

Anexo A

Zencef[®]

Agila Especialidades Farmacêuticas Ltda

Pó para solução Injetável

750 mg

Zencef[®]

cefuroxima sódica

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Zencef[®] (cefuroxima sódica)

APRESENTAÇÃO

Pó para solução injetável 750mg IV/IM – Embalagem contendo 50 frascos-ampola

VIA INTRAMUSCULAR OU INTRAVENOSA USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de **Zencef[®]** contém:

cefuroxima (como sal sódico).....750 mg

Cada frasco-ampola contém 42 mg de sódio (1,8mEq)

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Zencef[®] é um antibiótico cefalosporínico bactericida, resistente à maioria das beta-lactamases e ativo contra uma ampla gama de organismos gram-positivos e gram-negativos.

Zencef[®] é indicado para o tratamento de infecções, antes mesmo da identificação do patógeno ou quando este se mostra sensível à cefuroxima.

As indicações incluem:

- Infecções do trato respiratório, por exemplo: bronquite aguda e crônica, bronquiectasia infectada, pneumonia bacteriana, abscesso pulmonar e infecções pós-operatórias do tórax.
- Infecções do ouvido, nariz e garganta, por exemplo: sinusite, amigdalite, faringite e otite média.
- Infecções do trato urinário, por exemplo: pielonefrite aguda e crônica, cistite e bacteriúria assintomática.
- Infecções de tecidos moles, por exemplo: celulite, erisipela e infecções de feridas.
- Infecções de juntas e ossos, por exemplo: osteomielite e artrite séptica.
- Infecções ginecológicas, obstétricas e doenças inflamatórias pélvicas.
- Gonorreia, particularmente quando a penicilina não é adequada.
- Outras infecções, incluindo sepse, meningite e peritonite.
- Profilaxia contra infecção nas cirurgias abdominal, pélvica, ortopédica, cardíaca, pulmonar, esofágica e vascular, nas quais existe elevado risco de infecção.

Geralmente **Zencef[®]** é eficaz isoladamente. Porém, quando necessário, pode ser usado em associação com um antibiótico aminoglicosídeo ou com metronidazol (oralmente, por supositório ou injetável), especialmente para a profilaxia em cirurgia ginecológica ou colônica.

A cefuroxima também está disponível como o éster axetil para administração oral. Isso permite o uso de terapia sequencial com o mesmo antibiótico, quando está clinicamente indicada a alteração de terapia parenteral para oral. Se for usado, quando necessário, antes da terapia oral com axetilcefuroxima, **Zencef[®]** é eficaz no tratamento da pneumonia e das exacerbações agudas da bronquite crônica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo nos países escandinavos demonstrou eficácia de cefuroxima em infecções de partes moles¹.

Um estudo Húngaro demonstrou eficácia em pneumonias, infecção urinária, colangite, entre outras infecções².

Estudo Chileno de 1991 demonstrou 100% de cura clínica em pacientes com infecção urinária³.

Estudo realizado em crianças, demonstrou eficácia de 95% em meningite bacteriana⁴.

Estudo em pacientes com infecção de partes moles demonstrou eficácia de 96%¹.

Outros estudos demonstram eficácia em infecção urinária e meningite bacteriana^{3,5}.

1. Hugo H et al, Scand J Infec Dis 12: 227-230, 1980

2. Graber H et al, International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology, vol 21 n 8 1982, 399-403

3. Castrillon G M et al, Rev med Chile, 1991; 119: 913-16

4. Marks et al., Journal of Pediatrics, July 1996, 124

5. Bahaeldin H K et al, Clinical Therapeutics, Vol 5 n 6, 1983

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A cefuroxima é um efetivo e bem caracterizado agente antibacteriano, apresentando atividade bactericida contra uma larga margem de bactérias comuns, incluindo linhagens produtoras da enzima beta-lactamase. A cefuroxima possui boa estabilidade à beta-lactamase bacteriana e, consequentemente, é ativo contra a maioria das linhagens resistentes à ampicilina e à amoxicilina.

A ação bactericida da cefuroxima resulta da inibição da síntese da parede celular bacteriana através da ligação às proteínas-alvo essenciais.

Espera-se que a atividade farmacológica de **Zencef®** tenha início imediatamente após administração da droga, devido a sua rápida absorção.

Zencef® é geralmente ativo contra os seguintes microrganismos *in vitro*:

Aeróbios Gram-negativos

Escherichia coli; *Klebsiella* sp., *Proteus mirabilis*, *Providencia* sp., *Proteus rettgeri*, *Haemophilus influenzae* (incluindo linhagens resistentes à ampicilina), *Haemophilus parainfluenzae* (incluindo linhagens resistentes à ampicilina), *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* (incluindo linhagens produtoras e não produtoras de penicilinase), *Neisseria meningitidis* e *Salmonellae* sp.

