

**DOTAREM®**

Guerbet Produtos Radiológicos Ltda.  
Solução Injetável  
0,5mmol/mL

Dotarem vials\_SPC\_03-2013\_FR\_v ES

## **DOTAREM**

ácido gadotérico 0,5 mmol/mL

Meio de contraste injetável por via intravenosa  
para Imagem por Ressonância Magnética

### **APRESENTAÇÕES:**

Solução injetável.

Cartucho com 1 frasco-ampola de 10 mL, 15 mL, 20 mL ou 60 mL.

Caixa com 25 frascos-ampola de 10 mL ou 15 mL ou 20 mL.

Caixa com 1 seringa preenchida de 10 mL, 15mL ou 20mL.

Concentração de Agente de Contraste: 0,5 mmol / mL

### **USO INJETÁVEL**

### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

#### **COMPOSIÇÃO:**

ácido gadotérico (\*) ----- 0,27932 g

Correspondente a: dota + óxido de gadolinio

(excipientes: meglumina, água para injetáveis q.s.p. 1mL)

(\*) Ácido gadotérico (DOTA-Gd): complexo gadolinio de ácido 1,4,7,10 - tetra-azociclododecano N,N',N'',N''' - tetra-acético.

Informações técnicas:

Solução límpida, incolor a amarelo pálido

Osmolaridade: 851 mOsm/L

Osmolalidade:1350 mOsm/Kg

Viscosidade a 20°C: 3,2 mPa.s

Viscosidade a 37°C: 2,0 mPa.s

pH: 6,5 - 8,0

### **1. INDICAÇÕES**

Este medicamento é destinado ao uso em diagnóstico e indicado para exames por IRM (Imagem por Ressonância Magnética):

- doenças cerebrais e espinais
- doenças da coluna vertebral
- e outras patologias de todo o corpo (incluindo angiografia)

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

As indicações de DOTAREM® são suportadas por evidências clínicas adequadas ou ensaios publicados.

Um total de 21 estudos, incluindo 1.063 pacientes adultos e crianças, foram realizados em pacientes submetidos a exame do Sistema Nervoso Central: 2 randomizados, duplo- cegos e comparativo (DOTAREM® x Magnevist) e 19 estudos não randomizados (aquisições SE ponderadas em T1 realizados e comparados com as mesmas sequências pré-contraste).

A avaliação de eficácia foi baseada na contribuição de diagnóstico, avaliação global da qualidade de imagem e os efeitos sobre a administração terapêutica. Os resultados de eficácia obtidos a partir dos 2 estudos randomizados foram satisfatórios e comparáveis aos do medicamento de referência, e aqueles obtidos a partir dos 19 estudos não randomizados mostraram um bom nível de eficácia diagnóstica.

Um total de 6 ensaios, incluindo 213 pacientes, foram realizados em pacientes submetidos a exames de corpo inteiro (imagem hepática, pancreática, osteomusculares, aparelho reprodutor feminino, renal, cardíaco, mama, pulmonar e torácica): 01 estudo aberto randomizado e 5 estudos abertos não randomizados. Em todos os estudos, as imagens contrastadas com DOTAREM® foram comparadas com a Tomografia Computadoraiza (TC) e/ou Ressonância Magnética ponderada em T2 sem agente de contraste. Os resultados do estudo aberto randomizado mostraram que a qualidade de diagnóstico por imagem foi boa. Os resultados dos estudos abertos não randomizados demonstraram que a eficácia diagnóstica da IRM com a injeção de DOTAREM® foi comparável ou mesmo ligeiramente superior à da TC.

Além disso, cinco estudos publicados (Eichenberger et al. 1994, Mousseaux et al. 1993, Loubeyre et al. 1992, Jau et al. 1991, Richoz et al. 1990) apoiaram a indicação cardíaca.

Um total de sete ensaios, incluindo 354 pacientes, foram realizados em pacientes submetidos à angiografia por ressonância magnética (ARM): 2 estudos randomizados duplo-cego e 5 estudos abertos não randomizados. A avaliação de eficácia foi baseada na precisão do diagnóstico, na sensibilidade, especificidade e valores previsíveis e na comparação com o padrão-ouro, angiografia de raios-X.

