

Xylestesin® Pesada

(cloridrato de lidocaína 5,0%+ glicose 7,5%)

Pesada

Solução Injetável

Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Xyletesin®

cloridrato de lidocaína 5,0% + glicose 7,5%

Pesada

Para raquianestesia

FORMA FARMACÉUTICA:

Solução injetável

APRESENTAÇÃO:

Caixa com 50 ampolas de 2 mL e 50 estojos estéreis contendo 1 ampola de 2 mL.

USO INJETÁVEL – PARA RAQUIANESTESIA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 16 ANOS

COMPOSIÇÃO:

Cada 1 mL de Solução Injetável contém:

cloridrato de lidocaína	50 mg
glicose	75 mg
água para injetáveis q.s.p.	1 mL

* Contém hidróxido de sódio qsp. pH

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Xyletesin® 5% Pesada está indicado para raquianestesia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Cinquenta pacientes agendados para cirurgia transuretral da bexiga foram alocados para receber raquianestesia com ou sem glicose lidocaína a 2% (80 mg) ou lidocaína hiperbárica a 5% (80 mg). O tempo de latência, dispersão cefálica da analgesia, duração da analgesia, duração e intensidade do bloqueio motor, a qualidade de analgesia e capacidade do paciente de andar 5 m e urinar no pós-operatório foram avaliados. O início e a propagação de analgesia foram rápidos e comparáveis nos dois grupos. Decorridos 60 minutos, o nível segmentar foi T9 e T10 para 2% e 5%, respectivamente, permitindo a cirurgia transuretral para ser realizado por, pelo menos, 1 h. O tempo entre a injeção do anestésico até que os pacientes fossem capazes de andar 5 m e urinar foi igual nos dois grupos, e 89% de todos os pacientes eram capazes de andar e urinar dentro de 4 h. Concluiu-se que a anestesia espinal com 80 mg e 2% ou 5% de lidocaína fornece analgesia para cirurgia transuretral, e é caracterizada por uma rápida recuperação da função motora e do detrusor.

Referência: Toft P, Bruun-Mogensen C, Kristensen J, Hole P. A comparison of glucose-free 2% lidocaine and hyperbaric 5% lidocaine for spinal anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand. 1990 Feb;34(2):109-13.

Estudo prospectivo randomizado duplamente encoberto, comparando lidocaína 5% intratecal com e sem sufentanil em 90 gestantes. Grupo 1 com 75 mg de lidocaína com 2 mL de solução salina, Grupo 2 com 75 mg de lidocaína, 5 microgramas de sufentanil e 1 mL de solução salina. Grupo 3 com 75 mg de lidocaína e 10 microgramas de sufentanil. O tempo de efetiva analgesia foi maior no grupo com sufentanil com menor que 0,05.

Referência: Bakhshaei MH, Manuchehrian N, Khoshraftar E, Mohamadipour-Anvary H, Sanatkarfar M. Analgesic effects of intrathecal sufentanil added to lidocaine 5% in elective cesarean section. Acta Med Iran. 2010 Nov-Dec;48(6):380-4.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: O cloridrato de lidocaína é um anestésico local do tipo amida, quimicamente designado como monocloridrato de 2-(dietilamino)-N-(2,6-dimetilfenil)-acetamida monoidratado. É um pó branco, muito solúvel em água. A glicose é designada como D-glicopiranose.

Xyletesin® 5% Pesada é uma solução estéril e apirogênica, hiperbárica. O pH dessa solução é ajustado entre 6,0 e 7,0. A densidade específica do produto está entre 1,030 e 1,035.

FARMACOLOGIA CLÍNICA

Mecanismo de Ação: A lidocaína estabiliza a membrana neuronal por inibição dos fluxos iônicos necessários para o início e condução dos impulsos efetuando deste modo a ação anestésica local.

Hemodinâmica: Níveis sanguíneos excessivos podem causar mudanças no débito cardíaco, na resistência periférica total e na pressão arterial. Na raquianestesia estas alterações podem ser atribuíveis ao bloqueio das fibras autônomas simpáticas. O efeito produzido é uma hipotensão moderada, quando as doses recomendadas não são excedidas.

