

Streptase[®]
(estreptoquinase)

**CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos
Ltda.**

**Pó liofilizado para solução injetável
250.000 UI, 750.000 UI e 1.500.000 UI**

Streptase®

estreptoquinase

APRESENTAÇÕES

Streptase® 250.000 UI: embalagem contendo 1 frasco-ampola com 250.000 UI de pó liofilizado para solução injetável

Streptase® 750.000 UI: embalagem contendo 1 frasco-ampola com 750.000 UI de pó liofilizado para solução injetável

Streptase® 1.500.000 UI: embalagem com 1 frasco-ampola com 1.500.000 UI de pó liofilizado para solução injetável

VIA INTRAVENOSA E INTRA-ARTERIAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de pó liofilizado contém:

Streptase® 250.000 UI :
estreptoquinase.....250.000 UI

Streptase® 750.000 UI :
estreptoquinase.....750.000 UI

Streptase® 1.500.000 UI :
estreptoquinase.....1.500.000 UI

Excipientes: albumina humana, glutamato de sódio monobásico , fosfato de sódio monobásico di-hidratado e fosfato de sódio dibásico di-hidratado.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Streptase® é indicado no tratamento de:

Administração sistêmica

- Infarto agudo transmural do miocárdio (não mais que 12 horas) com elevação persistente do segmento ST ou recente bloqueio do ramo esquerdo;
- Trombose venosa profunda (não mais que 14 dias);
- Embolia pulmonar maciça aguda;
- Trombose aguda e subaguda das artérias periféricas;
- Doença arterial obstrutiva crônica (não mais que 6 semanas);
- Oclusão de artéria ou veia central da retina (oclusões arteriais de não mais que 6 a 8 horas, oclusões venosas de não mais que 10 dias).

Administração Local

- Infarto agudo do miocárdio para a reabertura dos vasos coronários (não mais que 12 horas);
- Trombose aguda, subaguda e crônica, bem como embolia de veias periféricas e vasos arteriais.

Nota: Não há relatos sobre o resultado da terapia na administração fora das faixas de tempo indicadas acima.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A produção de estreptoquinase altamente purificada promoveu a nível mundial o uso clínico da substância para iniciar e manter uma atividade fibrinolítica adequada.

A eficácia de **Streptase**® no tratamento de doenças tromboembólicas foi estabelecida em investigações angiográficas amplas em numerosos estudos.

De acordo com "Consensus Development Conference" do Instituto Nacional de Saúde, E.U.A., a terapia trombolítica com **Streptase**® pode atingir os objetivos de administração ideal como segue:

- Lisar trombos e êmbolos e restaurar a circulação normal;
- Normalizar os distúrbios hemodinâmicos e reduzir a morbidade;
- Prevenir danos valvulares venosos e hipertensão venosa decorrente nas extremidades mais baixas;
- Prevenir dano permanente do leito vascular pulmonar e reduzir a probabilidade de hipertensão pulmonar persistente.

Referências bibliográficas:

- WHITE, H.D. et al.: Effect of intravenous streptokinase on left ventricular function and early survival after acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1987, 317: p.850-855.
- EMERAS Collaborative Group: Randomized trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. *The Lancet*, 1993, 8874: p.767-772
- ISIS-2 Collaborative Group: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *The Lancet* (1988), ii: p. 349-360.
- ISIS-3 Collaborative Group: ISIS-3 – a randomized comparison of streptokinase vs. tissue plasminogen activator vs. anistreplase and of aspirin plus heparin plus heparin vs. aspirin alone among 41.299 cases of suspected myocardial infarction. *The Lancet*, 1992, 339: p.753-770.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Streptase® é uma proteína bacteriana altamente purificada extraída de filtrado de cultura de estreptococos beta-hemolíticos do Grupo C de Lancefield.

Propriedades Farmacodinâmicas

A ativação do sistema fibrinolítico endógeno é iniciada pela formação de um complexo estreptoquinase-plasminogênio.

