



Science for a Better Life

Kogenate[®]FS

Bayer S.A.

Pó Liofilizado

100UI/ml, 200UI/ml e 400UI/ml



Science for a Better Life

Kogenate®FS
fator VIII de coagulação recombinante

Com adaptador para frasco e equipo para infusão

APRESENTAÇÃO:

pó liófilo injetável + solução diluente

Cartucho com frasco-ampola com pó liofilizado + seringa preenchida com 2,5 mL de diluente + adaptador para frasco-ampola + equipo.

Após reconstituição, cada mL do produto contém 100, 200 ou 400 UI de fator VIII de coagulação recombinante.

VIA INTRAVENOSA (I.V.)

USO ADULTO E PEDIÁTRICO. NÃO HÁ RESTRIÇÃO DE IDADE PARA O USO.

COMPOSIÇÃO:

O fator VIII de coagulação recombinante é um concentrado estéril, estável, purificado, não-pirrogênico e seco; que é fabricado utilizando a tecnologia de DNA recombinante.

Cada frasco-ampola com pó liofilizado contém 250 UI, 500 UI ou 1000 UI de fator VIII de coagulação recombinante.

Excipientes: sacarose, histidina, glicina, cloreto de sódio, cloreto de cálcio e polissorbato 80.

Cada seringa preenchida contém: 2,5 mL de água para injeção.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

Antes de iniciar o uso de um medicamento, é importante ler as informações contidas na bula, verificar o prazo de validade e a integridade da embalagem. Mantenha a bula do produto sempre em mãos para qualquer consulta que se faça necessária.

1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Kogenate®FS (fator VIII de coagulação recombinante) é indicado para o tratamento de hemofilia clássica (hemofilia A), e para o tratamento profilático em pacientes pediátricos, reduzindo a ocorrência de hemorragias espontâneas e o risco de lesões articulares decorrentes da hemofilia A.

Kogenate®FS não contém fator de von Willebrand e, portanto, não está indicado no tratamento da doença de von Willebrand.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Kogenate®FS fornece uma maneira de, temporariamente, substituir o fator VIII ausente para manter um ambiente interno estável para o funcionamento do corpo.



Science for a Better Life

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não use este medicamento se você tem intolerância conhecida ou reações alérgicas aos constituintes do produto.

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

➤ Advertências e Precauções:

Sensibilidade conhecida à proteínas de hamster ou camundongo.

Podem ocorrer pressão no peito, tonturas, redução transitória da pressão arterial e náuseas durante a infusão, que podem ser um alerta de reação alérgica.

Podem ocorrer reações alérgicas ou anafiláticas, caso em que a infusão deve ser interrompida imediatamente, enquanto se realiza o tratamento sintomático e terapia de hipersensibilidade conforme o caso. Em caso de choque, procure seu médico.

Pode ocorrer o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes circulantes para fator VIII durante o tratamento de pacientes com hemofilia A. Formação de inibidores é especialmente comum em crianças com hemofilia grave durante seus primeiros anos de tratamento ou em pacientes de qualquer idade que tenham recebido pouco tratamento anterior com fator VIII. No entanto, a formação de inibidores pode ocorrer a qualquer momento no tratamento de um paciente com hemofilia A. Os pacientes tratados com qualquer fator anti-hemofílico, incluindo fator VIII de coagulação recombinante, devem ser cuidadosamente monitorados para o desenvolvimento de anticorpos através da observação clínica adequada e testes laboratoriais, de acordo com a recomendação do centro de tratamento de hemofilia do paciente.

O risco de desenvolver eventos cardiovasculares de pacientes hemofílicos com doenças cardiovasculares ou fatores de risco para essas doenças, pode ser o mesmo de pacientes não hemofílicos, quando a coagulação tiver sido normalizada pelo tratamento com fator VIII.

Infecções relacionadas ao uso de cateteres podem ser observadas quando Kogenate®FS é administrado através de equipos de acesso venoso central (CVAD – *Central Venous Access Devices*). Estas infecções não foram associadas com o produto propriamente dito.

"Atenção diabéticos: contém açúcar."