Aeróbios Gram-positivos

Staphylococcus aureus e *Staphylococcus epidermidis* (incluindo linhagens produtoras de penicilinase, mas excluindo as linhagens resistentes à meticilina), *Streptococcus pyogenes* (e outros estreptococos beta-hemolíticos), *Streptococcus* do Grupo B (*Streptococcus agalactiae*), *Streptococcus mitis* (grupo viridans) e *Bordetella pertussis*.

Anaeróbios

Cocos Gram-negativos e Gram-positivos (incluindo espécies de *Peptococcus* e *Peptostreptococcus*).

Bacilos Gram-positivos (incluindo muitas espécies de *Clostridium*) e Bacilos Gram-negativos (incluindo espécies de *Bacteroides* e *Fusobacterium*), *Propionibacterium* spp.

Outros microrganismos

Borrelia burgdorferi.

Os seguintes microrganismos não são sensíveis ao **Zencef®**:

Clostridium difficile, *Pseudomonas* sp., *Campylobacter* sp., *Acinetobacter calcoaceticus*, *Listeria monocytogenes*, linhagens de *Staphylococcus aureus* e de *Staphylococcus epidermidis* resistentes à meticilina, e de *Legionella* sp.

Algumas linhagens dos seguintes microrganismos não são sensíveis ao **Zencef®**:

Enterococcus (*Streptococcus*) *faecalis*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter* sp., *Citrobacter* sp., *Serratia* sp., *Bacteroides fragilis*.

In vitro, demonstrou-se que as atividades combinadas do **Zencef®** e aminoglicosídeos são no mínimo aditivas, com evidência ocasional de sinergismo.

Propriedades farmacocinéticas

Os níveis séricos máximos de cefuroxima são atingidos 30 a 45 minutos após a administração intramuscular de **Zencef®**. A meia-vida plasmática é de aproximadamente 70 minutos, tanto após a injeção intramuscular quanto a intravenosa. Nas primeiras semanas de vida, a meia-vida plasmática da cefuroxima pode ser de três a cinco vezes maior do que a do adulto. A administração concomitante de probenecida produz um pico sérico elevado e prolonga a excreção do antibiótico.

A recuperação da droga inalterada na urina é praticamente completa (85-90%) nas 24 horas que se seguem à administração, sendo a maior parte eliminada nas primeiras seis horas. A cefuroxima não é metabolizada e é excretada através dos túbulos renais e por filtração glomerular.

Concentrações superiores aos níveis inibitórios mínimos para patógenos comuns podem ser atingidas nos ossos, líquido sinovial e humor aquoso. **Zencef®** atravessa a barreira hematoencefálica quando as meninges estão inflamadas. A ligação da cefuroxima às proteínas plasmáticas varia de 33 a 50%, dependendo da metodologia usada.

Os níveis séricos de cefuroxima podem ser reduzidos por diálise.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este produto está contraindicado para pessoas que apresentem hipersensibilidade a antibióticos cefalosporínicos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Recomenda-se cuidado especial para os pacientes que já experimentaram reação anafilática à penicilina ou a outros beta-lactâmicos.

Recomenda-se cautela na administração de antibióticos cefalosporínicos em doses elevadas quando o paciente está em uso concomitante de diuréticos potentes, como a furosemida, e com aminoglicosídeos, uma vez que há suspeita de que tais associações afetem adversamente a função renal. A função renal deve ser monitorada nestes pacientes, nos idosos e naqueles com disfunção renal pré-existente.

Assim como em outros regimes terapêuticos usados no tratamento da meningite, foi relatada perda de audição de leve a moderada em número reduzido de pacientes pediátricos tratados com **Zencef®**. Também foi notada persistência de culturas de líquido cérebro-espinal positivas para *Haemophilus influenzae* em 18-36 horas após a injeção de **Zencef®**, assim como em outras antibioticoterapias. Entretanto, a relevância clínica destes achados é desconhecida.

Assim como acontece com outros antibióticos, o uso de **Zencef®** pode resultar no crescimento de cândida. O uso prolongado pode também resultar no crescimento de outros microrganismos não suscetíveis (por exemplo: *Enterococcus*, *Clostridium difficile*), o que pode requerer a interrupção do tratamento.

Foram reportados casos de colite pseudomembranosa com o uso de antibióticos, cuja gravidade pode variar de leve à fatal. Entretanto, é importante considerar este diagnóstico em pacientes que desenvolverem diarreia durante ou após o uso de antibióticos. Se ocorrer diarreia prolongada ou significativa ou o paciente apresentar cólicas abdominais, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente e o paciente deve ser examinado em seguida.