Este complexo possui propriedades ativadoras e converte o plasminogênio em plasmina proteolítica e fibrinolítica ativa. Quanto mais o plasminogênio é ligado dentro deste complexo ativador, menos plasminogênio é deixado para ser convertido em sua forma enzimaticamente ativa.

Assim, altas doses de estreptoquinase estão associadas a um menor risco de sangramento e vice-versa.

Após a administração intravenosa ou intra-arterial e neutralização do título individual de anticorpos antiestreptoquinase, a estreptoquinase está imediatamente disponível sistemicamente ou localmente para a ativação do sistema fibrinolítico.

Propriedades Farmacocinéticas

Devido ao alto grau de afinidade e à rápida reação entre estreptoquinase e anticorpos antiestreptoquinase, que possivelmente estão presentes no sangue dos pacientes, quantidades baixas de estreptoquinase são eliminadas do sangue com uma meia-vida de 18 minutos. A meia-vida de eliminação da estreptoquinase com base na formação do ativador é de cerca de 80 minutos.

A maior parte da estreptoquinase é degradada a peptídeos e eliminada pelo intestino e rins.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Streptase® não deve ser utilizado em casos de reações alérgicas graves à preparação.

Devido ao risco aumentado de hemorragia na terapia trombolítica, **Streptase®** é contraindicado nas seguintes situações:

- Hemorragia interna existente ou recente;
- Todas as formas de coagulação sanguínea reduzida, em particular fibrinólise espontânea e distúrbios graves de coagulação;
- Acidente cerebrovascular recente, cirurgia intracraniana ou intraespinhal;
- Neoplasia intracraniana;
- Trauma craniano recente;
- Malformação arteriovenosa ou aneurisma;
- Neoplasia conhecida com risco de hemorragia;
- Pancreatite aguda;
- Hipertensão arterial grave com valores sistólicos acima de 200 mm Hg e/ou diastólicos acima de 100 mm Hg ou alterações hipertensivas retinianas Grau III/IV;
- Implantação recente de uma prótese de vaso sanguíneo;
- Tratamento simultâneo com anticoagulantes orais (RNI > 1,3);
- Danos graves no fígado ou nos rins;
- Endocardite ou pericardite. Casos isolados de uma pericardite, diagnosticada de forma errada como infarto agudo do miocárdio e tratada com **Streptase®**, resultaram em efusões pericárdicas incluindo tamponamento;
- Tendência conhecida à hemorragia;
- Cirurgias de grande porte recentes (6º ao 10º dia pós-operatório, dependendo da gravidade da intervenção cirúrgica);
- Cirurgias invasivas, por exemplo, biópsia recente do órgão, massagem cardíaca com tórax fechado a longo prazo (traumática).

Na administração local também é possível um efeito sistêmico. Portanto, as contraindicações acima mencionadas também devem ser consideradas no caso da administração local.

Categoria C: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este medicamento não é indicado para menores de 18 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Avaliação individual de risco/benefício

O risco da terapia em caso de eventos tromboembólicos que ameçam a vida, particularmente hemorragias, deve ser considerado contra o benefício esperado em casos como:

- Hemorragia gastrointestinal grave recente, por exemplo, úlcera péptica ativa;
- Risco de hemorragia local grave, por exemplo, em caso de aortografia por via lombar (angiografia da artéria principal da seção das vértebras lombares);
- Trauma recente (lesão grave) e ressuscitação cardiopulmonar;
- Cirurgias invasivas, por exemplo, intubação recente;
- Punção de vasos não-compressíveis, injeções intramusculares;
- Parto recente, aborto (incluindo aborto espontâneo);
- Doenças do trato urogenital com sangramento ou potencial risco de sangramento (cateter da bexiga implantado);
- Doença trombótica séptica conhecida (formação de coágulos em caso de envenenamento sanguíneo);
- Degeneração aterosclerótica grave, doenças cerebrovasculares;
- Doenças com cavidade (por exemplo, tuberculose aberta);
- Defeitos da válvula mitral ou fibrilação atrial.

