloridrato de cefepima, e pode variar quanto ao grau de gravidade, desde diarreia leve até colite fatal. DACD deve ser considerada em todos os pacientes que apresentem diarreia após o uso do antibiótico. É necessário cuidado com o histórico médico, já que foi reportada a ocorrência de DACD até dois meses depois da administração de agentes antibacterianos. Se há suspeita ou confirmação de DACD, o uso contínuo de antibióticos que não ajam diretamente contra *C. difficile* poderão ter a necessidade de ser descontinuados. Você deve procurar seu médico caso apresente esses sintomas. Seu médico deve ser informado se você faz o uso de cloridrato de cefepima com outro

medicamento. Altas concentrações de cefepima inalterada são encontradas na urina, este medicamento é eliminado quase que exclusivamente por mecanismos renais, principalmente por filtração glomerular, por tal motivo, você deve ter acompanhamento médico em relação à função renal se estiver utilizando medicamentos que possam causar nefrotoxicidade (toxicidade renal), como, por exemplo, aminoglicósideos e potentes diuréticos, juntamente com cloridrato de cefepima. Como ocorre com outros antibióticos, o uso de cloridrato de cefepima pode levar a um supercrescimento de organismos não sensíveis (ou seja, organismos que não respondem ao medicamento). Na ocorrência de superinfecção durante a terapia, o seu médico deverá tomar medidas apropriadas. Não há dados sobre o efeito que cloridrato de cefepima possa causar sobre pacientes dirigindo veículos ou operando máquinas. No entanto, possíveis reações adversas como alteração do estado de consciência, tontura, estado de confusão ou alucinação podem afetar a habilidade de dirigir e operar máquinas.

Gravidez

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Você só deverá utilizar este medicamento na gravidez sob orientação de um médico e se claramente necessário.

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

Lactação

A cefepima é excretada no leite humano em concentrações muito baixas. A administração de cefepima deve ser feita com muita cautela a lactantes (mulheres que estejam amamentando).

Você não deve utilizar este medicamento se estiver grávida ou amamentando, a não ser sob orientação de seu médico. Informe ao seu médico se ficar grávida ou iniciar amamentação durante o uso de cloridrato de cefepima.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Uso em crianças

A segurança de cloridrato de cefepima em lactentes (recém-nascidos) e crianças é similar à observada em adultos. Em estudos clínicos, o evento adverso mais frequentemente relatado e considerado relacionado a cloridrato de cefepima, em estudos clínicos, foi erupção da pele.

Uso em idosos

Sabe-se que a cefepima é substancialmente excretada pelos rins e o risco de reações tóxicas a esta droga pode ser maior em pacientes com função renal prejudicada. Como os pacientes idosos têm maior probabilidade de terem função renal diminuída, cuidados devem ser tomados na escolha da dose e a função renal deve ser monitorada (ver 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? **-** Advertências). Há casos de pacientes idosos com insuficiência renal que apresentaram eventos adversos sérios, incluindo encefalopatia reversível (distúrbios de consciência incluindo confusão, alucinações, torpor e coma), mioclonia, convulsões (incluindo estado epiléptico não convulsivo) e/ou insuficiência renal, ao utilizar doses usuais de cefepima (ver 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? - Advertências e 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?).

Você não deve usar este medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Interações medicamentosas

Você deve ter acompanhamento médico em relação à função renal se estiver utilizando altas doses de antibióticos aminoglicosídeos (como, por exemplo, a amicacina e a gentamicina) juntamente com cloridrato de cefepima, pois podem aumentar o risco de nefrotoxicidade e ototoxicidade (toxicidade auditiva). Há casos de nefrotoxicidade com o uso de outras cefalosporinas com diuréticos potentes (como, por exemplo, a furosemida). Pode ocorrer reação falso-positiva para glicose na urina com os testes de redução de cobre (Benedict, solução de Fehling ou comprimidos Clinitest®*), mas não com os testes enzimáticos para glicosúria (p. ex.: Clinistix®*).

* Detentor da Marca registrada no FDA (Food and Drug Administration - Estados Unidos da América): Bayer Healthcare llc

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.