Em um regime de terapia sequencial, o tempo de troca para a terapia oral é determinado pela gravidade da infecção, o estado clínico do paciente e a suscetibilidade dos patógenos envolvidos. Se não houver melhora clínica em 72 horas, deve ser mantido o tratamento parenteral.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram reportados.

Gravidez e lactação

Embora não haja evidência experimental de efeitos embriopáticos ou teratogênicos atribuíveis ao **Zencef®**, deve-se ter precaução, como com qualquer medicamento, quando de seu uso em mulheres nos estágios iniciais da gestação. A cefuroxima é excretada no leite materno, portanto, deve-se administrar **Zencef®** com cautela em lactantes.

Categoria C de risco na gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Assim como com outros antibióticos, **Zencef**[®] pode afetar a flora intestinal, resultando em menor reabsorção de estrógeno e redução da eficácia de contraceptivos orais combinados.

Zencef[®] não interfere com os testes enzimáticos para glicosúria.

Pode ser observada ligeira interferência nos métodos baseados na redução do cobre (Benedict, Fehling, Clinitest), sem induzir, contudo, resultados falso-positivos, como pode ocorrer com outras cefalosporinas.

Recomenda-se usar os métodos da glicose oxidase ou glicoquinase para se determinar os níveis de glicose sanguínea em pacientes usando **Zencef**[®].

Este antibiótico não interfere no método do picrato alcalino para dosagem de creatinina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Manter o produto em sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30° C). Proteger da umidade e da luz.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, manter em temperatura ambiente (entre 15°C e 30° C) por até 5 (cinco) horas ou manter sob refrigeração por até 48 horas.

Aspectos físicos / Características organolépticas

Pó branco ou ligeiramente amarelado. Durante o período de conservação, a cor das soluções ou das suspensões pode tornar-se mais intensa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

- Administração intramuscular: adicionar ao **Zencef**[®] 3 mL de água bidestilada para injeção. Agitar delicadamente até que se forme uma suspensão opaca.

- Administração intravenosa: dissolver **Zencef**[®] em, no mínimo, 6 mL de água bidestilada.

- Infusão intravenosa: dissolver 1,5 g de **Zencef**[®] em 15 mL de água para injeção. A seguir, a solução reconstituída deve ser adicionada a 50 ou 100 mL de um líquido para infusão compatível (Ver o item Compatibilidade). Estas soluções podem ser administradas diretamente na veia ou através de entrada apropriada do equipamento de perfusão, caso o paciente esteja recebendo líquidos por via parenteral.

Zencef[®] não deve ser misturado a antibióticos aminoglicosídeos na mesma seringa.

As suspensões reconstituídas de **Zencef**[®] para injeção intramuscular, bem como as soluções aquosas para injeção intravenosa direta, retêm sua potência durante pelo menos 5 horas, se conservadas em temperatura ambiente (entre 15°C e 30° C), e por 48 horas, se mantidas sob refrigeração. Durante o período de conservação, a cor das soluções ou das suspensões pode tornar-se mais intensa. **Zencef**[®] é compatível com os líquidos mais comumente utilizados para infusão intravenosa.

O pH da solução de bicarbonato de sódio a 2,7% p/v afeta consideravelmente a cor da solução, não sendo, portanto, recomendada para diluição do **Zencef**[®]. Todavia, se necessário, para pacientes que estejam recebendo o bicarbonato de sódio por infusão, o **Zencef**[®] poderá ser introduzido através da borracha do equipo.

Compatibilidade

1,5 g de **Zencef**[®] reconstituído com 15mL de água estéril para injeções pode ser adicionado ao metronidazol injetável (500 mg/100mL) e ambos retêm sua potência por até 24 horas quando mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30° C), protegido da luz.

1,5 g de **Zencef**[®] é compatível com 1 g de azlocilina (em 15 mL), ou 5 g (em 50 mL) por até 24 horas se mantido a 4°C, ou 6 (seis) horas quando mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30° C).

Zencef[®] (5 mg/mL) em xilitol injetável a 5% p/v ou 10% p/v pode ser armazenado por até 24 horas quando mantido em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C).

Zencef[®] é também compatível com soluções aquosas contendo cloridrato de lidocaína em concentrações de até 1%.