Administração local

Um efeito sistêmico também é possível durante a administração local. Portanto, as advertências especiais mencionadas acima também devem ser consideradas para a administração local.

Anticorpos antistreptococina

Por existir uma probabilidade aumentada de resistência devido aos anticorpos antistreptococina, o retratamento com **Streptase**[®] ou produtos contendo estreptococina pode não ser eficaz se administrado por mais de 5 dias, em especial entre 5 dias e 12 meses, após o tratamento inicial. Da mesma forma, o efeito terapêutico pode ser reduzido em pacientes com infecções estreptocócicas recentes, tais como faringite estreptocócica, febre reumática aguda, glomerulonefrite aguda.

Velocidade de infusão e profilaxia com corticosteroides

No início do tratamento, a queda na pressão sanguínea, o aumento ou a diminuição da frequência cardíaca (em casos individuais, chegando até choque) são comumente observados. Portanto, no início da terapia a infusão deve ser feita lentamente. Além disso, os corticosteroides podem ser administrados profilaticamente.

Pré-tratamento com heparina ou derivados cumarínicos

Se o paciente está sob heparinização ativa, esta deve ser neutralizada pela administração de sulfato de protamina, antes do início da terapia trombolítica. O tempo de trombina não deve ser superior a duas vezes o valor de controle normal anterior ao início da terapêutica trombolítica. Em pacientes previamente tratados com derivados cumarínicos, a RNI (Relação Normalizada Internacional) deve ser inferior a 1,3 antes do início da infusão de estreptococina.

Tratamento simultâneo com ácido acetilsalicílico

Foi observado um efeito mutuamente reforçador, positivo do ácido acetilsalicílico e estreptococina na expectativa de vida de pacientes com suspeita de infarto do miocárdio. A administração de ácido acetilsalicílico deve ser iniciada antes da terapia com estreptococina e deve continuar por pelo menos um mês.

Punção arterial

Caso uma punção arterial seja necessária durante a terapia intravenosa, os vasos superficiais são preferíveis. Após a punção, deve ser aplicada compressão local por pelo menos 30 minutos por meio de um curativo compressivo e o local da punção deve ser observado frequentemente para comprovar a ausência de sangramento.

Gravidez e lactação

Categoria C: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Devido ao risco para o feto, **Streptase**[®] deve ser administrado durante a gravidez somente após uma avaliação cuidadosa dos riscos. Nas primeiras 18 semanas de gravidez o uso de estreptoquinase deve ser restrito apenas em indicação vital. Informação do uso de **Streptase**[®] durante a amamentação não está disponível.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O tratamento simultâneo ou prévio com anticoagulantes (por exemplo, heparina) e substâncias que inibem a formação ou a função plaquetária (por exemplo, inibidores da agregação plaquetária, dextranas) pode aumentar o risco de hemorragia.

Antes de iniciar a lise sistêmica a longo prazo de trombose venosa profunda e oclusões arteriais com estreptoquinase, deve-se permitir que cessem os efeitos das drogas que agem sobre a formação ou função plaquetária.

Incompatibilidades

Não são conhecidas incompatibilidades.

Para posterior diluição da solução reconstituída, são recomendadas soluções especiais para infusão (veja também o item "8.Posologia e Modo de Usar").

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Streptase[®] deve ser conservado em sua embalagem original sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8 °C). Não congelar. O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

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.

Uma vez reconstituído com solução salina fisiológica, a estabilidade físico-química de **Streptase**[®] é mantida durante 24 horas, entre 2 e 8 °C. Do ponto de vista microbiológico, como **Streptase**[®] não contém conservantes, **o produto reconstituído deve ser utilizado imediatamente. Se não for administrado imediatamente, o armazenamento não deve exceder 24 horas, em temperatura entre 2 e 8 °C.**

Streptase® é apresentado como um liofilizado branco. Após a reconstituição com solução fisiológica é obtida uma solução límpida, incolor a amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Nota: Quando a terapia trombolítica é necessária ou quando uma elevada concentração de anticorpos contra estreptoquinase estiver presente, ou quando a terapia com estreptoquinase foi administrada recentemente (mais de 5 dias e menos de um ano, previamente), fibrinolíticos homólogos devem ser utilizados (ver também o item “5. Advertências e Precauções:”).

