

Nevanac[®]
(nepafenaco)

Novartis Biociências S.A.
Suspensão Oftálmica Estéril
1 mg/mL

Bula Profissional

NEVANAC®
nepafenaco

APRESENTAÇÃO

NEVANAC® 1 mg/mL - embalagem contendo 1 frasco com 5 mL de suspensão oftálmica.

VIA OFTÁLMICA - USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL (26 gotas) contém 1,0 mg de nepafenaco, ou seja, 0,04 mg de nepafenaco por gota.

Excipientes: manitol, carbômer 974PL, cloreto de sódio, tiloxapol, edetato dissódico di-hidratado, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, cloreto de benzalcônio e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

NEVANAC® é indicado para o tratamento da dor e inflamação associadas à cirurgia de catarata.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo clínico duplo-cego e randomizado, no qual os pacientes foram tratados 3 vezes por dia, começando o tratamento no dia anterior à cirurgia de catarata e continuando no dia da cirurgia e pelas 2 primeiras semanas após o período pós-operatório, NEVANAC® demonstrou eficácia clínica quando comparado ao seu placebo no tratamento da inflamação pós-operatória. Os pacientes tratados com a NEVANAC® foram menos propensos a apresentarem dor ocular e sinais mensuráveis de inflamação (células e “flare”) no período anterior ao pós-operatório e até o final do tratamento, quando comparado com os pacientes tratados com o placebo. Em relação à dor ocular, uma porcentagem significativamente maior de pacientes (aproximadamente 80%) do grupo tratado com nepafenaco não reportou dor ocular no dia seguinte após a cirurgia de catarata (Dia 1), em comparação aos pacientes do grupo tratado com placebo (aproximadamente 50%). Os resultados de estudos clínicos indicaram que NEVANAC® não possui efeito significativo sobre a pressão intraocular, entretanto, alterações na pressão intraocular podem ocorrer após a cirurgia de catarata.

Referências bibliográficas:

Lane SS, Modi SS, Lehmann RP, Holland EJ. Nepafenac ophthalmic suspension 0.1% for the prevention and treatment of ocular inflammation associated with cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 2007 Jan;33(1):53-8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: agentes anti-inflamatórios, não esteroides, código ATC: S01BC10.

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

NEVANAC® contém nepafenaco (0,1%), um anti-inflamatório não-esteroidal e pró-droga analgésica. Após aplicação oftálmica da dose, o nepafenaco penetra na córnea e é convertido pelas hidrolases do tecido ocular a anfenaco, uma droga anti-inflamatória não-esteroidal. O anfenaco inibe a ação da prostaglandina H sintetase (ciclo-oxigenase), uma enzima requerida para a produção da prostaglandina.

Farmacodinâmica

A maior parte da conversão hidrolítica é na retina/coroide seguida pelo íris/corpo ciliar e córnea, consistente com o grau de tecido vascularizado. Nenhum efeito significativo na pressão intraocular foi relatado em ensaios clínicos.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após 3 vezes a dosagem diária de nepafenaco 0,1% suspensão oftálmica em ambos os olhos durante quatro dias, as concentrações máximas plasmáticas no estado de equilíbrio (C_{máx}) de nepafenaco (0,310 ± 0,104 ng/mL) e anfenaco (0,422 ± 0,121 ng/mL) foram atingidas em 0,5 horas. Os níveis plasmáticos no estado de equilíbrio foram alcançados no dia 2. A ASC_{0-∞} média de nepafenaco e anfenaco foi de 0,371 ng·h/mL e 1,03 ng·h/mL, respectivamente. Com base na razão de dose no estado de equilíbrio/dose única dos valores C_{máx} individuais, o índice médio de acumulação foi de 1,34 ± 0,58 para nepafenaco e 1,61 ± 0,66 para anfenaco.

Distribuição

O nepafenaco e o anfenaco foram distribuídos pelos tecidos oculares em coelhos após dose tópica única com suspensão de 0,1% ou 0,3%. Maiores concentrações foram observadas no local da aplicação, córnea e conjuntiva, e menor em tecidos posteriores, retina e coróide. As concentrações em tecidos oculares aumentaram com o aumento da dose. Quando as concentrações nos tecidos oculares anteriores foram comparadas de uma dose única de nepafenaco 0,3% com três doses de nepafenaco 0,1% em um único dia, apenas a lente não teve maior concentração após a dosagem de nepafenaco 0,3% uma vez ao dia.