O contraste DOTAREM® na ARM pode detectar com uma boa precisão lesões arteriais ou estenoses independentemente da localização e tamanho da artéria e a causa da doença.

Eichenberger AC, Schuiki E, Kochli VD, Amann FW, McKinnon GC, von Schulthess GK. Ischemic heart disease: assessment with gadolinium-enhanced ultrafast MR imaging and dipyridamole stress. *J Magn Reson Imaging* 1994; 4(3): 425-31.

Mousseaux E, Farge D, Guillemain R, et al Assessing human cardiac allograft rejection using MRI with Gd-DOTA. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17(2): 237-44.

Loubeyre P, Revel D, Delignette A, et al. Perfusion evaluation of acute myocardial infarction using ultrafast cardiac MR imaging with gadolinium DOTA. Eleventh Annual Scientific Meeting of the Society of Magnetic Resonance in Medicine 1992, Berlin: 606.

Jau P, Bonnet JL, Joly P, et al. Etude de l'infarctus du myocarde récent enimagerie par résonance magnétique avec injection de Dota-gadolénium. *Arch Mal coeur Vaiss* 1991; 84(2): 195-200.

Richoz B, Delcour C, Depelchin P, et al. IRM de infarctus myocardique aigu avec injection de Gd-DOTA (15 patients). *Ann Radiol (Paris)* 1990; 33(2): 93-8.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: meios de contraste paramagnéticos para RM, código ATC: V 08 CA 02.

O ácido gadotérico tem propriedades paramagnéticas que realçam o contraste em RM. Não possui atividade farmacodinâmica específica e é inerte biologicamente.

Propriedades farmacocinéticas

A injeção intravenosa de DOTAREM® é distribuída principalmente no fluido extracelular do organismo. Não se liga à albumina, nem atravessa a barreira hematoencefálica íntegra. Em pacientes com função renal normal, a meia vida no plasma é em torno de 90 minutos. A eliminação é via filtração glomerular na forma inalterada. A média do “clearance” plasmático é reduzida em pacientes portadores de insuficiência renal.

O ácido gadotérico é pouco excretado no leite materno e atravessa lentamente a barreira placentária.

Dados pré-clínicos sobre segurança:

Os dados dos estudos não clínicos não mostram riscos especiais para os seres humanos, segundo os estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade a doses repetidas, genotoxicidade e toxicidade para a reprodução.

A toxicidade aguda do ácido gadotérico foi estudada em ratos e camundongos, os resultados mostram que reações adversas (convulsões e sintomas do trato respiratório) somente ocorrem com doses muito mais altas que as indicadas para uso na prática clínica. A administração usual de até 15 vezes a indicada para uso clínico utilizada por um período de até 28 dias, não provoca nenhum efeito particular de vacuolização reversível dos tubos proximais renais.

Os estudos em animais tem demonstrado que a excreção de ácido gadotérico em leite materno é insignificante (menos de 1% da dose).

Nenhum efeito de teratogenicidade foi observado em ratos e camundongos.

Nenhum efeito de mutagenicidade foi observado em sistemas reativos utilizados.

Incompatibilidades

Em ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve misturar-se com outros.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Em caso de antecedentes de alergia ao ácido gadotérico ou a meios de contraste com gadolínio e meglumina.

Contraindicações ligadas à Imagem por Ressonância Magnética:

- Pacientes portadores de marcapasso;
- Pacientes portadores de clipe vascular.

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Administrar somente por via intravenosa.

O ácido gadotérico não deve ser injetado por via subaracnoidea (ou epidural).

Qualquer que seja a dose existe o risco de hipersensibilidade.