Não foram realizadas investigações de longo prazo sobre o potencial carcinogênico em animais.

➤ Uso pediátrico

Kogenate®FS é adequado para uso em pacientes pediátricos. Foram realizados estudos de segurança e eficácia em pacientes pediátricos com menos de 4 anos de idade previamente não tratados e em pacientes minimamente tratados.

➤ Uso geriátrico

Os estudos clínicos com Kogenate®FS não incluíram número suficiente de pacientes com 65 anos ou mais para conseguir determinar se eles respondem de modo diferente dos pacientes mais jovens. Entretanto, a experiência clínica com Kogenate®FS e outros produtos com fator VIII não



Science for a Better Life

identificaram diferenças entre pacientes jovens e geriátricos. Como com qualquer paciente que receba Kogenate®FS, a dose para um paciente idoso deve ser individualizada.

➤ **Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas**

Não foram observados efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

➤ **Uso na gravidez**

Também não se sabe se Kogenate®FS pode causar dano fetal quando administrado a gestantes ou afetar a capacidade de reprodução. Não foram conduzidos estudos de reprodução animal com rFVIII. Kogenate®FS deve ser usado durante a gravidez e a lactação somente se estiver claramente indicado.

“Este medicamento não deve ser utilizado em mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.” (Categoria C)

➤ **Interações medicamentosas**

Não são conhecidas interações com outros medicamentos.

- **Incompatibilidades**

Este produto não deve ser misturado com outros diluentes ou produtos medicinais.

- **Interações entre medicamentos**

Além das interações conhecidas de FVIII com outras proteínas da coagulação, nenhum tipo de interação com outros fármacos foi estabelecido.

- **Interações com alimentos**

Não foram estabelecidas interações com alimentos.

- **Interações com plantas medicinais**

Não foram estabelecidas interações com plantas medicinais.

- **Interações laboratoriais**

Não são conhecidas interações laboratoriais.

“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.”

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

Kogenate®FS deve ser armazenado sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8°C). Não utilizar além do prazo de validade indicado no frasco. O armazenamento do pó liofilizado pode ser feito à temperatura ambiente até 25°C durante 3 meses (p. ex.: em casa). Caso o produto seja armazenado fora da refrigeração, adicione, na rotulagem do produto, a data de retirada do mesmo e o novo prazo de validade. A nova data de validade deve ser de 3 meses após sua retirada da refrigeração, ou a data de validade já existente, qualquer que seja o mais curto. Uma vez retirado o produto de refrigeração, não se pode refrigerá-lo novamente. Deve-se evitar congelamento. Proteger da extrema exposição à luz e armazenar o pó liofilizado na embalagem antes de usar.

“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.”



Science for a Better Life

“Após o preparo, administrar em até 3 horas.”

➤ **Aspecto físico**

Antes da reconstituição, Kogenate®FS é um pó liofilizado branco a levemente amarelo e, após reconstituição, a solução é um líquido límpido.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Kogenate®FS é administrado diretamente à corrente sanguínea por injeção intravenosa.

O número de unidades de fator VIII administrado é expresso em Unidades Internacionais (UI), e está relacionado com a atual norma da Organização Mundial de Saúde (OMS) para produtos de fator VIII. A atividade de fator VIII no plasma é expressa em porcentagem (relativa ao plasma humano normal) ou em Unidades Internacionais (relativamente ao Padrão Internacional para fator VIII no plasma). Uma Unidade Internacional (UI) de atividade de fator VIII é equivalente a essa quantidade de fator VIII em 1 mL de plasma humano normal. O cálculo da dosagem necessária de fator VIII baseia-se na constatação empírica que 1 Unidade Internacional (UI) de fator VIII por kg de peso corporal aumenta a atividade plasmática de fator VIII em 1,5% a 2,5% da atividade normal.

A dose e a duração da terapia de substituição com Kogenate®FS necessárias para inibir hemorragias devem ser individualizadas, de acordo com as necessidades do paciente (peso, gravidade da deficiência na função hemostática, local e gravidade/extensão da hemorragia, o nível de inibidores e o nível de fator VIII desejado).