É importante utilizar este medicamento durante todo o tempo prescrito pelo profissional de saúde habilitado, mesmo que os sinais e sintomas da infecção tenham desaparecido, pois isso não significa a cura. A interrupção do tratamento pode contribuir para o aparecimento de infecções mais graves.

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

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz. A estabilidade do medicamento após reconstituição está descrito no item 6. (Como devo usar este medicamento)

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.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Cloridrato de cefepima pode ser administrado por via intramuscular ou intravenosa.

Modo de preparo

Cloridrato de cefepima pó deve ser reconstituído por um profissional de saúde, utilizando-se os volumes de diluentes descritos na Tabela 1; os diluentes a serem utilizados são identificados após a tabela.

Frequentemente os hospitais reconstituem produtos injetáveis utilizando agulhas 40 x 1,2 mm. Pequenos fragmentos de rolha podem ser levados para dentro do frasco durante o procedimento. Agulhas 30x0,8 mm ou 25x0,8 mm, embora dificultem o processo de reconstituição, têm menor probabilidade de carregarem partículas de rolha para dentro dos frascos. Deve-se, no entanto, sempre inspecionar visualmente os produtos antes da administração, descartando-os se contiverem partículas. O produto preparado em capela de fluxo unidirecional (laminar) validado pode ser armazenado pelos tempos descritos a seguir. Para produtos preparados fora desta condição, recomenda-se o uso imediato.

Tabela 1: Preparo das soluções de cloridrato de cefepima

Administração	**Volume de diluente a ser adicionado (mL)**	**Volume final aproximado no medicamento preparado (mL)**	**Concentração final aproximada de cefepima no medicamento preparado (mg/mL)**
Intravenosa			
1g frasco-ampola	10	11,4	90
2g frasco-ampola	10	12,8	160
Intramuscular			
1g frasco-ampola	3	4,4	230

- Administração intramuscular (IM) – cloridrato de cefepima 1 g

Diluentes: água estéril para injeção, solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% ou solução injetável de glicose a 5%
Volume: 3 mL
Estabilidade da solução: 12 horas à temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) ou 3 dias sob refrigeração (entre 2 e 8ºC).
Recomendações: administração por injeção IM profunda em uma grande massa muscular, como o quadrante superior externo da região glútea). Não injetar mais do que 1 g de cloridrato de cefepima em cada glúteo.

Administração intravenosa (IV) - cloridrato de cefepima 1 e 2 g

- Administração intravenosa direta:

É a via de administração preferencial para pacientes com infecções graves ou com risco de morte,

principalmente se existe a possibilidade de choque.
Diluentes: água estéril para injeção, solução injetável de glicose a 5% ou solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%
Volume: 10 mL
Estabilidade da solução: 12 horas à temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) ou 3 dias sob refrigeração (entre 2 e 8ºC).
Recomendações: A solução resultante deve ser injetada diretamente na veia por período de três a cinco minutos ou injetada no tubo do equipo de administração, enquanto o paciente estiver recebendo líquido intravenoso compatível.

- Infusão intravenosa:
Diluentes: cloreto de sódio a 0,9%, solução injetável de glicose a 5%, solução injetável de cloreto de sódio + glicose a 5% e solução injetável de Ringer com Lactato
Volume: 100mL

Estabilidade da solução: 12 horas à temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) ou 3 dias sob refrigeração (entre 2 e 8ºC).
Recomendações: reconstituir a dose de 1g ou 2g, como descrito anteriormente para administração IV direta e adicionar a quantidade apropriada da solução resultante em um recipiente adequado com um dos líquidos intravenosos compatíveis. A solução resultante deve ser administrada por um período de aproximadamente 30 minutos.
Os medicamentos de uso parenteral devem ser visualmente inspecionados antes da administração com relação a materiais estranhos, e não devem ser utilizados se estes estiverem presentes. Do ponto de vista microbiológico, se o modo de abrir, reconstituir e diluir o medicamento não eliminar o risco de contaminação, o produto deve ser utilizado imediatamente.
Como ocorre com outras cefalosporinas, a cor de cloridrato de cefepima pó e da solução reconstituída pode escurecer durante a armazenagem, porém a potência do produto permanece inalterada.