FARMACOCINÉTICA E METABOLISMO

As informações procedentes de diversas formulações, concentrações e usos revelam que a lidocaína é completamente absorvida após administração subaracnoidea, sendo que o índice de absorção depende do local da administração e da presença ou não de um agente vasoconstritor.

Com exceção da administração intravascular, os mais altos níveis sanguíneos obtidos foram após bloqueio nervoso intercostal e os menores foram após administração subcutânea.

A ligação plasmática da lidocaína depende da concentração do fármaco a fração ligada diminui com o aumento da concentração. Em concentrações de 1 a 4 mg de base livre por mL, 60 a 80% da lidocaína ligam-se às proteínas. A ligação também depende da concentração plasmática da alfa-1-ácido glicoproteína. A lidocaína atravessa as barreiras cerebral e placentária, possivelmente por difusão passiva.

A lidocaína é rapidamente metabolizada pelo fígado e o restante inalterado do fármaco e os metabólitos são excretados pelos rins. A biotransformação inclui a N-desalquilação oxidativa, hidroxilação do anel, clivagem da ligação amida e conjugação. A N-desalquilação, um grau maior de biotransformação, produz os metabólitos monoetilglicinaxilidida e glicinaxilidida. As ações farmacológica e toxicológica desses metabólitos são similares, mas menos potentes que a lidocaína.

Aproximadamente 90% da lidocaína administrada é excretada na forma de vários metabólitos e menos que 10% é excretada inalterada. O metabólito primário da urina é um conjugado de 4-hidroxi-2,6-dimetilanilina.

A meia-vida de eliminação da lidocaína após injeção intravenosa em bolus ocorre caracteristicamente entre 1,5 a 2 horas. Justamente pelo seu rápido índice de metabolização, qualquer condição que afete a função do fígado poderá alterar a cinética da lidocaína. A meia-vida poderá ser prolongada em dobro, ou mais, em pacientes com disfunção hepática. As disfunções renais não afetam a cinética da lidocaína, porém podem aumentar o acúmulo de metabólitos. Os fatores como acidose e o uso de estimulantes e depressivos do SNC afetam os níveis de lidocaína no SNC, necessários para produzir claros efeitos sistêmicos. As manifestações adversas tornam-se aparentes com o aumento dos níveis plasmáticos venosos acima de 6 mg de base livre por mL. Em animais (macaco rhesus) os níveis sanguíneos arteriais de 18 a 21 mg/mL demonstram o início para a atividade convulsiva.

INÍCIO E DURAÇÃO DA ANESTESIA

O início da ação é rápido. A duração da anestesia perineal proporcionada por 1 mL (50 mg) de **Xyletesin® 5% Pesada** atinge em média 100 minutos, com um estado de analgesia prolongando-se por um período de 40 minutos. A duração da anestesia cirúrgica proporcionada por 1,5 a 2 mL (75 a 100 mg) do produto é de aproximadamente duas horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A lidocaína está contraindicada em pacientes com conhecida hipersensibilidade aos anestésicos locais do tipo amida ou aos componentes da fórmula.

As seguintes condições impedem a raquianestesia:

- Hemorragia grave, hipotensão grave, choque e arritmias, bloqueio cardíaco completo, com débito cardíaco gravemente comprometido.
- Infecção local na área onde se pretende fazer a punção lombar.
- Septicemia.
- Doenças cérebro-espinais, tais como meningite, tumores, poliomielite e hemorragia cerebral. Artrite, espondilite e outras doenças da coluna que tornem impossível a punção; também é contraindicado na presença de tuberculose ou lesões metastáticas na coluna.
- Anemia perniciosa com sintomas medulares.