O efeito clínico do fator VIII é o elemento mais importante na avaliação da eficácia do tratamento. Pode ser necessário administrar mais Kogenate®FS do que se calculava a fim de atingir resultados clínicos satisfatórios. Se a dose calculada deixar de atingir os níveis esperados de fator VIII ou se o sangramento não for controlado depois da administração da dose calculada, deve-se suspeitar de inibidor circulante naquele paciente. Sua presença deve ser constatada e seu nível quantificado por exames laboratoriais apropriados. Quando um inibidor está presente, a dose necessária de Kogenate®FS pode ser extremamente variável e só pode ser determinada pela resposta clínica.

Pode-se fazer uma estimativa da elevação percentual do nível do fator VIII num organismo vivo multiplicando-se a dose de Kogenate®FS por quilograma de peso corporal (UI/kg) por 2%.

Cálculo 1:

Dose necessária (UI) = peso corporal (kg) x aumento do fator VIII desejado (% normal) x 0,5 (UI/Kg)

Cálculo 2:

Aumento do fator VIII esperado (% normal) = $(2\% / \text{UI} / \text{kg} \times \text{unidades administradas}) / \text{peso corporal (kg)}$

A dose individual usual é 10-30 UI/Kg de peso corporal.



Science for a Better Life

A dose necessária para obter inibição de hemorragias depende do tipo e da gravidade do episódio de sangramento.

Dosagem necessária para inibição de hemorragias:

Evento hemorrágico	Nível plasmático de atividade do fator VIII terapeuticamente necessário	Dosagem necessária para manter o nível plasmático terapêutico
Pequena hemorragia (hemorragias superficiais em início, hemorragias em articulações)	20-40%	10-20 UI por kg Repetir a dose se há evidência de persistência do sangramento.
Hemorragia moderada a grande (hemorragias em músculos, na cavidade oral, dentro de articulações, trauma conhecido)	30-60%	15-30 UI por kg Repetir uma dose em 12-24 horas se necessário.
Cirurgia (pequenos procedimentos cirúrgicos)		
Grande hemorragia ou que coloque a vida em risco (intracraniana, intra-abdominal ou intratorácica, sangramento gastrointestinal, sangramento no sistema nervoso central, sangramento nos espaços retrofaríngeos ou retroperitoneais ou na bainha do iliopsoas)	80-100%	Dose inicial de 40-50 UI por kg Repetir a dose de 20-25 UI por kg a cada 8-12 horas.
Fraturas		
Traumatismo craniano		
Cirurgia Grandes procedimentos cirúrgicos	~ 100%	a) Por infusão de uma vez só (<i>in bolus</i>): Dose pré-operatória de 50 UI/kg Verificar ~ 100% de atividade antes da cirurgia. Repetir, conforme necessário, depois de 6 a 12 horas inicialmente e por 10 a 14 dias até que a cicatrização esteja completa. b) Por infusão contínua: Elevar a atividade de fator VIII pré-cirúrgico com uma infusão inicial <i>in bolus</i> e, imediatamente após com infusão contínua (em UI / h / kg), ajustar de acordo



Science for a Better Life

		com a depuração diária do medicamento do organismo do paciente e com os níveis de fator VIII desejados por pelo menos 7 dias.
--	--	---

➤ **Taxa de Administração**

Estudos demonstram que toda a dose é administrada em uma média de 5 minutos. A taxa de administração, no entanto, deve ser adaptada à resposta individual de cada paciente.

➤ **Infusão contínua**

Kogenate®FS pode ser administrado por infusão contínua. A velocidade de infusão deve ser calculada com base na depuração do medicamento do organismo e no nível desejado de fator VIII. Em um estudo clínico realizado em pacientes adultos com hemofilia A que se submeteram a uma grande cirurgia, as taxas de infusão de Kogenate®FS foram 0,2 a 3,6 mL/h.

Ex.: Para um paciente de 75 kg com depuração de 3 mL/h/kg, a taxa de infusão inicial seria 3 UI/h/kg para alcançar nível de fator VIII de 100%. Para o cálculo de mL/hora, multiplicar a velocidade de infusão em UI/h/kg por quilo de massa corporal/concentração da solução (UI/mL).