Compatibilidade
As soluções de cloridrato de cefepima, assim como a maioria dos antibióticos betalactâmicos, não devem ser associadas com soluções de metronidazol, vancomicina, gentamicina, sulfato de tobramicina ou sulfato de netilmicina, devido à incompatibilidade física e química. Entretanto, caso a terapia concomitante com cloridrato de cefepima seja indicada, cada um desses antibióticos poderá ser administrado separadamente.

Posologia
Cloridrato de cefepima pode ser administrado por via intravenosa ou por via intramuscular. A dose e a via de administração variam de acordo com a gravidade da infecção, com a função renal e com a condição geral do paciente.

Para segurança e eficácia desta apresentação, cloridrato de cefepima injetável não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via intravenosa ou intramuscular.
O tempo de duração do seu tratamento deve estar de acordo com a orientação médica.
Siga a orientação de 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?

Se você esqueceu de tomar cloridrato de cefepima no horário pré estabelecido, por favor procure seu médico.

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?
Os seguintes eventos adversos foram relatados para os antibióticos da classe das cefalosporinas: síndrome de Stevens-Johnson (forma bolhosa de eritema multiforme), eritrema multiforme (distúrbio severo da pele resultante de uma reação alérgica caracterizada por bolhas e ulcerações), necrólise epidérmica tóxica

(doença severa descamativa da pele), nefropatia (doença relacionada ao rim) tóxica, anemia aplásica (formação diminuída de hemácias e hemoglobinas), anemia hemolítica (maior destruição das hemácias), hemorragia e testes falso positivo para glicose na urina.

Experiência clínica

Os eventos adversos mais frequentemente relatados e considerados relacionados a cloridrato de cefepima, em estudos clínicos, foram sintomas no aparelho digestivo e reações alérgicas. Eventos adversos em relação ao cloridrato de cefepima estão relacionados a seguir.

Reações Adversas Comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Reações no local da administração da infusão intravenosa ocorreram em 5,2% dos pacientes; estas reações incluíram flebite (inflamação de uma veia) que ocorreu em 2,9% dos pacientes.
- A administração intramuscular de cloridrato de cefepima foi muito bem tolerada; apenas 2,6% dos pacientes apresentaram do ou inflamação no local da aplicação.
- Erupções da pele ocorreram em 1,8% dos pacientes.
- Diarreia ocorreu em 1,2% dos pacientes

Reações Adversas Incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Reações de Hipersensibilidade (alergia): prurido (coceira), urticária (manchas avermelhadas que coçam).
- Gastrintestinais: náuseas, vômitos, candidíase oral (sapinho), colite (inflamação do cólon (intestino) - inclusive colite pseudomembranosa).
- Sistema nervoso central: cefaleia (dor de cabeça).

Outros: febre, vaginite (inflamação da vagina), eritema (vermelhidão inflamatória da pele).

Reações Adversas Raras (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Dor abdominal, constipação (dificuldade para evacuar), vasodilatação (dilatação dos vasos sanguíneos), dispneia (dificuldade para respirar), tontura, Inflamação no local da administração da infusão intravenosa ocorreu em 0,1% dos pacientes, parestesia (adormecimento), prurido genital, alteração de paladar, calafrios e candidíase inespecífica.

Eventos de significância clínica que ocorreram com incidência inferior a 0,05% incluem anafilaxia e convulsões. O perfil de segurança de cloridrato de cefepima em crianças e lactentes é similar ao dos adultos.

As alterações nos testes laboratoriais que ocorreram durante estudos clínicos em pacientes com valores basais normais foram passageiras.