- Descompensação cardíaca, derrame pleural maciço e aumento acentuado da pressão intra-abdominal como ocorre em ascites maciças e tumores.
- Infecção piogênica da pele no local ou adjacente ao local da punção.
- Hipotensão acentuada, como ocorre em choque cardiogênico ou choque hipovolêmico.
- Alterações da coagulação ou sob tratamento com anticoagulante.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A segurança e a eficácia da lidocaína dependem da dose correta, técnica adequada, precauções adequadas e da rapidez no atendimento das emergências. Equipamento de ressuscitação, oxigênio e medicamentos para reanimação devem estar disponíveis para uso imediato (Ver Cuidados e Reações Adversas e Superdosagem). O paciente deverá estar recebendo líquidos por via intravenosa, através de cateter, para assegurar esta via de acesso. A menor dose que resultar em anestesia efetiva deverá ser usada para evitar altos níveis plasmáticos e graves reações adversas.

As repetidas doses de lidocaína podem causar aumentos significativos no nível sanguíneo, com cada dose repetida, devido ao lento acúmulo do fármaco ou dos seus metabólitos. A tolerância aos níveis sanguíneos elevados varia de acordo com o estado do paciente. Pacientes idosos, debilitados, pacientes com doenças agudas e crianças, deverão receber doses reduzidas de acordo com a idade e condições físicas. A lidocaína deve também ser usada com precaução em pacientes em estado de choque grave ou com bloqueio cardíaco.

As seguintes condições poderão impedir o uso da raquianestesia, dependendo da avaliação médica, da situação e da capacidade de lidar com as complicações que possam ocorrer:

- Doenças preexistentes do sistema nervoso central, tais como aquelas atribuíveis à anemia perniciosa, poliomielite, paralisia decorrente de lesão nervosa, sífilis ou tumores.
- Alterações hematológicas que pré-disponham a coagulopatias ou pacientes em anticoaguloterapia. O trauma de vasos sanguíneos na raquianestesia pode levar em algumas circunstâncias a hemorragias incontroláveis no sistema nervoso central ou hemorragias nos tecidos moles.
- Extremos de idade.
- Dor crônica nas costas e cefaleia pré-operatória.
- Hipotensão e hipertensão.
- Artrites ou deformidades da coluna.
- Problemas de ordem técnica (parestesias persistentes, sangramentos persistentes).
- Psicoses ou outras causas que signifiquem falta de cooperação por parte do paciente.

O cuidadoso e constante monitoramento cardiovascular e respiratório (adequada ventilação), sinais vitais e o estado de consciência do paciente, devem ser acompanhados após cada injeção de anestésico local. Deverá também ser lembrado em tais momentos que a agitação, ansiedade, zumbido, vertigem, visão turva, tremores, depressão ou sonolência podem representar os primeiros sinais de toxicidade do sistema nervoso central. Os anestésicos locais do tipo amida são metabolizados pelo fígado, portanto, a lidocaína deve ser usada com cuidado em pacientes com doenças hepáticas. Os pacientes com doença hepática grave devido à sua reduzida capacidade de metabolização dos anestésicos locais oferecem maior risco para o desenvolvimento de concentrações plasmáticas tóxicas.

A lidocaína deve também ser usada com cautela em pacientes com função cardiovascular alterada, devido a uma menor capacidade de compensar as mudanças funcionais associadas ao prolongamento da condução atrioventricular provocado pela lidocaína.

É absolutamente pouco provável o desenvolvimento de hipertermia maligna com agentes anestésicos locais. Entretanto, em pacientes com histórico familiar é recomendável a existência de um protocolo padrão para monitoramento do paciente.

Sinais precoces de taquicardia, taquipneia, labilidade da pressão sanguínea e acidose metabólica poderão preceder a elevação da temperatura. O sucesso da reversão da síndrome dependerá de um diagnóstico precoce, da rápida suspensão do agente ou agentes suspeitos de desencadeamento e do início imediato de tratamento, incluindo oxigenoterapia, medidas de suporte cabíveis e administração de dantroleno.

A lidocaína deverá ser usada com cuidado em pessoas com conhecida sensibilidade ao fármaco. Pacientes alérgicos aos derivados do ácido para-aminobenzóico (procaina, tetracaina, benzocaína, etc.) não têm apresentado sensibilidade cruzada à lidocaína.