Cálculo da taxa de infusão e da depuração baseado no nível desejado de fator VIII:

	Nível de fator VIII desejado no plasma	Taxa de infusão (UI/kg)	Taxa de infusão (mL/h) para paciente de 75 kg		
Depuração: 3 mL/h/kg			Concentrações de solução de Kogenate®FS		
			100 UI/mL	200 UI/mL	400 UI/mL
	100% (1 UI/mL)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 UI/mL)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 UI/mL)	1,2	0,9	0,45	0,225

Podem ser exigidas taxas superiores de infusão em condições de depuração acelerada do fator durante intervenções cirúrgicas com grandes hemorragias e extenso dano tecidual. Posteriormente, as taxas de infusão devem ser calculadas com base nos níveis reais de fator VIII e a depuração recalculada para cada dia pós-cirúrgico com base na equação:

$$\text{Depuração} = \frac{\text{velocidade de infusão}}{\text{nível real de fator VIII}}$$

Durante a infusão contínua, as bolsas de infusão devem ser trocadas a cada 24 horas.

Foi demonstrado em um estudo clínico realizado com pacientes adultos com hemofilia A, submetidos a uma grande cirurgia, que Kogenate®FS pode ser utilizado para a infusão contínua em cirurgias (pré e pós-operatório). Neste estudo foi usada heparina, um anticoagulante, para evitar tromboflebite, ou seja, formação de um trombo e inflamação da veia no local de infusão, como em qualquer outra infusão intravenosa de longo prazo.

$$\text{Taxa de infusão (UI/h/kg)} = \text{Depuração (mL/h/kg)} \times \text{nível de fator VIII desejável (UI/mL)}$$

A estabilidade clínica e *in vitro* foram demonstradas utilizando bombas ambulatoriais com reservatório de polivinilcloreto (PVC). Kogenate®FS contém baixo nível de polissorbato 80 como excipiente; o polissorbato



Science for a Better Life

80 é conhecido por aumentar a taxa de di-(2-etilhexil) ftalato (DEHP) extraído de materiais em PVC. Isso deve ser considerado para uma administração de infusão contínua.

➤ **Dose máxima diária**

Ver tabela de dosagem necessária para inibição de hemorragias no item “Dosagem”.

➤ **Instruções para uso**

- Informações sobre os materiais que compõem a apresentação de Kogenate®FS utilizados para reconstituição:

- **Adaptador para Frasco**

Com filtro de 15 µm.

Para uso único – descartável.

Conteúdo estéril e não-pirogênico, ou seja, não induz aumento da temperatura corporal.

Não utilizar se a embalagem estiver danificada.

Ver instruções de uso no item “Reconstituição”.

Prazo de Validade e Lote (Exp e Lot): vide informações impressas na embalagem do adaptador para frasco.

Fabricado por: West Pharmaceutical Services Inc. – Lionville PA – 19341 - EUA.

- **Equipo para infusão com filtro**

Não-pirogênico.

Estéril.

Ver instruções de uso no item “Reconstituição”.

Prazo de Validade e Lote (Exp e Lot): vide informações impressas na embalagem do equipo para infusão.

Fabricado por: Becton Dickinson (BD) Nogales, Sonora, México 84094 para Becton Dickinson (BD), Franklin Lakes - NJ - 07417 - EUA.

➤ **Reconstituição**

Para infusão, o produto deve ser preparado sob condições assépticas. Se algum componente da embalagem estiver aberto ou danificado, não utilize este componente.

Medicamentos parenterais devem ser visualmente inspecionados quanto à coloração e presença de material particulado antes da administração. Não utilize Kogenate®FS se estiver turvo ou notar alguma partícula na solução.