Em pacientes com cirurgia de catarata, foram observadas concentrações máximas no humor aquoso 1 hora após dose única de nepafenaco 0,1% com concentração de 177 ng/mL e 44,8 ng/mL para nepafenaco e anfenaco, respectivamente. A ligação de nepafenaco às proteínas plasmáticas é moderada, variando de 72,8% no plasma de ratos a 83,5% no plasma humano. A ligação proteica foi encontrada como independente de concentração em ratos, macacos e plasma humano em uma ampla faixa de concentração (10 a 1000 ng/mL). O anfenaco é mais altamente ligado a aproximadamente 99%.

Biotransformação

O nepafenaco sofre uma hidrólise *in vivo* relativamente rápida para anfenaco. Após a administração oral, anfenaco não conjugado, nepafenaco e oito outros metabólitos foram detectados no plasma com anfenaco, um metabólito ativo farmacológico com a maior concentração. Com base no deslocamento cromatográfico após tratamento com betaglucuronidase, vários dos metabólitos foram conjugados com glicuronídeos. O nepafenaco foi detectado no plasma, mas em níveis relativamente baixos (3,2% da radioatividade total). O anfenaco foi o principal metabólito no plasma, representando aproximadamente 13% da radioatividade plasmática total. O segundo metabólito plasmático mais abundante foi a 5-hidroxi nepafenaco na forma de um glicuronídeo, representando aproximadamente 9,5% da radioatividade total na Cmáx.

Nem o nepafenaco nem o anfenaco inibem qualquer uma das principais isoenzimas do citocromo humano P-450 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4) *in vitro* em concentrações de até 3000 e 1000 ng/mL, respectivamente.

Após 14 dias da administração oral, o nepafenaco não aumenta as atividades da CYP1A, CYP2B, CYP3A ou o conteúdo total P450 em rato, portanto não foi observada nenhuma indução potencial para rato.

Eliminação

Após a administração oral do ¹⁴C- nepafenaco para voluntários humanos saudáveis, a excreção urinária foi considerada a principal via de radioatividade excretada, representando aproximadamente 85%, enquanto a fecal representou aproximadamente 6% da dose até 7 dias.

Dados de segurança não-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para humanos, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e estudos de irritação oftálmica. O nepafenaco não foi avaliado em estudos de carcinogenicidade de longo prazo.

Para informações sobre toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”.

4. CONTRAINDICAÇÕES

NEVANAC® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo, a qualquer um dos excipientes ou a qualquer outro anti-inflamatório não-esteróide (AINE).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- O uso de AINEs tópicos pode resultar em ceratite. Em alguns pacientes susceptíveis, o uso contínuo e prolongado pode aumentar o risco de ocorrência e gravidade de reações adversas da córnea que podem resultar em ruptura epitelial, afinamento da córnea, erosão, ulceração ou perfuração da córnea. As experiências pós-comercialização com AINEs tópicos sugerem que pacientes com cirurgias oculares complicadas e/ou repetidas, denervação da córnea, defeitos epiteliais da córnea, diabetes *mellitus*, doenças da superfície ocular, olho seco ou artrite reumatoide, podem ter maior risco de reações adversas na córnea, o que pode comprometer a visão. Os AINEs tópicos devem ser usados com cautela nestes pacientes. Pacientes com evidência de perda da função epitelial da córnea devem interromper imediatamente o uso de NEVANAC® e ter a saúde da córnea monitorada de perto.

- Os medicamentos AINEs tópicos podem retardar ou atrasar o processo de cicatrização. Os corticosteróides tópicos também são conhecidos por retardar ou atrasar o processo de cicatrização. O uso concomitante de AINEs tópicos e esteróides tópicos pode aumentar o potencial de problemas no processo de cicatrização.

