

ANEXO A

BETAZIDIM®
ceftazidima pentaídratada

Agila Especialidades Farmacêuticas Ltda.

Pó para solução Injetável

1G

MODELO DE BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Betazidim®

ceftazidima pentaídratada

APRESENTAÇÕES

Pó para solução injetável, 1g
Embalagens contendo 50 frascos-ampola.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO USO INTRAMUSCULAR E INTRAVENOSO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de **Betazidim®** 1 g contém:

ceftazidima pentaídratada.....	1.281,10 mg(*)
excipiente: carbonato de sódio.....q.s.p.....	1 frasco-ampola

(*)Equivalente a 1.000mg de ceftazidima base.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Betazidim® (ceftazidima pentaídratada) está indicado no tratamento de infecções simples ou múltiplas causadas por bactérias sensíveis ou nas circunstâncias que justifiquem seu uso antes da identificação do agente causal.

Betazidim® (ceftazidima pentaídratada) pode ser usado em monoterapia, como droga de primeira escolha, antes de os resultados dos testes de sensibilidade estarem disponíveis.

Betazidim® (ceftazidima pentaídratada) pode ser administrado com um antibiótico anaeróbico, quando se suspeita da presença de *Bacteroides fragilis*.

Em virtude de seu amplo espectro de ação, especialmente contra agentes gram-negativos, está também indicado nas infecções resistentes a outros antibióticos, incluindo aminoglicosídeos e cefalosporinas diversas. Contudo, quando necessário (como, por exemplo, diante de neutropenia grave), pode ser administrado em combinação com aminoglicosídeos ou outros antibióticos betalactâmicos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Betazidim® (ceftazidima pentaídratada) demonstrou eficácia clínica de 94% e bacteriológica, de 68%, quando utilizado em pacientes com sepse bacteriana.

FANG, CT. et al. Safety and efficacy of cefpirome in comparison with ceftazidime in Chinese patients with sepsis due to bacterial infections. *Chemotherapy*, 46(5): 371-378, 2000.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Betazidim® (ceftazidima pentaídratada) é um antibiótico cefalosporínico bactericida, inibidor da síntese da parede celular bacteriana e resistente à maioria das betalactamasas produzidas por organismos gram-positivos e gram-negativos e, portanto, ativo contra muitas cepas resistentes à ampicilina e à cefalotina. A ceftazidima é dotada de elevada atividade intrínseca *in vitro*, com estreita faixa de concentração inibitória mínima (CIM) para a maioria dos gêneros e mudanças mínimas na CIM em níveis variados de inóculos. *In vitro*, a atividade da ceftazidima e dos aminoglicosídeos em combinação são aditivas. Há evidências de sinergismo em algumas cepas.

A atividade *in vitro* da ceftazidima estende-se aos seguintes micro-organismos:

Gram-negativos:

Pseudomonas aeruginosa, *Pseudomonas* sp. (incluindo *P. pseudomallei*), *Klebsiella* sp. (incluindo *Klebsiella pneumoniae*), *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* (*Proteus morganii*), *Proteus rettgeri*, *Providencia* sp., *Escherichia coli*, *Enterobacter* sp., *Citrobacter* sp., *Serratia* sp., *Salmonella* sp., *Shigella* sp., *Yersinia enterocolitica*, *Pasteurella multocida*, *Acinetobacter* sp., *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Haemophilus influenzae* (incluindo cepas resistentes à ampicilina) e *H. parainfluenzae* (incluindo cepas resistentes à ampicilina).

Gram-positivos:

Staphylococcus aureus e *Staphylococcus epidermidis* (cepas sensíveis à meticilina), *Micrococcus* sp., *Streptococcus pyogenes* (Grupo A, beta-hemolíticos), *Streptococcus* do Grupo B (*Streptococcus agalactiae*), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus* sp., excetuando-se o *Enterococcus* (*Streptococcus*) *faecalis*.

Cepas anaeróbias:

Peptococcus sp., *Peptostreptococcus* sp., *Streptococcus* sp., *Propionibacterium* sp., *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium* sp., *Bacteroides* sp. (muitas cepas de *Bacteroides fragilis* são resistentes).

Betazidim® (ceftazidima pentaídratada) não é ativo *in vitro* contra estafilococos resistentes à meticilina, *Enterococcus* (*Streptococcus*) *faecalis* e muitos outros enterococos, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter* sp. e *Clostridium difficile*.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após injeção intramuscular de 500 mg e 1 g, prontamente são atingidos níveis máximos de 18 e 37mg/L, respectivamente; e cinco minutos após injeção intravenosa direta de 500 mg, 1 g e 2 g, são alcançados níveis séricos de 46, 87 e 170 mg/L, respectivamente.