Sua potência se mantém por até 24 horas em temperatura ambiente em:

- Cloreto de sódio 0,9% p/v, BP (*British Pharmacopoeia* – Farmacopéia Britânica)
- Glicose a 5% BP
- Cloreto de sódio 0,18% p/v + glicose 4% BP
- Glicose a 5% e cloreto de sódio 0,9%
- Glicose a 5% e cloreto de sódio 0,45%
- Glicose a 5% e cloreto de sódio 0,225%
- Glicose a 10%
- Açúcar invertido a 10% em água para injeção
- Solução de Ringer, USP (*United States Pharmacopoeia* – Farmacopéia dos Estados Unidos)
- Solução de Ringer com lactato, USP.
- Lactato de sódio M/6.
- Solução de Hartmann (solução de lactato de sódio composto).

A estabilidade do **Zencef**[®] em solução de cloreto de sódio 0,9% p/v em solução de glicose a 5% não é afetada pela presença de fosfato sódico de hidrocortisona.

Zencef® tem demonstrado ser compatível até 24 horas em temperatura ambiente quando misturado em infusão intravenosa com heparina (10 e 50 unidades/mL) em cloreto de sódio 0,9% e com cloreto de potássio (10 e 40 mEq/L) em cloreto de sódio 0,9%.

Posologia

Recomendações gerais

Adultos: muitas infecções respondem ao tratamento com 750 mg de cefuroxima três vezes ao dia, através de injeções intramusculares ou intravenosas. Para infecções de maior gravidade, a dose poderá ser elevada para 1,5 g três vezes ao dia, por via intravenosa. A frequência das injeções intramusculares ou intravenosas pode ser aumentada, se necessário, para quatro administrações diárias (a cada 6 horas), somando doses diárias totais de 3 g a 6 g.

Lactentes e crianças: 30 a 100 mg/kg/dia, divididos em três ou quatro doses. A dose de 60 mg/kg/ dia é normalmente satisfatória para a maioria das infecções.

Recém-nascidos: 30 a 100 mg/kg/dia divididos em duas ou três doses. Nas primeiras semanas de vida, a meia-vida sérica da cefuroxima pode ser três a cinco vezes a observada no adulto.

Gonorreia

Adultos: administrar uma dose única de 1,5 g, em duas injeções I.M. de 750 mg em locais de aplicação diferentes, como, por exemplo, em cada nádega.

Meningite

Zencef® é adequado como terapia única na meningite bacteriana devido à sensibilidade das linhagens.

Adultos: 3 g I.V. de 8 em 8 horas.

Lactentes e crianças: 150-250 mg/kg/dia I.V. divididos em três ou quatro doses.

Recém-nascidos: 100 mg/kg/dia I.V.

Na profilaxia de infecções

A dose usual é 1,5 g por via intravenosa com a indução da anestesia para cirurgias abdominais pélvicas e ortopédicas. Esta dose pode ser suplementada com duas doses de 750 mg I.M. 8 e 16 horas após a primeira dose.

Em cirurgias cardíacas, pulmonares, esofágicas e vasculares, a dose usual é 1,5 g I.V. com a indução da anestesia e complementada com 750 mg I.M. três vezes ao dia nas próximas 24 a 48 horas.

Na substituição total de articulações, 1,5 g de cefuroxima em pó seco pode ser misturado com o conteúdo de uma embalagem do cimento do polímero de metacrilato de metila antes de adicionar o monômero líquido.

Na terapia sequencial

Adultos: a duração tanto da terapia parenteral quanto da oral é determinada pela gravidade da infecção e pelo estado clínico do paciente.

Pneumonia

1,5 g de **Zencef®**, duas ou três vezes ao dia, por via intramuscular ou intravenosa, por um período de 48-72h, seguida por uma dose de 500 mg, duas vezes ao dia, do éster axetilcefuroxima, por um período de 7-10 dias.

Exacerbações agudas de bronquite crônica

750 mg de **Zencef®**, duas ou três vezes ao dia, por via intramuscular ou intravenosa, por um período de 48-72h, seguida por 500 mg, duas vezes ao dia, do éster axetilcefuroxima, por 5-10 dias.

Na insuficiência renal

A exemplo dos demais antibióticos excretados pelos rins, nos pacientes portadores de insuficiência renal importante recomenda-se reduzir a dose do **Zencef®** a fim de compensar a excreção mais lenta.

Não é necessário reduzir a dose padrão (750 mg; 1,5 g três vezes ao dia) até que o *clearance* de creatinina chegue a 20 mL/min ou menos.

Nos casos de insuficiência renal importante (*clearance* de creatinina de 10 – 20 mL/min), são recomendados 750 mg duas vezes ao dia e, nos casos de insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 10 mL/min), uma única dose diária de 750 mg será satisfatória.