- Existem relatos de que a aplicação oftálmica de medicamentos AINEs pode causar sangramento aumentado nos tecidos oculares (incluindo hifemas) conjuntamente com cirurgia ocular. NEVANAC® deve ser usado com precaução em pacientes com tendências conhecidas a sangramento ou que estejam em tratamento com outros medicamentos que prolongam o tempo de sangramento.

- Existe um potencial para sensibilidade cruzada ao ácido acetilsalicílico, derivados do ácido fenilacético e outros agentes anti-inflamatórios não-esteroidais.

Excipientes específicos

- NEVANAC® suspensão oftálmica contém cloreto de benzalcônio que pode causar irritação ocular e é conhecido por alterar a coloração das lentes de contato gelatinosas. As lentes de contato devem ser removidas antes da administração de NEVANAC® e reinseridas após 15 minutos. Os pacientes devem ser aconselhados a não usar lentes de contato durante o tratamento com NEVANAC®.

- Foi relatado que o cloreto de benzalcônio pode causar ceratite puntata e/ou ceratite ulcerativa tóxica. É necessário um monitoramento próximo com o uso frequente e/ou prolongado.

GRAVIDEZ, AMAMENTAÇÃO E FERTILIDADE

- Gravidez

Resumo do risco

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas para informar um risco associado ao produto. Existem dados limitados sobre a utilização de NEVANAC® em mulheres grávidas.

Em estudos embrionetais em ratos e coelhos, a administração oral de nepafenaco durante o período da organogênese não produziu toxicidade embrionetais a 10 mg/kg/dia (20 vezes e 179 vezes maior do que as exposições humanas com base na ASC de nepafenaco e amfenaco na dose máxima ocular humana recomendada (MROHD) de uma gota de 0,3% de nepafenaco suspensão oftálmica em cada olho, respectivamente).

A administração oral de nepafenaco em ratas grávidas durante a gestação e lactação produziu letalidade materna em todas as doses, incluindo a dose mais baixa testada, 3 mg/kg/dia.

Um nível de efeito não observado (NOEL) para toxicidade materna não foi estabelecido neste estudo.

Doses ≥ 3 mg/kg/dia foram associadas a distocia e doses ≥ 10 mg/kg/dia aumentaram a taxa de mortalidade da prole, especialmente durante o período neonatal precoce.

Uma vez que a exposição sistêmica após o tratamento com NEVANAC® é insignificante (< 1 ng/mL), o risco durante a gravidez pode ser considerado baixo. Porém, a inibição da síntese de prostaglandina pode afetar negativamente a gravidez e/ou o desenvolvimento embrionário/fetal e/ou parto e/ou desenvolvimento pós-natal. As mulheres grávidas devem ser avisadas de um risco potencial para o feto. NEVANAC® somente deve ser usado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto. Este medicamento pertence à categoria C de risco de gravidez e, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Considerações clínicas

Reações adversas fetais/neonatais

Devido aos efeitos conhecidos de drogas inibidoras da biossíntese de prostaglandinas no sistema cardiovascular do feto (fechamento do canal arterial), o uso de NEVANAC® durante a gravidez deve ser evitado.

Dados

Dados em animais

Em ratos, a administração oral de 3, 10 ou 30 mg/kg/dia de nepafenaco durante o período de organogênese (dias gestacionais 6 a 17) causou toxicidade materna significativa em 10 mg/kg/dia e letalidade materna a 30 mg/kg/dia. O NOEL para toxicidade materna foi de 3 mg/kg/dia (17 e 351 vezes maior do que a exposição humana ao nepafenaco e amfenaco no MROHD, respectivamente).

Uma dose de 30 mg/kg/dia produziu toxicidade embrionetais (letalidade embrionetais e aumento de incidência de anomalias esqueléticas menores). O NOEL para toxicidade embrionetais foi de 10 mg/kg/dia (212 e 1.432 vezes maior do que a exposição humana ao nepafenaco e amfenaco no MROHD, respectivamente).