Distribuição

Concentrações terapeuticamente ativas são detectadas no soro, mesmo 8 a 12 horas após a administração intramuscular ou intravenosa. A ligação da ceftazidima às proteínas do soro é baixa, situando-se em torno de 10%.

Concentrações excedentes aos níveis inibitórios mínimos para patógenos comuns são detectadas nos ossos, coração, bilo, saliva, humor aquoso e líquidos sinovial, pleural e peritoneal. A ceftazidima atravessa a placenta rapidamente e é excretada no leite materno. Na ausência de inflamação, a ceftazidima não atravessa com facilidade a barreira hematoencefálica, resultando em baixos níveis de ceftazidima no líquido cefalorraquidiano. Todavia, na vigência de inflamação das meninges, são atingidos níveis terapêuticos de 4 a 20 mg/L ou mais no líquido cefalorraquidiano.

Metabolismo

A ceftazidima não é metabolizada no organismo.

Eliminação

Os níveis séricos obtidos após a administração parenteral são elevados e prolongados, diminuindo com meia-vida de aproximadamente duas horas. A ceftazidima é excretada pela urina sob forma ativa, através de filtração glomerular. Cerca de 80 a 90% da dose são recuperados na urina em 24 horas.

Em pacientes com insuficiência renal, a eliminação de ceftazidima é diminuída, devendo por isso ser reduzida a dose (ver **Posologia - Insuficiência renal**).

Tendo em vista que a quantidade excretada pela bilo é inferior a 1%, o teor de droga que chega ao intestino é mínimo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Betazidim® (ceftazidima pentaídratada) é contraindicado para uso em pacientes comprovadamente hipersensíveis a antibióticos cefalosporínicos ou a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Como para os demais antibióticos betalactâmicos, antes de instituída terapia com **Betazidim®** (ceftazidima pentaídratada) deve ser pesquisada história de reações de hipersensibilidade à ceftazidima, às cefalosporinas, às penicilinas ou outras drogas.

Betazidim® (ceftazidima pentaídratada) deve ser administrado com cautela especial a pacientes com história de reação alérgica a penicilinas ou outros betalactâmicos. Na eventualidade da ocorrência de reação alérgica ao **Betazidim®** (ceftazidima pentaídratada), interromper o tratamento. Reações mais graves de hipersensibilidade podem requerer o uso de adrenalina, hidrocortisona, anti-histamínicos ou a adoção de outras medidas de emergência.

Tratamento simultâneo com altas doses de cefalosporinas e drogas nefrotóxicas como, por exemplo, aminoglicosídeos e diuréticos potentes (por exemplo, furosemida) pode afetar, adversamente, a função renal. A experiência clínica demonstrou ser pouco provável a ocorrência de problemas associados ao **Betazidim®** (ceftazidima pentaídratada) quando utilizado na dose terapêutica normal. Não existem evidências de que **Betazidim®** (ceftazidima pentaídratada) afeta a função renal quando é utilizado em doses habituais.

A ceftazidima é excretada pelos rins e, portanto, a dosagem deve ser reduzida de acordo com o grau de insuficiência renal (ver **Posologia - Insuficiência renal**). Ocasionalmente, sequelas neurológicas têm sido relatadas em casos nos quais a dosagem não foi reduzida apropriadamente em pacientes com insuficiência renal (ver **Posologia - Insuficiência renal e Reações Adversas**).

Como com outras cefalosporinas e penicilinas de largo espectro, algumas cepas de *Enterobacter sp.* e *Serratia sp.*, inicialmente sensíveis, podem desenvolver resistência durante o tratamento com ceftazidima. Testes periódicos de sensibilidade devem ser considerados quando clinicamente apropriado, durante o tratamento de infecções por esses micro-organismos.

Como com os demais antibióticos de largo espectro, o uso prolongado de **Betazidim®** (ceftazidima pentaídratada) pode resultar no aparecimento de micro-organismos não-sensíveis (por exemplo, cándida, enterococos), o que pode requerer interrupção do tratamento ou adoção de medidas apropriadas. A reavaliação da condição do paciente é essencial.

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 posteriormente examinado.