Todos os meios de contraste para RM podem provocar reações de hipersensibilidade mais ou menos intensas e até potencialmente mortais. Estas reações de hipersensibilidade são de natureza alérgica (se chamam reações anafiláticas quando são graves) ou não alérgica. Podem ser imediatas (menos de 60 minutos) ou retardadas (até 7 dias). As reações anafiláticas são imediatas e podem provocar a morte. São independentes da dose, podem se desencadear quando o produto é administrado pela primeira vez e são com frequência imprevisíveis.

Existe um risco de hipersensibilidade independentemente da dose injetada.

O risco de reação grave obriga a ter acesso imediato aos meios necessários para a reanimação de urgência.

Os pacientes que já têm apresentado uma reação durante a administração prévia de um meio de contraste para RM a base de gadolínio apresentam um risco superior de nova reação em caso de readministração do mesmo produto ou de outro e, por tanto, se consideram pacientes de risco.

A injeção de ácido gadotérico pode piorar os sintomas de uma asma existente. Em pacientes que apresentam uma asma não controlada por tratamento, a decisão de administrar ácido gadotérico deve ser tomada após realizar uma avaliação a fundo da relação risco/benefício.

Tal como se observa com os meios de contraste iodados, as reações de hipersensibilidade podem ser mais graves em pacientes tratados com betabloqueadores, especialmente se são asmáticos. Estes pacientes podem ser resistentes ao tratamento habitual das reações de hipersensibilidade com betaestimulantes.

#### - Hipersensibilidade aos meios de contraste para IRM

Antes:

- Identificar os indivíduos em risco por uma história detalhada.
- Foram identificados anti-histamínicos H1 e corticosteróides como pré-medicação em pacientes com maior risco de intolerância (com intolerância conhecida aos meios de contraste). No entanto, isso não impede a pré-medicação início de choque anafilático grave ou fatal.

Para a duração do exame, certifique-se de que você tem:

- vigilância médica;
- manutenção do acesso venoso.

Depois:

- Após a administração de um meio de contraste, o paciente será controlada por pelo menos 30 minutos, como eventos adversos mais graves são nesse intervalo.
- o paciente é avisado da possibilidade de reações tardias (até 7 dias).

#### - Insuficiência renal:

Recomenda-se, no uso do produto, controle clínico para casos de insuficiência renal grave.

Houveram relatos de fibrose sistêmica nefrogênica (FSN) associada à utilização de alguns meios de contrastes gadolínicos em pacientes com insuficiência renal grave, aguda ou crônica (TFG ou taxa de filtração glomerular <30 mL/min/1, 73 m<sup>2</sup>). Pacientes submetidos a transplante de fígado estão particularmente em risco uma vez que a incidência de insuficiência renal aguda é elevada neste grupo. Uma vez que existe a possibilidade de ocorrência de FSN com a utilização do ácido gadotérico, o mesmo só deve ser usado em pacientes com insuficiência renal grave e em pacientes no período perioperatório do transplante hepático após a realização de uma análise risco / benefício cuidadosa e se o diagnóstico por imagem for essencial e não puder ser realizado por RM sem contraste .

Hemodiálise logo após a administração do ácido gadotérico pode ser útil para a remoção de ácido gadotérico do corpo. Não há nenhuma evidência para apoiar o início da hemodiálise para a prevenção ou tratamento da FSN em doentes ainda não submetidos a hemodiálise.

#### - Desordem do SNC:

Assim como ocorre com outros agentes de contraste contendo gadolínio, precauções especiais devem ser tomadas em pacientes com baixo limiar convulsivo. Medidas preventivas tais como monitoramento próximo, devem ser tomadas. Todo equipamento e droga necessários para conter qualquer convulsão que possa ocorrer devem estar prontos para uso imediato.

- Recém-nascidos e lactantes

Devido à função renal imatura dos recém-nascidos até 4 semanas e lactantes de até 1 ano de idade, o ácido gadotérico só deve ser utilizado nestes doentes após avaliação cuidadosa.

Para recém-nascidos e crianças, a dose necessária deve ser administrada manualmente.