Em coelhos, a administração oral de 3, 10 ou 30 mg/kg/dia de nepafenaco durante o período de organogênese (dias gestacionais 6 a 18) causou aborto em ≥ 10 mg/kg/dia. O NOEL para aborto e toxicidade materna foi de 3 mg/kg/dia (0,6 e 41 vezes maior do que a exposição humana para nepafenaco e amfenaco em MROHD, respectivamente). Toxicidade embrionetais, incluindo malformações externas, viscerais e esqueléticas (onfalocele, malformações do coração/grandes vasos; e anomalias do crânio, vértebras, esterno e cartilagem costal) foram produzidas a 30 mg/kg/dia.

O NOEL para toxicidade embrionetais foi de 10 mg/kg/dia (20 e 179 vezes maior que a exposição humana ao nepafenaco e amfenaco no MROHD, respectivamente).

Em um estudo peri e pós-natal em ratos, a administração oral de 3, 10, 15 ou 30 mg/kg/dia de nepafenaco durante a organogênese e durante a lactação (6 dias gestacionais a 20 dias de lactação) causou letalidade materna relacionada ao tratamento em todas as doses, com mortes geralmente após início do parto. Um NOEL para toxicidade materna não foi estabelecido neste estudo. Doses matematicamente tóxicas ≥ 3 mg/kg/dia foram associadas com distocia, enquanto doses ≥ 10 mg/kg/dia com aumento da perda pós-implantação, redução do crescimento/peso fetal e redução de sobrevivência.

Com 15 mg/kg/dia, a viabilidade dos filhotes continuou a diminuir durante os primeiros quatro dias de lactação. Não ocorreu mais mortalidade espontânea de filhotes após o 4º dia de lactação. Nepafenaco não causou toxicidade no desenvolvimento na prole F1 sobrevivente e não provocou efeitos adversos em relação aos parâmetros reprodutivos de F1 ou viabilidade e crescimento de F2. O NOEL para toxicidade de desenvolvimento foi de 3 mg/kg/dia (17 e 351 vezes maior do que a exposição humana a nepafenaco e amfenaco no MROHD, respectivamente).

- Lactação

Resumo do risco

Não há informações sobre a presença de nepafenaco no leite humano, os efeitos sobre lactentes amamentados ou na produção de leite. O nepafenaco é transferido para o leite de ratas lactantes após administração oral com uma relação leite/plasma <0,6. Não se sabe se níveis mensuráveis de nepafenaco estariam presentes no leite materno após administração oftálmica.

Os benefícios do aleitamento materno para o desenvolvimento e para a saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica de NEVANAC® para a mãe e quaisquer efeitos adversos potenciais sobre a criança lactente.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

- Fêmeas e machos com potencial reprodutivo

Fertilidade

Não existem dados adequados sobre o efeito de NEVANAC® sobre a fertilidade humana. Não foram observados efeitos significativos na fertilidade em estudos em ratos com doses até 3 mg/kg/dia (17 e 351 vezes maior do que a exposição humana ao nepafenaco e amfenaco no MROHD, respectivamente).

Em um estudo de fertilidade, ratos receberam por via oral doses de 3, 10, 15 e 30 mg/kg/dia. Animais com 30 mg/kg/dia foram sacrificados precocemente devido à toxicidade excessiva. A 15 mg/kg/dia, a motilidade espermática e concentração foram afetadas nos machos na ausência de quaisquer achados microscópicos nos testículos e epidídimos. Não foram observadas diferenças significativas nos índices de cópula ou fertilidade. A diminuição do número de fetos viáveis e o aumento das reabsorções precoces foram observados aos 10 e 15 mg/kg/dia. O NOEL para toxicidade reprodutiva masculina e feminina foi de 3 mg/kg/dia (17 e 351 vezes maior do que a exposição humana ao nepafenaco e amfenaco no MROHD, respectivamente).

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Visão turva temporária ou outros distúrbios visuais podem afetar a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Se ocorrer visão turva após a aplicação, o paciente deve esperar até que a visão normalize antes de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de AINEs tópicos e esteroides tópicos pode aumentar o potencial de problemas de cicatrização. O uso concomitante de NEVANAC® com medicamentos que prolongam o tempo de sangramento pode aumentar o risco de hemorragia (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazene o frasco de NEVANAC® em temperatura ambiente (15 a 30°C). O prazo de validade é de 14 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.

Após aberto, válido por 28 dias.