Exames Laboratoriais

As anormalidades nos testes laboratoriais que ocorreram durante estudos clínicos em pacientes com valores basais normais foram transitórias. Aqueles que ocorreram com incidência entre 1% e 2% foram: elevações na alanina aminotransferase (3,6%), aspartato aminotransferase (2,5%), fosfatase alcalina e bilirrubina total, anemia, eosinofilia, tempo de protrombina prolongado, tempo de tromboplastina parcial alterado (2,8%) e teste de Coombs positivo sem hemólise (18,7%). Elevações transitórias de nitrogênio uréico plasmático e/ou creatinina sérica e trombocitopenia transitória foram observadas em 0,5% a 1% dos pacientes. Leucopenia transitória e neutropenia também foram constatadas (<0,5%). Foram relatados testes falso-positivos para glicose urinária.

Experiência de pós-comercialização - Farmacovigilância

Em adição aos eventos relatados durante os estudos clínicos na América do Norte com cefepima, os seguintes eventos adversos foram relatados durante a experiência de comercialização em todo o mundo. Assim como outras drogas desta classe, foram relatados encefalopatia (reação adversa grave que envolve distúrbios de consciência incluindo confusão, alucinação, lentidão e coma), convulsões, mioclonia (movimentos musculares involuntários), e/ou insuficiência renal. A maioria dos casos ocorreu em pacientes com problemas renais que receberam doses de cloridrato de cefepima maiores do que a recomendada. Assim como outras cefalosporinas, foram relatadas reações anafiláticas, incluindo choque anafilático (reação alérgica intensa e rápida que produz obstrução das vias aéreas), leucopenia (quantidade menor e anormal de leucócitos no sangue) passageira, neutropenia (quantidade menor e anormal de neutrófilos no sangue), eosinofilia (aumento de eosinófilos no sangue), agranulocitose e trombocitopenia (quantidade menor e anormal de plaquetas no sangue).

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?

Sintomas de superdose incluem: encefalopatia (distúrbio de consciência, incluindo confusão, alucinações, torpor e coma) mioclonia (movimentos musculares involuntários), convulsões e excitabilidade neuromuscular. No caso de superdose grave, especialmente em pacientes com a função renal comprometida, a hemodiálise ajudará na remoção da cefepima do organismo; diálise peritoneal não é indicada nestes casos. Superdose acidental ocorreu quando grandes doses foram administradas a pacientes com insuficiência renal (ver 6. Como devo usar este medicamento? - posologia e em 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? - Advertências).

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.

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

III – DIZERES LEGAIS

Registro 1.0063.0227
Farmacêutico Responsável: Rafael Nunes Princesval
CRF-RJ nº 17295

Registrado e Produzido por: **INSTITUTO BIOCHIMICO IND. FARM. LTDA.**
Rua Antônio João n° 168, 194 e 218 Cordovil, Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.258.401/0001-03

VENDA SOB PRESCRIÇÃO
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

440XXXX-X
www.biochimico.ind.br



BioChimico®

Histórico de Alteração de Bula

Cloridrato de cefepima

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
22/05/2014	**0403839/14-8**	**10459 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12**	**NA**	**NA**	**NA**	**NA**	**Inclusão inicial de texto de bula – adequação ao medicamento de referência**	**VP/VPS**	Caixa contendo 50 frascos-ampola de 1 g; Caixa contendo 50 frascos-ampola de 2 g; Caixa contendo 10 frascos-ampola de 1 g acompanhados de 10 bolsas plásticas flexíveis 100 mL e Caixa contendo 10 frascos-ampola de 2 g acompanhados de 10 bolsas plásticas flexíveis 100 mL
09/01/2015	**0020097/15-2**	**10452 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12**	**NA**	**NA**	**NA**	**NA**	**Forma farmacêutica e apresentação do medicamento e 8. Posologia e Modo de Usar**	**VP/VPS**	Caixa contendo 50 frascos-ampola de 1 g; Caixa contendo 50 frascos-ampola de 2 g; Caixa contendo 10 frascos-ampola de 1 g acompanhados de 10 bolsas plásticas flexíveis 100 mL e Caixa contendo 10 frascos-ampola de 2 g acompanhados de 10 bolsas plásticas flexíveis 100 mL