CARCINOGENICIDADE, MUTAGENICIDADE E DIMINUIÇÃO DA FERTILIDADE:

Não foram realizados estudos de lidocaína em animais para a avaliação do potencial carcinogênico e mutagênico, bem como seu efeito sobre a fertilidade.

GRAVIDEZ: Categoria B

Efeitos teratogênicos: Estudos de reprodução têm sido realizados em ratos com doses até 6,6 vezes maiores que a dose humana e não revelaram evidências de danos ao feto causados pela lidocaína. Porém, não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Os estudos em reprodução animal nem sempre são úteis para reproduzir as respostas humanas. Considerações gerais devem ser levadas em conta antes da administração da lidocaína em mulheres com potencial de gravidez, especialmente aquelas em início de gravidez quando ocorre a organogênese máxima.

PARTO E TRABALHO DE PARTO: A hipotensão materna é uma consequência da anestesia regional.

Os anestésicos locais produzem vasodilatação por bloqueio dos nervos simpáticos. Elevar as pernas da paciente e posicioná-la de lado ajudará na prevenção da diminuição da pressão sanguínea. O débito cardíaco fetal deverá também ser monitorado de maneira contínua, e o monitoramento fetal eletrônico é altamente aconselhável.

A raquianestesia poderá alterar as contrações durante o parto, por mudanças na contratilidade uterina, ou força de expulsão.

Há informações de que a lidocaína prolonga a segunda fase do trabalho de parto, por remoção do reflexo de expulsão ou por interferência com a função motora. O uso de anestesia obstétrica pode aumentar a necessidade de fórceps.

AMAMENTAÇÃO: Não se sabe se o fármaco é excretado no leite materno. Precauções deverão ser tomadas na administração de lidocaína em mulheres em fase de amamentação.

USO PEDIÁTRICO: Ainda não foram estabelecidas a segurança e eficácia em crianças com menos de 16 anos de idade.

CUIDADOS: Para evitar a injeção intravascular, deverá ser feita a aspiração antes de injetar o anestésico. A agulha deverá ser reposicionada até que não apareça nenhum retorno de sangue na aspiração. Entretanto a ausência de sangue na seringa não garante que tenha sido evitada a injeção intravascular. Os anestésicos não devem ser injetados durante a contração uterina, já que o fluxo do líquido espinhal poderá levar o anestésico a uma dispersão cefálica além da desejada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração de soluções anestésicas locais contendo epinefrina e norepinefrina a pacientes que estejam recebendo inibidores da monoaminoxidase, antidepressivos tricíclicos ou fenotiazinas, pode produzir hipotensão grave ou hipertensão. O uso simultâneo desses agentes deverá ser evitado. Nas situações em que a terapia simultânea for necessária, será essencial um cuidadoso monitoramento do paciente.

A administração simultânea de fármacos vasopressores, para o tratamento da hipotensão relacionada ao bloqueio anestésico, e de fármacos ocitócicos do tipo ergot, poderá causar hipertensão grave e persistente ou acidentes cerebrovasculares.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente controlada, entre 15 e 25°C, protegido da luz. Não congelar.

O prazo de validade é de 18 meses a partir da data de fabricação, sendo que após este prazo de validade o produto pode não apresentar mais efeito terapêutico. Não utilize medicamento vencido.

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:

Solução límpida, essencialmente livre de partículas, incolor a levemente amarelada.

Observação: Os produtos parenterais deverão ser examinados visualmente em busca de partículas estranhas e de alteração da cor do produto antes da administração. O produto não deverá ser usado se qualquer alteração for detectada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A raquianestesia com **Xylestesin® Pesada 5%** poderá ser induzida na posição reclinada em lateral direita ou esquerda, e na posição sentada. Sendo uma solução hiperbárica, o anestésico tenderá a se deslocar na direção na qual a mesa estiver posicionada. Após ter atingido o nível desejado de anestesia e o anestésico lidocaína ter sido fixado, geralmente após 5 ou 10 minutos, o paciente deverá ser posicionado de acordo com as necessidades do cirurgião ou do obstetra.

As injeções deverão ser feitas lentamente.

Consultar bibliografia específica para definição das técnicas corretas para raquianestesia.