▪ Infarto agudo transmural do miocárdio com elevação persistente do segmento ST ou recente bloqueio do ramo esquerdo

Administração sistêmica: Na lise de curto prazo para o tratamento do infarto agudo do miocárdio, administrar 1.500.000 UI de **Streptase®** dentro de 60 min.

Administração local: Em pacientes com infarto agudo do miocárdio é administrado, em média, um bolo intracoronário de 20.000 UI de **Streptase®** e uma dose de manutenção de 2.000 UI a 4.000 UI por minuto durante 30 min. a 90 min.

▪ Trombose aguda, subaguda e crônica / embolia de vasos arteriais e venosos periféricos e doença arterial obstrutiva crônica

Administração sistêmica: Na trombólise de curto prazo, adultos com obstruções de vasos arteriais e venosos periféricos / embolias recebem uma dose inicial de 250.000 UI de **Streptase®** dentro de 30 min., seguido por uma dose de manutenção de 1.500.000 UI por hora ao longo de um período máximo de seis horas. A infusão por seis horas de **Streptase®** pode ser repetida no dia seguinte, dependendo do sucesso terapêutico da lise. No entanto, a repetição do tratamento não deve, em hipótese alguma, ser realizada depois de 5 dias após a primeira aplicação.

Como uma alternativa para a lise de curto prazo, uma lise de longo prazo para o tratamento de oclusões periféricas pode ser considerada. Uma dose inicial de 250.000 UI de **Streptase®** é administrada dentro de 30 min., seguida por uma dose de manutenção de 100.000 UI por uma hora. A duração do tratamento depende da extensão e localização da oclusão vascular. Na oclusão vascular periférica a duração máxima é de 5 dias.

Administração local: Pacientes com trombose aguda, subaguda ou crônica e embolia periférica recebem 1.000 UI a 2.000 UI de **Streptase®** em intervalos de 3 a 5 min. A duração da administração depende da extensão e localização da oclusão vascular, totalizando em até 3 horas uma dose de, no máximo, 120.000 UI de **Streptase®**.

A angioplastia transluminal percutânea pode ser realizada simultaneamente, se necessário.

▪ Oclusões de artérias ou veias centrais da retina

Administração sistêmica: Em caso de trombose dos vasos centrais da retina, a lise de oclusões arteriais deve ser limitada ao máximo de 24 horas e de oclusões venosas ao máximo de 72 horas. Se for indicada a continuação da trombólise devido a oclusões trombóticas extensas, a terapia deve ser interrompida por um dia, seguida pela administração de um fibrinolítico homólogo.

▪ Dose para recém-nascidos, lactentes e crianças

Não há experiência suficiente do tratamento de crianças com **Streptase**[®]. O benefício do tratamento deve ser avaliado em função dos riscos potenciais que podem agravar a situação de risco à vida.

▪ Controle do tratamento

Administração sistêmica: Em caso de lise de curto prazo deve-se administrar heparina por seis horas durante ou após a infusão de **Streptase**[®], quando o tempo de trombina (TT) ou o tempo de tromboplastina parcial (TTPa) atingirem menos de duas ou 1,5 vezes o valor de referência normal, respectivamente. O TT e o TTPa devem ser prolongados para 2 a 4 vezes e 1,5 a 2,5 vezes o valor normal, respectivamente, a fim de assegurar uma proteção suficiente contra retrombose.

Se a infusão de **Streptase**[®] não for repetida a terapia com heparina deve ser instituída simultaneamente com a administração de anticoagulantes orais (ver "Acompanhamento do tratamento").