De acordo com a quantidade de ácido gadotérico a ser administrada, é preferível utilizar o ácido gadotérico em frascos e uma seringa de utilização única, com um volume adaptado ao valor, a fim de alcançar uma maior precisão do volume a ser injetado.

- Idosos

A depuração renal do ácido gadotérico pode ser prejudicada em idosos, é essencialmente importante verificar se há disfunção renal em pessoas com 65 anos ou mais.

Advertências e recomendações para uso por pessoas com mais de 65 anos:

Nenhum ajuste da dosagem é necessário. Como a depuração renal do ácido gadotérico pode ser prejudicada em idosos, é particularmente importante a triagem dos pacientes com 65 anos de idade para disfunção renal.

- Outras associações que devem ser conhecidas

Betabloqueadores, sustâncias vasomotoras, inibidores da enzima conversora, antagonistas dos receptores de angiotensina: estes medicamentos reduzem a eficácia dos mecanismos compensatórios cardiovasculares dos transtornos de pressão; deve-se informar ao médico o uso antes da injeção do complexo de gadolinio e dispor de meios de reanimação.

**Gravidez e Lactação**

**Gravidez**

Não existem dados sobre o uso de ácido gadotérico em mulheres grávidas. Estudos em animais sugerem efeitos nocivos diretos ou indiretos em termos de toxicidade reprodutiva. O ácido gadotérico não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher requira tratamento com este medicamento.

**Lactação**

Os meios de contraste contendo gadolinio são excretados no leite materno em quantidades muito pequenas. Com as doses clínicas não é esperado qualquer efeito sobre o bebê devido à pequena quantidade excretada no leite e má absorção intestinal. O médico e a mãe que amamenta deve decidir se quer continuar ou suspender a amamentação durante 24 horas após a administração de ácido gadotérico.

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

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não se tem observado nenhuma interação com outros medicamentos. Não se tem realizado nenhum estudo formal das interações.

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO**

Solução incolor a amarelo pálido que deve ser conservada em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C).

Este medicamento tem validade de 36 (trinta e seis) meses, a partir da data de sua fabricação.

**Número de lote e data de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com 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.**

**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Solução injetável de uso exclusivo intravenoso.

DOTAREM® não pode ser administrado por injeção subaracnoidea (ou intratecal), pois pode provocar convulsões e levar a morte.

A dose recomendada é 0,1 mmol/kg, equivalente a 0,2 mL/kg em adultos e crianças.

Para a população pediátrica, a dose de 0,1 mmol/kg de peso corporal se aplica a todas as indicações, exceto angiografia.

DOTAREM® não é recomendado para a angiografia em menores de 18 anos de idade devido a dados insuficientes de segurança e eficácia nesta indicação.

Devido a imaturidade da função renal em recém-nascidos até 4 semanas de idade e crianças até 1 ano de idade, DOTAREM® só deve ser utilizado nestes pacientes após consideração cuidadosa com uma dose não superior a 0,1 mmol / kg de peso corporal.

Mais do que uma dose não deve ser utilizado durante o mesmo exame. Devido a falta de informação sobre a administração repetida, injeções de DOTAREM® não devem ser repetidas a menos que o intervalo entre as injeções seja de pelo menos 7 dias.

Em angiografia, dependendo dos resultados do exame em realização, uma segunda injeção poderá ser administrada durante a mesma sessão, se necessário.

Em alguns casos excepcionais, como na confirmação de metástase isolada ou a detecção de tumores leptomeningeais, uma segunda injeção de 0,2 mmol/kg pode ser administrada.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Em ensaios clínicos realizados em 1.941 pacientes, as reações adversas foram relatadas em aproximadamente 3,6% dos pacientes após a administração de ácido gadotérico. As reações adversas notificadas mais frequentemente foram dor e sensação de calor ou frio para o local da injeção, e náuseas.

As reações adversas após a administração de ácido gadotérico são geralmente leves a moderados e de natureza transitória.

Em ensaios clínicos, a dor de cabeça foi mais frequentemente observada e parestesias ( $> 1/10$ ) e, menos frequentemente náuseas, vômitos e reações de pele, tais como erupções cutâneas e prurido ( $> 1/100$  e  $<1/10$ ).