Nos pacientes sob hemodiálise deve-se administrar uma dose suplementar de 750 mg I.M. ou I.V. ao final de cada procedimento. Em adição ao uso parenteral, a cefuroxima pode ser incorporada ao fluido de diálise peritoneal (geralmente 250 mg para cada dois litros de fluido de diálise).

Para pacientes com falência renal em hemodiálise arteriovenosa contínua ou hemofiltração de alto fluxo em unidades de terapia intensiva, são apropriadas doses de 750 mg duas vezes ao dia. Para hemofiltração de baixo fluxo, siga a dosagem recomendada para insuficiência renal.

Posologia de Zencef® para adultos com insuficiência renal	
<i>clearance</i> de creatinina	Dose máxima
10-20 mL/min (insuficiência renal importante)	750 mg duas vezes ao dia
<10 mL/min (insuficiência renal grave)	750 mg uma vez ao dia

9. REAÇÕES ADVERSAS

As categorias de frequência utilizadas para classificar as reações adversas abaixo são estimadas, já que para a maioria das reações não existem dados suficientes disponíveis para se calcular a incidência. Além disso, a incidência das reações adversas associadas ao **Zencef®** pode variar de acordo com a indicação.

Dados de estudos clínicos foram usados para determinar a frequência das reações adversas de muito comum a raras. As frequências utilizadas para todos os outros efeitos indesejáveis (por exemplo, os que ocorrem <1/1000) foram determinadas principalmente utilizando-se dados de pós-comercialização, e se referem à taxa de relatos em vez da frequência real.

Reações comuns (>1/100 e <1/10): neutropenia, eosinofilia; aumento transitório das enzimas hepáticas (pode ocorrer, particularmente em pacientes com doença hepática pré-existente, mas não existem evidências de dano ao fígado); reações no local da injeção, que podem incluir dor e tromboflebite (dor no local de administração da injeção intramuscular é mais provável em altas doses. Entretanto, é improvável que este seja um motivo para descontinuar o tratamento).

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): leucopenia, redução da concentração de hemoglobina, teste de Coomb's positivo(*); *rash* cutâneo,

urticária, prurido; desconforto gastrointestinal; aumento transitório da bilirrubina (pode ocorrer, particularmente em pacientes com doença hepática pré-existente, mas não existem evidências de dano ao fígado).

Reações raras (> 1/10.000 e < 1.000): crescimento de cândida; trombocitopenia; febre medicamentosa.

Reações muito raras (< 1/10.000): anemia hemolítica (*); nefrite intersticial, anafilaxia, vasculite cutânea; colite pseudomembranosa (ver Advertências e Precauções); eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson; elevações na creatinina sérica, elevações no nitrogênio (ureia) sanguíneo e redução do *clearance* de creatinina.

(*) Cefalosporinas tendem a ficar absorvidas na superfície das membranas dos glóbulos vermelhos e reagem com anticorpos direcionados contra a droga para produzir um teste de Coomb's positivo (o que pode interferir com testes de compatibilidade de sangue) e muito raramente anemia hemolítica.

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

10. SUPERDOSE

A superdosagem de cefalosporinas pode causar irritação cerebral e levar a convulsões.

Os níveis séricos de **Zencef**® podem ser reduzidos através da diálise peritoneal ou hemodiálise.

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

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.8830.0008

Farm. Resp.: Dra. Andressa Pessanha Marins

CRF-RJ N° 12.403

Fabricado por:

Agila Specialties Private Limited (Cepha Block).

Doresanipalya, n° 152/6,154/11 & 154/16, Bilekahalli, Begur Hobli,

Bannerghatta Road, Bangalore – 560076 - Índia.

Importado e registrado por:

Agila Especialidades Farmacêuticas Ltda.

Estrada Dr. Lourival Martins Beda, 1118.

Donana - Campo dos Goytacazes - RJ - CEP: 28110-000

CNPJ:11.643.096/0001-22

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO SOB RETENÇÃO DE RECEITA.



0800 020 0817

sac@agilaespecialidades.com.br

www.agilabrasil.com.br



Anexo B

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação / petição	Data da aprovação da petição	Itens alterados
0062095/13-5	1808 - SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula	25/01/2013	28/01/2013	Alterações pertinentes a transferência de titularidades, dizeres legais.
0686733/13-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/08/2013	19/08/2013	Alterações do texto de bula adequando a RDC 47/2009.
0896108/13-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/10/2013	24/10/2013	Alterações do texto de bula adequando à nova regra ortográfica.
Não se aplica	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/11/2014		Alterações do texto de bula devido a atualização do referência ocorrida em 16/07/2014. Alteração do número do SAC e inclusão do email do SAC.