24/03/2017	**0476583/17-4**	**10452 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12**	**NA**	**NA**	**NA**	**NA**	**Bula Profissional:** **- 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento** **- 8. Posologia e Modo de Usar** **III- Dizeres Legais** **Bula do Paciente:** **- 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?** **- 6. Como devo usar este medicamento?** **III- Dizeres Legais**	**VP/VPS**	Caixa contendo 50 frascos-ampola de 1 g; Caixa contendo 50 frascos-ampola de 2 g; Caixa contendo 10 frascos-ampola de 1 g acompanhados de 10 bolsas plásticas flexíveis 100 mL e Caixa contendo 10 frascos-ampola de 2 g acompanhados de 10 bolsas plásticas flexíveis 100 mL
28/06/2017	**1311423/17-9**	**10452 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12**	**NA**	**NA**	**NA**	**NA**	**Bula do Paciente:** **I- Identificação do medicamento**	**VP**	Caixa contendo 50 frascos-ampola de 1 g; Caixa contendo 50 frascos-ampola de 2 g; Caixa contendo 10 frascos-ampola de 1 g acompanhados de 10 bolsas plásticas flexíveis 100 mL e Caixa contendo 10 frascos- ampola de 2 g acompanhados de 10 bolsas plásticas flexíveis 100 mL

15/04/2021	**1444713/21-4**	**10452 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12**	**NA**	**NA**	**NA**	**NA**	**Bula Profissional: 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento; 9. Reações Adversas**	**VPS**	Caixa contendo 50 frascos- ampola de 1 g; Caixa contendo 50 frascos- ampola de 2 g; Caixa contendo 10 frascos- ampola acompanhados de 10 bolsas plásticas flex mL e Caixa contendo 10 frascos- ampol acompanhados de 10 bolsas plásticas flex mL
21/10/2021	**4159303/21-8**	**10452 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12**	**NA**	**NA**	**NA**	**NA**	**III- Dizeres Legais**	**VP/VPS**	Caixa contendo 50 frascos- ampola de 1 g; Caixa contendo 50 frascos- ampola de 2 g; Caixa contendo 10 frascos- ampola de 1 g acompanhados de 10 bolsas plásticas flexíveis 100 mL e Caixa contendo 10 frascos- ampola de 2 g acompanhados de 10 bolsas plásticas flexíveis 100 mL
01/02/2024	**0127743/24-3**	**10452 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12**	**NA**	**NA**	**NA**	**NA**	**Alteração de Código Interno**	**VP/VPS**	Caixa contendo 50 frascos- ampola de 1 g; Caixa contendo 50 frascos- ampola de 2 g; Caixa contendo 10 frascos- ampola de 1 g acompanhados de 10 bolsas plásticas flexíveis 100 mL e Caixa contendo 10 frascos- ampola de 2 g acompanhados de 10 bolsas plásticas flexíveis 100 mL

02/07/2025	**0865847/25-8**	**10452 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12**	**NA**	**NA**	**NA**	**NA**	**Bula Profissional de saúde:** **5. Advertências e Precauções;** **III - DIZERES LEGAIS** **Bula do Paciente:** **4.O que devo saber antes de usar este medicamento?** **III - DIZERES LEGAIS**	**VP/VPS**	Caixa contendo 50 frascos- ampola de 1 g; Caixa contendo 50 frascos- ampola de 2 g;
23/12/2025	**1640749/25-0**	**10452 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12**	**NA**	**NA**	**NA**	**NA**	**Bula Profissional de saúde:** **4.Contraindicações** **7.Cuidados de Armazenamento do medicamento** **8.Posologia e Modo de Usar** **Bula do Paciente:** **3.Quando não devo usar este medicamento?** **5.Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?** **6.Como devo usar este medicamento?**	**VP/VPS**	Caixa contendo 50 frascos- ampola de 1 g; Caixa contendo 50 frascos- ampola de 2 g;
16/04/2026	**NA**	**10452 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12**	**NA**	**NA**	**NA**	**NA**	**Bula Profissional de saúde:** **8.Posologia e Modo de Usar** **Bula do Paciente:** **6.Como devo usar este medicamento?**	**VP/VPS**	Caixa contendo 50 frascos- ampola de 1 g; Caixa contendo 50 frascos- ampola de 2 g;