Desde que foi lançado, as reações adversas notificadas mais frequentemente, depois da administração ácido gadotérico são náuseas, vômitos, prurido e hipersensibilidade.

As reações de hipersensibilidade são reações mais frequentemente observadas na pele, que pode ser localizada ou generalizada. Estas reações são geralmente imediatas (ocorrem durante a aplicação ou no momento após o início da injeção), mas, por vezes, também aparece com um atraso (uma hora a vários dias após a injeção), caso em que as reações se manifestam de maneira cutânea.

Reações imediatas consistem de um ou mais efeitos, que aparecem em simultâneo ou sequencialmente, e são geralmente cutâneos, doença respiratória ou cardiovascular. Todas estas reações podem alertar o aparecimento de um choque e muito raramente causam a morte.

Há relatos isolados de fibrose sistêmica nefrogênica (FNS) com o uso do ácido gadotérico, a maioria dos quais foram em pacientes que foram administrados ao mesmo tempo outros meios de contrastes gadolínicos.

A tabela a seguir lista as reações adversas por classes de sistemas de órgãos e ordenados por categorias de frequência: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $1 <1/10$ ), frequentes ( $\geq 1 / 1000-1 <1/100$ ), raros ( $\geq 1000$  a  $<1/1000$ ), muito raros ( $<1/10 000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os dados apresentados foram obtidos a partir de um estudo observacional, envolvendo 82.103 pacientes.

Classificação por sistemas e órgãos	Frequência: Reação adversa
Disturbios do sistema imunológico	Pouco frequentes: hipersensibilidade, choque anafilático, reação anafilática
Distúrbios psiquiátricos	Muito raros: agitação, ansiedade
Disturbios do sistema nervoso	Muito frequentes: parestesia, dor de cabeça Raros: disgeusia Muito raros: coma, convulsões, síncope, pré-síncope, tonturas, parosmia, tremor
Distúrbios oculares	Muito raros: conjuntivite, hiperemia ocular, visão turva, aumento do lacrimejamento, edema palpebral
Cardiopatias	Muito raros: parada cardíaca, bradicardia, taquicardia, arritmias, palpitações
Disturbios vasculares	Muito raros: hipotensão, hipertensão, vasodilatação, palidez
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos	Muito raros: parada respiratória, edema pulmonar, broncoespasmo, laringoespasmo, edema faríngeo, dispnéia, congestão nasal, espirros,

	tosse, garganta seca
Disturbios gastrointestinais	Frequentes: náuseas, vômitos Muito raros: diarreia, dor abdominal, hipersecreção salivar
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Freqüente: prurido, eritema, prurido Raros: urticária, hiperidrose Muito raras: eczema, angioedema (angioedema) Frequência desconhecida: fibrose sistêmica nefrogênica
Músculo-esquelético e sistêmica	Muito raros: contrações musculares, fraqueza muscular, dores nas costas
Disturbios gerais e alterações no local da injeção	Frequente: dor, sensação de calor e sensação de frio no local da injeção Muito raros: mal-estar, dores no peito, febre, arrepios, edema de face, fadiga, desconforto no local de injeção, a reação no local da injeção, inchaço no local da injeção, o extravasamento no ponto de injeção, inflamação no ponto de injeção com extravasamento, necrose no ponto de injeção com extravasamento, flebite superficial
Investigações clínicas	Muito raros: diminuição da saturação de Oxigenio.

As seguintes reações adversas foram relatadas com outros agentes de contraste administrados por via intravenosa para RM. Então, é possível que ocorra durante o tratamento com DOTAREM®.