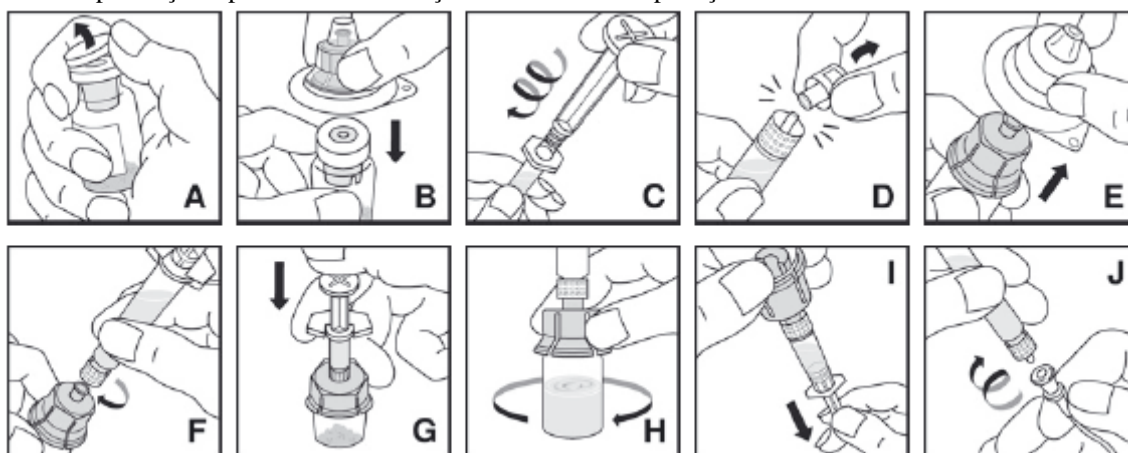
Kogenate®FS deve ser reconstituído e administrado utilizando os componentes fornecidos em cada embalagem.

O produto deve ser utilizado dentro de 3 horas após a reconstituição. Para infusão contínua, durante estudos *in vitro*, a estabilidade química e física foi demonstrada por 24 horas à temperatura de 30°C, em bolsas de PVC.

O produto reconstituído deve ser filtrado antes da sua administração para remover possível material particulado da solução. Esta filtração é realizada utilizando o adaptador para frasco.

Lave bem as mãos antes dos seguintes procedimentos:

1. Aqueça o frasco-ampola e a seringa entre as mãos, sem abri-los, até uma temperatura confortável (não exceder 37°C).
2. Remova o lacre protetor do frasco-ampola (Fig. A). Limpe asépticamente a tampa de borracha com álcool, tendo o cuidado de não tocar na tampa de borracha com as mãos.
3. Coloque o frasco-ampola em uma superfície firme, não escorregadia. Retire a cobertura de papel da embalagem do adaptador para frasco. Não remova o adaptador da embalagem plástica. Segurando a embalagem do adaptador, coloque sobre o frasco-ampola e pressione firmemente para baixo (Fig. B). O adaptador irá perfurar a tampa de borracha do frasco. Não remova a embalagem do adaptador nesta etapa.
4. Cuidadosamente, abra a embalagem (blíster) da seringa retirando a cobertura de papel até a metade. Retire a seringa preenchida com diluente. Segure o êmbolo pela parte superior e retire-o do blíster. Evite tocar a lateral e a parte final rosqueada do êmbolo. Segure a seringa em pé, conecte o êmbolo (segurando pela parte superior) e rosqueie girando firmemente no sentido horário (Fig. C).
5. Segurando a seringa pelo corpo, retire a tampa da ponta da seringa (Fig. D). Não toque a ponta da seringa com as mãos ou em qualquer superfície. Coloque a seringa de lado.
6. Agora remova a embalagem do adaptador (Fig. E).
7. Conecte a seringa preenchida na parte rosqueada do adaptador para frasco e gire no sentido horário (Fig. F).
8. Injete o diluente no frasco-ampola empurrando lentamente o êmbolo para baixo (Fig. G).
9. Gire delicadamente o frasco-ampola até completa dissolução (Fig. H). Não agite o frasco. Assegure-se de que o pó esteja completamente dissolvido. Não use soluções que contenham partículas visíveis ou que apresentem turvação.
10. Retire a solução do frasco-ampola com a seringa, mantendo o frasco-ampola acima do adaptador para frasco e da seringa (Fig. I), e puxando o êmbolo lenta e suavemente. Assegure-se de que o conteúdo total do frasco-ampola foi passado para seringa.
11. Mantenha êmbolo fixo e remova a seringa do adaptador para frasco (o adaptador para frasco deve permanecer fixado ao frasco-ampola). Rosqueie a seringa ao equipo para infusão que se encontra dentro do cartucho e faça a injeção intravenosa (Fig. J).
12. Se o mesmo paciente for receber a administração de mais de um frasco-ampola, faça a reconstituição de cada frasco-ampola com a respectiva seringa com diluente e, posteriormente, junte as soluções em uma seringa maior (não faz parte da apresentação do produto) e administre de maneira usual.
13. De maneira geral, soluções para uso parenteral devem ser inspecionadas visualmente quanto à presença de partículas ou alteração de cor antes da aplicação.