A lise de longo prazo é controlada com o tempo de trombina (TT). Deve-se buscar um prolongamento do tempo de trombina (TT) de 2 a 4 vezes, considerado como uma proteção anticoagulante suficiente. Portanto, uma administração simultânea de heparina pode tornar-se necessária a partir da 16^a. hora do tratamento. Se o TT após a 16^a. hora ainda for prolongado por mais de 4 vezes o valor de referência normal, a dose de manutenção de **Streptase**[®] deve ser dobrada por várias horas até que o TT retroceda.

Administração local: Comumente em angiografias, a heparina é administrada, se necessário, antes da angiografia como meio de proteção contra trombose induzida por cateter. O sucesso do tratamento pode ser determinado pela angiografia. Com um fluxo sanguíneo suficiente por mais de 15 minutos, a terapia pode ser considerada bem sucedida e, em seguida, finalizada.

▪ Acompanhamento do tratamento

Depois de cada série da terapia com estreptoquinase, um acompanhamento do tratamento com anticoagulantes ou inibidores da agregação plaquetária, pode ser instituído como uma prevenção da retrombose. Na terapia com heparina, em especial, deve-se considerar um risco aumentado de hemorragia. A terapia com heparina é controlada individualmente com o TT ou o TTPa. Deve-se buscar um prolongamento do TT de 2 a 4 vezes e do TTPa de 1,5 a 2,5 vezes. Para a profilaxia a longo prazo, anticoagulantes orais como, por exemplo, derivados da cumarina ou inibidores da agregação plaquetária podem ser usados.

Modo de Administração

Streptase[®] é administrado por via intravenosa ou intra-arterial. A duração do tratamento depende da natureza e extensão da obstrução vascular e difere de acordo com a indicação (ver item "Posologia").

Streptase[®] é apresentado como um liofilizado branco. Após a reconstituição com solução fisiológica é obtida uma solução límpida, incolor a amarelada.

Para garantir que o conteúdo do frasco seja rápida e completamente reconstituído, 5 mL de solução salina fisiológica devem ser injetados no frasco de **Streptase**[®] contendo vácuo e o vácuo residual eliminado soltando-se por um instante a agulha da seringa.

Para a administração com uma bomba de infusão, podem ser utilizados como diluentes: solução salina fisiológica, solução de Ringer-lactato, solução de glicose 5% ou solução de levulose. Para diluições maiores, especialmente quando é necessária uma boa estabilidade durante períodos prolongados, pode ser utilizada poligelina como diluente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas são baseadas em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização. As seguintes categorias padrão de frequência são usadas:

Muito comum	>	1 / 10
Comum	>	1 / 100 e <1 / 10
Incomum	>	1 / 1.000 e <1 / 100
Rara	>	1 / 10.000 e <1 / 1.000
Muito rara	<	1 / 10.000 (incluindo casos isolados relatados)

Distúrbios sanguíneos

- Comuns: Hemorragias no local da injeção e equimoses. Sangramento gastrointestinal ou urogenital, epistaxe.
- Incomuns: Hemorragia cerebral com suas complicações e possíveis consequências fatais, hemorragias da retina, hemorragias graves (também com consequência fatal), incluindo hemorragias do fígado, sangramentos retroperitoniais, ruptura do baço. As transfusões de sangue são raramente necessárias.
- Muito raros: Hemorragias no pericárdio, incluindo a ruptura do miocárdio durante tratamento trombolítico de infarto agudo do miocárdio.

Em complicações hemorrágicas graves, o tratamento com **Streptase**[®] deve ser interrompido e um inibidor de proteinase, por exemplo aprotinina, deve ser administrado na seguinte dose: inicialmente 500.000 KIU (Unidade de Inativador de Calicreína), se necessário até 1 milhão de KIU, seguido por 50.000 KIU por hora através de gotejamento intravenoso até cessar o sangramento. Além disso, a combinação com antifibrinolíticos sintéticos é recomendada. Se necessário, fatores de coagulação podem ser administrados. A administração adicional de antifibrinolíticos sintéticos foi relatada como sendo eficaz em alguns casos isolados de episódios hemorrágicos.