Sangue e sistema linfático	Hemólise
Distúrbios psiquiátricos	Confusão mental
Distúrbios oculares	Cegueira transitória, dor nos olhos
Distúrbios do ouvido e do labirinto	Zumbido, dor de ouvido
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Asma
Doenças gastrointestinais	Boca seca
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Dermatite bolhosa
Distúrbios renais e urinários	incontinência urinária, necrose tubular renal, insuficiência renal aguda
Investigações clínicas	Extensão eletrocardiograma PR, aumento de ferro sérico, aumento da bilirrubina, aumento da ferritina sérica, testando alterações da função hepática

#### Reações adversas em crianças

Eventos adversos relacionados ao ácido gadotérico são raros em crianças. A previsibilidade destes eventos é idêntico ao relatado em adultos. Quando estes eventos ocorrem são menos graves em crianças do que em adultos.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

## **10. SUPERDOSE**

Nenhum caso de superdosagem foi relatado com DOTAREM®. Após a administração de doses muito elevadas, a perda de líquidos e eletrólitos deve ser compensada por reidratação adequada. A função renal deve ser monitorada durante pelo menos três dias. DOTAREM® pode ser removido por hemodiálise. No entanto, não há nenhuma evidência que a hemodiálise é indicada para prevenção de fibrose sistêmica nefrogênica (FSN).

**Em caso de intoxicação ligue 0800 722 6001 para mais orientações.**

### **Farmacêutico responsável:**

Fabio Bussinger - CRF-RJ 9.277

### **Forma de Apresentação: Frasco Ampola**

Fabricado e Embalado por Guerbet Produtos Radiológicos Ltda.

Rua André Rocha, 3000 Rio de Janeiro - RJ - Brasil

CEP 22710-561

Indústria Brasileira

### **Forma de Apresentação: Seringa Preenchida**

Fabricado e Embalado por Rovi Contract Manufacturing, S.L.

Julian Camarillo, 35 madrid – 28037 – Espanha

Importado por Guerbet Produtos Radiológicos Ltda.

M.S.: 1.4980.0016

Registrado por: Guerbet Produtos Radiológicos Ltda.

Rua André Rocha, 3000 - Rio de Janeiro - RJ – Brasil - CEP 22710-561

CNPJ: 42.180.406/0001-43 - Indústria Brasileira

SAC - 08000 261 290

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA  
USO RESTRITO A HOSPITAIS E CLÍNICAS.  
Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/03/2015



22010-15

**Anexo B**  
**HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA**

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. Do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
			14/01/11	037963/11-8	Notificação de alteração de texto de bula – Adequação à RDC 47/09	Não houve aprovação	Adequação à RDC 47/09	VPS09	
13/09/2013		Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12					- Advertências e Precauções - Interações Medicamentosas - Reações Adversas - Superdose	VPS10	
							Atualização do texto de bula conforme Dotarem vials_SPC_03-2013_FR_v ES.	VPS11	
							Retirada da data de validade do item 7 da bula “7.Cuidados de armazenamento”	VPS12	
04/02/2015	0102840155	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/01/15	0064820155	7115 - Alteração na AFE/AE – Responsável Técnico (automático)	Aprovação automática	- Alteração do Responsável Técnico - Retirada do endereço eletrônico da empresa	VPS13	Cartucho com 1 frasco-ampola de 10 mL, 15 mL, 20 mL ou 60 mL. Caixa com 25 frascos-ampola de 10 mL ou 15 mL. Caixa com 1 seringa preenchida de 10 mL, 15mL ou 20mL.

27/02/2015	01796891/ 55	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					Alteração no item 7 Cuidados de armazenamento da validade em meses.	VPS14	Cartucho com 1 frasco- ampola de 10 mL, 15 mL, 20 mL ou 60 mL. Caixa com 25 frascos-ampola de 10 mL ou 15 mL. Caixa com 1 seringa preenchida de 10 mL, 15mL ou 20mL.
11/03/2015		SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					Inclusão no item apresentações caixa com 25 frascos-ampola de 20 mL.	VPS15	Cartucho com 1 frasco- ampola de 10 mL, 15 mL, 20 mL ou 60 mL. Caixa com 25 frascos-ampola de 10 mL ou 15 mL ou 20mL Caixa com 1 seringa preenchida de 10 mL, 15mL ou 20mL.