Incompatibilidades

Betazidim® (ceftazidima pentaídratada) é menos estável na solução de bicarbonato de sódio (que não é recomendada como diluente) do que em outras soluções intravenosas. **Betazidim®** (ceftazidima pentaídratada) e aminoglicosídeos não devem ser misturados no mesmo circuito de infusão ou seringa. Tem-se relatado precipitação quando a vancomicina é adicionada à ceftazidima em solução. Portanto, é prudente lavar os circuitos de infusão e as linhas intravenosas entre a administração desses dois agentes.

Ceftazidima é incompatível com aminofilina. Há uma possível incompatibilidade com pentamida.

Populações especiais

- Idosos

Devido à redução do *clearance* da ceftazidima em pacientes idosos com doença aguda, a dose diária de ceftazidima não deve, normalmente, exceder 3 g, especialmente naqueles com mais de 80 anos.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram reportados efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Gravidez e lactação

Ainda que não haja evidência experimental de efeitos embriopáticos ou teratogênicos, a administração de ceftazidima – como de qualquer droga – deve ser feita com cuidado nos primeiros meses de gestação (bem como logo após o nascimento).

A ceftazidima é excretada em pequenas proporções pelo leite humano e, por isso, aconselha-se precaução quando de sua administração a lactantes.

Categoria B de risco na gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações com medicamentos

A administração de antibióticos cefalosporínicos com drogas nefrotóxicas pode afetar a função renal (ver **Advertências e Precauções**).

Demonstrou-se que o cloranfenicol antagoniza a ação de cefalosporinas *in vitro*. Se houver necessidade de administração concomitante de cloranfenicol, deve ser considerada a possibilidade de antagonismo. Assim como com outros antibióticos, a ceftazidima pode afetar a flora intestinal, levando à baixa reabsorção de estrogênio e à redução da eficácia de contraceptivos orais combinados.

Interações com exames laboratoriais

A ceftazidima não interfere na dosagem de creatinina pelo ensaio do picrato alcalino, bem como nos testes enzimáticos para glicosúria.

Por outro lado, pode ocorrer uma fraca interferência nos métodos de redução do cobre (métodos de Benedict, Fehling e Clinitest) para glicosúria.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

O produto deve ser mantido em sua embalagem original, abaixo de 25°C e protegido 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 o preparo, manter por 18 horas em temperatura ambiente ou por sete dias quando guardado sob refrigeração (entre 2°C e 8°C).

Aspectos físicos / Características organolépticas

Betazidim® (ceftazidima pentaídratada) pó cristalino branco-amarelado envasado em frasco de vidro tipo I.

Uma solução límpida de incolor a amarelo pálido deve ser obtida após reconstituição com 10 mL de água para injetáveis.

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

Betazidim® (ceftazidima pentaídratada) é compatível com os fluidos intravenosos mais comumente utilizados, excetuando-se o bicarbonato de sódio (ver **Advertências e Precauções - Incompatibilidades**).

O frasco-ampola de **Betazidim®** (ceftazidima pentaídratada) é lacrado sob pressão reduzida.

Quando o produto é dissolvido, ocorre liberação de dióxido de carbono, o que acarreta pressão positiva. Pequenas bolhas de dióxido de carbono podem se formar na solução constituída e devem ser ignoradas.

Betazidim® (ceftazidima pentaídratada) 1 g pode ser administrado por via intravenosa e intramuscular.

Os locais recomendados para injeção intramuscular são: o quadrante superior lateral do glúteo maior e a parte lateral da coxa.

A solução deve ser preparada como especificado a seguir:

Frasco	Uso	Conteúdo do diluente a ser adicionado (mL)	Concentração aproximada (mg/mL)
1 g	Intramuscular	3	260
1 g	Intravenoso	10	90
1 g	Infusão intravenosa	50*	20

* A adição deve ser realizada em dois estágios.

Preparação das soluções para injeção intramuscular e intravenosa:

- 1) Introduzir a agulha da seringa através da tampa do frasco e injetar o volume recomendado de diluente;
- 2) Retirar a agulha e agitar o frasco-ampola para formar uma solução clara;
- 3) Inverter o frasco-ampola. Com o êmbolo da seringa completamente comprimido, introduzir a agulha na solução. Aspirar o volume total da solução para dentro da seringa, assegurando-se de que a agulha aspire somente a solução. Pequenas bolhas de CO₂ (gás) devem ser desprezadas.