Doenças do sistema imunológico

- Muito comuns: Desenvolvimento de anticorpos antistreptoquinase (ver também item "5. Advertências e Precauções").
- Comuns: Reações alérgico-anafiláticas com erupções na pele, rubor, prurido, urticária, edema angioneurótico, dispnéia, broncoespasmo ou queda da pressão arterial.
- Muito raras: Reações alérgicas tardias, tais como a doença do soro, artrite, vasculite, nefrite e sintomas neuroalérgicos (polineuropatia, por exemplo, síndrome de Guillain Barré), reações alérgicas graves chegando até choque, incluindo parada respiratória.

Reações alérgicas leves ou moderadas podem ser controladas com o uso concomitante de anti-histamínicos e / ou corticosteroides. Se uma reação alérgico-anafilática grave ocorrer, a administração de **Streptase**[®] deve ser interrompida imediatamente e um tratamento adequado deve ser iniciado. Os padrões médicos atuais para o tratamento do choque devem ser observados. A terapia de lise deve ser continuada com fibrinolíticos homólogos.

Distúrbios do sistema nervoso

- Raros: sintomas neurológicos (por exemplo, tonturas, confusão, paralisia, hemiparesia, agitação ou convulsões) no contexto das hemorragias cerebrais ou distúrbios cardiovasculares com hipoperfusão do cérebro.

Cardiopatias e distúrbios vasculares

- Comuns: No início do tratamento, queda da pressão arterial, taquicardia ou bradicardia (ver também item “Advertências e Precauções”, subtítulo “Velocidade de infusão e profilaxia com corticosteroides”).
- Muito raros: Embolia por cristais de colesterol.

Na definição do tratamento fibrinolítico com **Streptase®** em pacientes com infarto do miocárdio, os seguintes eventos foram relatados como complicações de infarto do miocárdio e / ou sintomas de reperfusão:

- Muito comuns: Hipotensão, distúrbios da frequência e do ritmo cardíaco, angina peitoral.
- Comuns: Isquemia recorrente, insuficiência cardíaca, reinfarto, choque cardiogênico, pericardite, edema pulmonar.
- Incomuns: Parada cardíaca (levando à parada respiratória), insuficiência mitral, efusão pericárdica, tamponamento cardíaco, ruptura do miocárdio, embolia pulmonar ou periférica. Estas complicações cardiovasculares podem ser potencialmente fatais e podem levar à morte. Durante a lise local de artérias periféricas, a embolização distal não pode ser excluída.

Distúrbios respiratórios

- Muito raros: edema pulmonar não-cardiogênico, após terapia trombolítica intracoronária em pacientes com infarto do miocárdio extenso.

Distúrbios gastrointestinais

- Comuns: náusea, diarreia, dor epigástrica e vômitos.

Perturbações gerais

- Comuns: dores de cabeça e nas costas, dor muscular, calafrios e / ou aumento da temperatura, bem como astenia / indisposição.

Exames

- Comuns: elevações transitórias das transaminases séricas, bem como da bilirrubina.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

As consequências da administração de uma dose excessiva de **Streptase®** não são conhecidas.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0151.0116

Farm. Resp.: Ulisses Soares de Jesus

CRF-SP 67.021

Fabricado por:

CSL Behring GmbH

Marburg – Alemanha

Importado por:

CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.

Rua Olimpíadas, 134 – 9º andar

CEP: 04551-000 – São Paulo – SP

C.N.P.J 62.969.589/0001-98

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

CSL Behring



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do excipiente	Assunto	Data do expediente	Nº do excipiente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
NA	NA	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2014	1100303/14- 1	10279 – PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	15/12/2014	NA	NA	NA