Science for a Better Life

“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?

“Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico ou cirurgião-dentista.”

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

A reação adversa que ocorre mais comumente é a formação de anticorpos neutralizantes (mais prevalente em pacientes não tratados previamente ou pacientes minimamente tratados).

As reações adversas são apresentadas dentro de cada grupo de frequência e classificação por sistema corpóreo. Os dados em *itálico* são eventos da experiência pós-comercialização.

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): formação de inibidor do FVIII em PNTs/PMTs - pacientes não tratados previamente / pacientes minimamente tratados.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): reação no local de infusão, reações de hipersensibilidade associadas à pele.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): *formação de inibidor do FVIII em pacientes previamente tratados (PPTs).*

Desconhecida: *reação febril relacionada à infusão, reações de hipersensibilidade sistêmica (incluindo anafilática), disgeusia (perda do paladar).*

Em estudos clínicos, Kogenate®FS foi usado no tratamento de episódios de sangramento em 60 pacientes não tratados previamente (PNTs) e pacientes pediátricos minimamente tratados (PMTs, definidos como possuindo 4 ou menos dias de exposição). Nove dos 60 pacientes (15%) PNT/PMT tratados com Kogenate®FS desenvolveram inibidores: 6 de 60 (10%) com um título acima de 10 UB e 3 de 60 (5%) com um título abaixo de 10 UB. O número médio de dias de exposição no momento de detecção do inibidor nesses pacientes foi de 9 dias (intervalo de 3 – 18 dias).

Quatro de cinco pacientes, que não atingiram 20 dias de exposição no seguimento após o estudo, finalmente atingiram mais que 20 dias de exposição na continuação pós-estudo e um deles desenvolveu um baixo nível de inibidor. O quinto paciente perdeu o seguimento.

Em estudos clínicos com 73 pacientes previamente tratados (PPT, definidos como havendo mais que 100 dias de exposição), seguidos por 4 anos, novamente nenhum inibidor foi observado.

Em estudos pós-registro extensivos com Kogenate®FS envolvendo mais que 1000 pacientes foi observado o seguinte: no subgrupo PNT/PMT (definido como havendo menos que 20 dias de exposição), menos que 11% desenvolveram inibidores novamente. Menos que 0,2% dos PPT desenvolveram inibidores novamente.

Dados disponíveis relataram taxas de inibidor entre PNTs com hemofilia A grave na faixa de 28 a 38% para produtos FVIII.



Science for a Better Life

“Atenção: Este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.”

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Informe seu médico imediatamente caso ocorra administração acidental de dose maior que a dose prescrita.

“Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.”

MS-1.7056.0045

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura
CRF-SP nº 16532

Fabricado por:
Bayer Healthcare LLC
Berkeley - EUA

Importado por:
Bayer S.A.
Rua Domingos Jorge, 1.100
CEP 04779-900 - Socorro - São Paulo - SP - Brasil
CNPJ: 18.459.628/0001-15

SAC: 0800 7021241
sac@bayerhealthcare.com

Venda sob prescrição médica
VE0113-CCDS07





Science for a Better Life

Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/ petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
Não aplicável	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável
Não aplicável	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/07/2013	08/07/2013	<ul style="list-style-type: none">• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?