Preparação das soluções para infusão intravenosa:

Prepare utilizando um total de 50 mL do diluente compatível, adicionado em dois estágios, conforme abaixo:

- 1) Introduzir a agulha da seringa através da tampa do frasco-ampola e injetar 10 mL do diluente;
- 2) Retirar a agulha e agitar o frasco-ampola para formar uma solução clara;
- 3) Para preservar a esterilidade do produto é importante não inserir a segunda agulha para liberar o gás antes de o produto estar dissolvido. Introduzir uma segunda agulha na tampa do frasco para retirar o gás e liberar a pressão no interior do frasco;
- 4) Transferir a solução reconstituída para o recipiente final de administração (ex.: minibolsa ou reservatório de equipamento microgotas) totalizando um volume mínimo de 50 mL. Administrar por infusão intravenosa durante 15-30 minutos.

Cuidados de conservação depois de aberto:

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 a 30°C). Proteger da luz e umidade.

Posologia

Betazidim® (ceftazidima pentaídratada) deve ser usado exclusivamente por via parenteral, variando a dose em função da gravidez, sensibilidade, local e tipo de infecção, bem como da idade e da função renal dos pacientes.

Adultos

A dose varia de 1 g a 6 g diários subdivididos em duas ou três doses, administrados através de injeção intravenosa ou intramuscular. Para as infecções do trato urinário e naquelas de menor gravidade, a dose de 500 mg ou 1 g de 12/12 horas é geralmente satisfatória. Para a maioria das infecções, as doses ideais são de 1 g de 8/8 horas ou 2 g de 12/12 horas.

Nas infecções mais graves, especialmente em pacientes imunossuprimidos, incluindo os neutropênicos, deve ser administrada a dose de 2 g de 8/8 ou 12/12 horas.

Nos adultos com mucoviscidose e portadores de infecção pulmonar por *Pseudomonas*, serão necessárias posologias elevadas, ou seja, de 100 a 150 mg/kg/dia, subdivididas em três doses.

Em adultos com função renal normal, até 9 g/dia têm sido administrados com segurança.

Recém-nascidos e lactentes até 2 meses de idade

25 a 60 mg/kg/dia divididos em duas aplicações. No recém-nascido, a meia-vida sérica da ceftazidima pode ser três a quatro vezes maior que no adulto.

Lactentes e crianças maiores de 2 meses

A posologia usual para crianças com mais de 2 meses é de 30 a 100 mg/kg/dia, divididos em duas ou três doses. Doses maiores que 150 mg/kg/dia, até um máximo de 6 g/dia, divididas em três doses, podem ser administradas a crianças imunocomprometidas, com mucoviscidose ou, ainda, com meningite.

Idosos

Devido à redução do *clearance* da ceftazidima em pacientes idosos com doenças agudas, a dose diária de ceftazidima não deve, normalmente, exceder 3 g, especialmente naqueles com mais de 80 anos.

Pacientes com insuficiência renal

Betazidim® (ceftazidima pentaídratada) é excretado inalterado pelos rins. Assim sendo, nos pacientes com função renal comprometida, recomenda-se que a dose seja reduzida. Nos pacientes com suspeita de insuficiência renal pode ser instituída dose inicial de 1 g de **Betazidim**®(ceftazidima pentaídratada). Nesses casos, recomenda-se estimar a velocidade de filtração glomerular (VFG) a fim de determinar a dose de manutenção, como mostrado na tabela abaixo:

Doses de manutenção recomendadas na insuficiência renal:

Clearance de creatinina (mL/min)	Creatinina sérica aproximada $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL)	Dose unitária recomendada (g)	Frequência das doses (horas)
50	< 150 (<1,7)	Dose normal	Dose normal
50 a 31	150 a 200 (1,7 a 2,3)	1,0	12
30 a 16	200 a 350 (2,3 a 4,0)	1,0	24
15 a 6	350 a 500 (4,0 a 5,6)	0,5	24
< 5	> 500 (>5,6)	0,5	48

Nos pacientes com infecção grave, as doses unitárias podem ser aumentadas em 50%, ou a frequência de administração pode ser aumentada apropriadamente.

Em tais pacientes recomenda-se monitorar os níveis séricos de ceftazidima de modo que não excedam 40 mg/L.

Nas crianças, o *clearance* de creatinina deve ser ajustado em função da área de superfície corporal ou da massa muscular.

Uso na hemodiálise

A meia-vida sérica da ceftazidima durante hemodiálise varia de três a cinco horas. A dose de manutenção apropriada, dada na tabela anterior, deverá ser repetida após cada sessão.

Uso na diálise peritoneal

Betazidim® (ceftazidima pentaídratada) pode também ser usado na diálise peritoneal e na diálise peritoneal ambulatorial contínua, tanto por via intravenosa como incorporado ao líquido de diálise (geralmente 125 mg a 250 mg/2 litros da solução de diálise).