DOSES RECOMENDADAS

Adultos Sadios: As dosagens recomendadas a seguir serão para adultos normais sadios e servem somente como guia para a quantidade de anestésico necessário na maior parte dos procedimentos de rotina. Em todos os casos a menor dosagem que produzir o efeito desejado, deverá ser a usada.

Se a técnica for usada corretamente, e se a agulha estiver posicionada corretamente no espaço subaracnóideo, não será necessário administrar mais do que uma ampola (100 mg).

Bloqueio Espinal Baixo ou Bloqueio em Sela - Obstetrícia:

A dosagem recomendada para parto vaginal é de aproximadamente 1 mL (50 mg).

Para cirurgia cesariana que necessite de manipulação intrauterina, 1,5 mL (75 mg) são geralmente suficientes.

Anestesia Cirúrgica: A dosagem recomendada para anestesia abdominal é de 1,5 mL a 2 mL (75 a 100 mg).

Crianças: A dosagem recomendada para adolescentes sadios de idade igual ou superior a 16 anos é a mesma que a recomendada para adultos normais sadios.

Não existem dados suficientes em crianças com idade inferior a 16 anos para serem feitas recomendações de dosagem (Ver Precauções).

Soluções remanescentes que não forem utilizadas deverão ser descartadas após o seu uso.

Em preparações com glicose, pode ocorrer caramelização sob aquecimento prolongado, e em algumas circunstâncias também sob armazenamento prolongado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas após a administração de lidocaína são de natureza similar àquelas observadas com outros agentes anestésicos locais do tipo amida. Estas reações estão de maneira geral relacionadas com a dose, podendo resultar de altos níveis plasmáticos causados por excesso de dosagem, rápida absorção ou injeção intravascular acidental, podendo também resultar de hipersensibilidade, idiossincrasia ou diminuição da tolerância por parte do paciente. As reações adversas graves são geralmente de natureza sistêmica. Os seguintes tipos são os mais frequentemente relatados:

SISTEMA NERVOSO

Reação Comum (ocorre entre 1 e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): sonolência, vertigem. Reações com frequência desconhecida: As reações do sistema nervoso central incluem dormência na língua, delírio, nervosismo, tonturas, apreensão, euforia, confusão, letargia, zumbidos, visão dupla, vômitos, sensação de calor, frio ou dormência, contrações, tremores, convulsões, inconsciência, depressão e parada respiratória, fala indistinta, visão turva.

Os efeitos neurológicos após a administração da raquianestesia podem incluir a perda da sensibilidade perineal e da função sexual, anestesia persistente, parestesia, debilidade e paralisia dos membros inferiores, perda do controle esfíncteriano, (podem ter uma lenta, incompleta ou nenhuma recuperação), retenção urinária, cefaleia, dor nas costas, meningite séptica, meningismo, aracnoidite, atraso do trabalho de parto, aumento na incidência de fórceps, calafrios, paralisia do nervo craniano decorrente da tração nos nervos por perda do líquido cefalorraquidiano e incontinência urinária e fecal.

SISTEMA CARDIOVASCULAR

Reação Comum (ocorre entre 1 e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): hipotensão

Reações com frequência desconhecida: depressão do miocárdio, diminuição do débito cardíaco, bloqueio cardíaco, bradicardia, arritmias ventriculares, incluindo taquicardia ventricular e fibrilação ventricular e parada cardíaca. A hipóxia causada por convulsões e apneia pode ser um fator contribuinte nas reações cardiovasculares.

As manifestações cardiovasculares são geralmente depressivas, caracterizadas por bradicardia, hipotensão e colapso cardiovascular, podendo resultar em parada cardíaca.

ALÉRGICAS:

Reação Rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): reações alérgicas como resultado da sensibilidade à lidocaína são extremamente raras, e se ocorrerem devem ser tratadas de maneira convencional.

Reações com frequência desconhecida: lesões cutâneas, urticária, edema ou reações anafilactóides. A detecção da sensibilidade através de testes na pele é de valor duvidoso.