NEVANAC® é uma suspensão uniforme de coloração amarelo claro a laranja claro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para uso oftálmico.

Uma gota de NEVANAC® deve ser aplicada no(s) olho(s) afetado(s) 3 vezes por dia, começando um dia antes da cirurgia de catarata e continuando no dia da cirurgia e pelas próximas 2 semanas do período pós-operatório.

Se mais do que um medicamento tópico oftálmico estiver sendo utilizado, estes devem ser administrados com pelo menos 5 minutos de intervalo. As pomadas oftálmicas devem ser administradas por último.

Se uma dose for esquecida, uma única gota deve ser aplicada o mais rápido possível antes de retornar à rotina regular. Nenhuma dose dupla deve ser usada para compensar a que foi esquecida.

Agite bem antes de usar.

Para evitar a contaminação, a ponta do conta gotas não deve tocar em nenhuma superfície, também não deve entrar em contato com os olhos, pois isso pode causar lesões nos olhos. Os pacientes devem ser instruídos a manter o frasco bem fechado quando não estiver em uso.

Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)

A segurança e a eficácia de NEVANAC® em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. O seu uso não é recomendado nestes pacientes até que informações adicionais estejam disponíveis.

Insuficiência hepática e renal

NEVANAC® não foi estudado em pacientes com doença hepática ou renal. Nenhum ajuste da dose é necessário nesses pacientes, pois a exposição sistêmica é muito baixa após a administração oftálmica.

Pacientes geriátricos (65 anos de idade ou mais)

Não foram observadas diferenças globais na segurança e eficácia entre idosos e pacientes mais jovens.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a medicamentos de ensaios clínicos estão listadas por classe de sistema de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas a medicamentos são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas ao medicamento são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa a medicamentos é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), e muito rara ($< 1/10.000$).

Classificação por sistema de órgão	Reações adversas
Distúrbio do sistema nervoso	Raro: tontura, dor de cabeça.
Distúrbios oculares	Incomum: ceratite, ceratite puntata, defeito no epitélio da córnea, conjuntivite alérgica, dor nos olhos, sensação de corpo estranho nos olhos, crosta na margem da pálpebra. Raro: visão turva, fotofobia, olho seco, blefarite, olho irritado, prurido ocular, secreção nos olhos, aumento do lacrimejamento.
Distúrbios do sistema imunológico	Raro: hipersensibilidade.
Distúrbios gastrointestinais	Raro: náusea.
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	Raro: dermatite alérgica.

Reações adversas a medicamentos de relatos espontâneos e casos da literatura (frequência desconhecida)

As seguintes reações adversas ao medicamento foram derivadas da experiência pós-comercialização com NEVANAC® através de relatos de casos espontâneos e casos da literatura. Pelo fato dessas reações serem relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança sua frequência, que é, portanto, categorizada como desconhecida. As reações adversas a medicamentos estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Classificação por sistema de órgão	Reações adversas
Distúrbios oculares	Perfuração da córnea, ceratite ulcerativa, afinamento da córnea, opacidade da córnea, cicatriz na córnea, cicatrização prejudicada (córnea), acuidade visual reduzida, inchaço ocular, irritação ocular, hiperemia ocular.
Distúrbios gastrointestinais	Vômitos.
Laboratoriais	Aumento da pressão sanguínea.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Nenhum efeito tóxico é previsto em caso de superdose ocular, nem em caso de ingestão oral acidental.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0068.1105

Registrado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

Produzido por:

Neolab Soluções Farmacêuticas Estéreis do Brasil Ltda., São Paulo – SP

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça

Venda sob prescrição

VPS11

CDS version 3.0

19.nov.2020

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VP S)	Apresentações relacionadas
17/08/2015	0729904/15-4	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2015	0729904/15-4	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2015	- Todos	VP	1,0 MG/ML SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5,0 ML
							- Todos	VPS	3 MG/ML + SUSP OFT CT FR PLAS OPC X 3,0 ML
08/10/2015	0897971/15-5	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/10/2015	0897971/15-5	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/10/2015	- Dizeres legais	VP	1,0 MG/ML SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5,0 ML
							- Dizeres legais	VPS	3 MG/ML + SUSP OFT CT FR PLAS OPC X 3,0 ML
25/05/2016	1810717/16-6	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/05/2016	1810717/16-6	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/05/2016	- Todos	VP	1,0 MG/ML SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5,0 ML
							- Todos	VPS	3 MG/ML + SUSP OFT CT FR PLAS OPC X 3,0 ML
27/06/2017	1300118/17-3	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2017	1300118/17-3	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2017	- Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP	1,0 MG/ML SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5,0 ML
							- Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	
27/09/2017	2021411/17-1	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/09/2017	2021411/17-1	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2017	- Dizeres legais	VP3	1,0 MG/ML SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5,0 ML
							- Dizeres legais	VPS3	3 MG/ML + SUSP OFT CT FR PLAS OPC X 3,0 ML
21/05/2018	0405896/18-8	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/05/2018	0405896/18-8	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/05/2018	- Onde, Como e Por Quanto Tempo Posso Guardar Este Medicamento?	VP4	1,0 MG/ML SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5,0 ML
							- Dizeres legais	VPS4	
16/12/2019	3475703/19-1	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/12/2019	NA	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/12/2019	- Logomarca - Composição - Dizeres Legais	VP5	1,0 MG/ML SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5,0 ML
							- Logomarca - Composição - Reações Adversas - Dizeres Legais	VPS5	
							- Logomarca - Composição - Dizeres Legais	VP4	3,0 MG/ML + SUSP OFT CT FR PLAS OPC X 3,0 ML

							- Logomarca - Composição - Reações Adversas - Dizeres Legais	VPS4	
23/10/20	3689388/20-9	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/10/20	3689388/20-9	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/10/20	- Como devo usar este medicamento - Dizeres Legais	VP6	1,0 MG/ML SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5,0 ML
							- Posologia e modo de usar - Reações Adversas - Dizeres Legais	VPS6	
							- Como devo usar este medicamento - Reações Adversas - Dizeres Legais	VP5	3,0 MG/ML + SUSP OFT CT FR PLAS OPC X 3,0 ML
							- Posologia e modo de usar - Reações Adversas - Dizeres Legais	VPS5	
16/12/22	5065080/22-4	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/11/22	4945919/22-8	NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	17/11/22	- Dizeres Legais	VP7	1,0 MG/ML SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5,0 ML
							- Dizeres Legais	VPS7	
							- Sem alterações	VP5 VPS5	3,0 MG/ML + SUSP OFT CT FR PLAS OPC X 3,0 ML
17/07/2023	0736978/23-2	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/22	4614326/22-2 4613783/22-1	11863 – RDC 73/2016 – NOVO – Mudanças nos limites de especificação fora de limites aprovados anteriormente 11107 – RDC 73/2016 – NOVO – Ampliação do prazo de validade do medicamento	26/06/23	- Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP8	1,0 MG/ML SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5,0 ML
							- Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS8	
							- Sem alterações	VP5 VPS5	3,0 MG/ML + SUSP OFT CT FR PLAS OPC X 3,0 ML
25/04/2025	0557064/25-2	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/04/2025	0557064/25-2	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/04/2025	- Todos os itens	VP9	1,0 MG/ML SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5,0 ML
							- Todos os itens	VPS9	
							- Sem alterações	VP5 VPS5	3,0 MG/ML + SUSP OFT CT FR PLAS OPC X 3,0 ML
16/06/2025	0805015/25-6	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/05/2025	0715214/25-1	11104 - RDC 73/2016 - NOVO - Redução do prazo de validade do medicamento	27/05/25	- Dizeres legais	VP10	1,0 MG/ML SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5,0 ML
							- Cuidados de armazenamento do medicamento - Dizeres legais	VPS10	
							- Sem alterações	VP5 VPS5	3,0 MG/ML + SUSP OFT CT FR PLAS OPC X 3,0 ML

15/09/2025	NA	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/09/2025	NA	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/09/2025	- O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP11	1,0 MG/ML SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5,0 ML
							- Advertências e precauções	VPS11	
							- Sem alterações	VP5 VPS5	3,0 MG/ML + SUSP OFT CT FR PLAS OPC X 3,0 ML