Para pacientes com insuficiência renal em hemodiálise arteriovenosa contínua ou com elevado fluxo de hemofiltração em unidades de terapia intensiva, deve-se administrar 1 g/dia em dose única ou em doses fracionadas. Para um baixo fluxo de hemofiltração, deve-se adotar a dosagem recomendada para os pacientes com insuficiência renal.

Siga as recomendações de dosagem das tabelas abaixo, para pacientes em hemofiltração venovenosa e hemodiálise venovenosa:

Orientação de dosagem de ceftazidima em hemofiltração venovenosa contínua:

Função renal residual (<i>clearance</i> de creatina em mL/min)	Dose da manutenção (mg) para uma taxa de ultrafiltração (mL/min) de ^a :			
	5	16,7	33,3	50
0	250	250	500	500
5	250	250	500	500
0	250	500	500	750
15	250	500	500	750
20	500	500	500	750

^a Dose de manutenção a ser administrada a cada 12 horas.

Orientação de dosagem de ceftazidima durante hemodiálise venovenosa

Função renal residual (<i>clearance</i> de creatina em mL/min)	Dose da manutenção (mg) para taxa a :					
	1,0 litro/h Taxa de ultrafiltração (litro/h)			2,0 litros/h Taxa de ultrafiltração (litro/h)		
	0,5	1,0	2,0	0,5	1,0	2,0
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750
10	500	500	750	500	750	1000
15	500	750	750	750	750	1000
20	750	750	1000	750	750	1000

^a Dose de manutenção a ser administrada a cada 12 horas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os dados de amplos estudos clínicos (internos e publicados) foram usados para determinar a frequência das reações adversas desde muito comum até muito rara.

As frequências atribuídas para todas as reações adversas foram principalmente determinadas usando dados pós-comercialização e se referem mais a uma taxa de relatos do que a uma frequência verdadeira.

Reações comuns (>1/100 a <1/10): eosinofilia e trombocitose; flebite ou tromboflebite com administração IV; diarreia; elevação discreta de uma ou mais enzimas hepáticas, ALT (TGP), AST (TGO), LDH, GAMA GT e fosfatase alcalina; erupção máculo-papular ou urticariforme; dor e/ou inflamação após administração intramuscular; teste de Coombs positivo (o teste de Coombs positivo é observado em cerca de 5% dos pacientes e pode interferir nos testes de compatibilidade sanguínea).

Reações incomuns (>1/1000 a <1/100): candidíase (incluindo vaginite e candidíase na boca); leucopenia, neutropenia e trombocitopenia; dor de cabeça e vertigem; náusea, vômito, dor abdominal e colite. Como ocorre com outras cefalosporinas, a colite pode estar associada ao *Clostridium difficile* e apresentar-se como colite pseudomembranosa (Ver **Advertências e Precauções**); prurido; febre; como ocorre com algumas outras cefalosporinas, foram observadas elevações de ureia e de nitrogênio ureico e/ou creatinina no sangue.

Reações muito raras (<1/10.000): linfocitose, anemia hemolítica e agranulocitose; anafilaxia (incluindo broncoespasmo e/ou hipotensão); parestesia; gosto ruim na boca; icterícia; angiodema, eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

* Há relatos de sequelas neurológicas, incluindo tremor, mioclonia, convulsões, encefalopatia e coma em pacientes com disfunção renal, nos quais as doses de ceftazidima não tenham sido apropriadamente reduzidas.

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

Tratamento

Os níveis séricos de ceftazidima são reduzidos através de hemodiálise ou diálise peritoneal.

Sintomas e sinais

A superdosagem pode levar a sequelas neurológicas, incluindo encefalopatia, convulsões e coma.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.8830.0004

Farm. Resp.: Dra Andressa Pessanha Marins – CRF-RJ nº 12.403

agila

Fabricado por:

Agila Specialties Private Limited (Cepha Block)
152/6, 154/11 e 154/16, Doresanipalya, Bilekahalli, Begur Hobli,
Bannerghatta Road, Bangalore, 560076 – Índia.

Importado por:

Agila Especialidades Farmacêuticas Ltda.
Estrada Dr. Lourival Martins Beda, 1118.
Campos dos Goytacazes - RJ - CEP: 28110-000
CNPJ:11.643.096/0001-22

Indústria Brasileira

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

SAC
0800-721 7217



ANEXO B

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/ petição	Data da aprovação da petição	Itens alterados
	10450 – SIMILAR– Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/02/2014		Alterações do texto de bula adequando a RDC 47/2009.