CONDUTA NAS EMERGÊNCIAS PROVOCADAS POR ANESTÉSICOS LOCAIS

A primeira consideração é a prevenção, através de cuidados e constante monitoramento dos sinais vitais respiratórios e cardiovasculares, e do estado de consciência do paciente, após cada injeção do anestésico local.

Ao primeiro sinal de alteração, deverá ser prontamente administrado oxigênio.

O primeiro passo no controle das convulsões, como também da hipoventilação ou apneia decorrentes da dispersão cefálica excessiva, consiste na imediata atenção a manutenção das vias aéreas e de ventilação assistida com pressão positiva através de máscara. Imediatamente após a instituição dessas medidas, deverá ser avaliada a adequação circulatória, mantendo sempre em mente que os fármacos comumente usados para tratar as convulsões, algumas vezes deprimem a circulação quando injetados intravenosamente.

Caso as convulsões persistam após a instituição de suporte respiratório e se o status circulatório assim o permitir, poderão ser administradas por via intravenosa pequenas quantidades de barbitúrico (como tiopental ou tiamilal) de ação ultracurta, ou um benzodiazepíncio do tipo diazepam. O médico deverá estar familiarizado com o uso dos anestésicos locais em conjunto com esses fármacos antes de usá-los.

O tratamento de suporte da depressão circulatória poderá requerer a administração de fluidos por via intravenosa, e quando apropriado, um vasopressor (efedrina ou fenilefrina) segundo a necessidade da situação clínica.

Se não tratadas imediatamente, ambas, a depressão cardiovascular e as convulsões, poderão resultar em hipóxia, acidose, bradicardia, arritmias e parada cardíaca.

Uma hipoventilação ou apneia decorrentes da dispersão cefálica excessiva, poderá produzir os mesmos sintomas, e também levar a uma parada cardíaca caso o suporte ventilatório não seja instituído. Caso ocorra a parada cardíaca, deverão ser instituídas as medidas padrão de ressuscitação cardiopulmonar.

A intubação endotraqueal, empregando fármacos e técnicas familiares ao clínico, poderá estar indicada após administração inicial de oxigênio através de máscara, e também no caso de dificuldade de manutenção das vias aéreas do paciente, ou caso o suporte ventilatório, seja assistido ou controlado, esteja indicado.

A diálise não é de valor totalmente descartável no tratamento de superdosagem aguda com lidocaína.

A DL₅₀ intravenosa de cloridrato de lidocaína em ratos fêmeas é de 26 (21 a 31) mg/kg e a DL₅₀ subcutânea é de 264 (203 a 304) mg/kg.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária Estadual – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

As emergências decorrentes da administração de anestésicos locais estão geralmente relacionadas com altos níveis plasmáticos durante o uso terapêutico dos anestésicos locais, ou de injeção accidental subaracnoidea da solução anestésica.

Buscar tratamento de suporte às condições neurológicas, cardiovasculares e ventilatórias.

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

III – Dizeres legais

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA USO RESTRITO A HOSPIITAIS

MS N.º 1.0298.0385

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo CRF-SP N.º 10.446

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP

CNPJ N.º 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide rótulo

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 19 18

Esta bulha foi aprovada pela Anvisa em (09/02/2015)



Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
25/06/2014		10457–SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	-----	-----	10457–SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP e VPS	Caixa com 50ampolas de 2 mL e 50 estojos estéreis contendo 1 ampola de 2 mL.
07/07/2014	0536329/14-2	10450–SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/07/2014	-----	-----	10450–SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	1) Atualização e Adequação do item 2.Resultado de Eficácia e Segurança, conforme Resolução 47/2009; 2)Adequação das reações adversas do item 8.Quais os males este medicamento pode causar? , conforme Resolução 47/2009	VPS	Caixa com 50ampolas de 2 mL e 50 estojos estéreis contendo 1 ampola de 2 mL.
09/02/2015		10450–SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/02/2015	-----	-----	10450–SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Alteração do item 1. Posologia	VPS	Caixa com 50ampolas de 2 mL e 50 estojos estéreis contendo 1 ampola de 2 mL.