

Tensuril®

diazóxido

Solução Injetável
15 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TENSURIL®
diazóxido

APRESENTAÇÃO

Solução injetável de 15 mg/mL de diazóxido em embalagem contendo 1 ampola de 20 mL.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Composição:

Cada mL contém:

diazóxido 15 mg

veículo estéril q.s.p. 1 mL

Excipientes: propilenoglicol, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TENSURIL® é uma solução injetável para uso exclusivo intravenoso indicado para o uso por curto prazo na redução emergencial da pressão arterial na hipertensão grave, não maligna e maligna, de pacientes adultos hospitalizados; na hipertensão aguda grave de crianças hospitalizadas e que necessitam de rápida e urgente diminuição da pressão diastólica.

O tratamento com agentes anti-hipertensivos orais somente deve ser instituído após a estabilização da pressão arterial. O uso de TENSURIL® por mais de 10 dias não é recomendado.

O TENSURIL® injetável não é eficaz contra a hipertensão devida ao feocromocitoma.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O'Brien, em 1975, publicou um estudo avaliando o efeito do diazóxido intravenoso no tratamento da hipertensão associada com infarto do miocárdio recente. Vinte pacientes (20) com pressão arterial acima de 180/110 mmHg, uma hora após a admissão em uma unidade coronariana e com infarto agudo do miocárdio recente, receberam diazóxido intravenoso em bolus de 300 mg. A pressão arterial caiu consideravelmente em todos os pacientes, sendo que seis pacientes necessitaram repetir as injeções. A queda média foi de 58 mmHg na sistólica e 40 mmHg na diastólica. Nenhum paciente ficou gravemente hipotenso.

O'Brien KP, Grigor RR, Taylor PM. *Intravenous diazoxide in treatment of hypertension associated with recent myocardial infarction.* Br Med J. 1975 Oct 11;4(5988):74-7.

Pohl, em 1971, avaliou a terapia anti-hipertensiva com diazóxido em pacientes hipertensos graves e resistentes. O tratamento com diazóxido intravenoso e oral foi administrado a um grupo de 39 pacientes com hipertensão grave, associada à insuficiência renal e resistente à medicamentos. O controle da hipertensão, rápido e de longo prazo foi atingido em todos os casos, sem a produção de hipotensão postural clinicamente significativa.

Pohl JE, Thurston H. *Use of diazoxide in hypertension with renal failure.* Med J. 1971 Oct 16;4(5780):142-5.

Ogilvie estudou a relação concentração-resposta do diazóxido no tratamento da hipertensão com relação a farmacocinética e da resposta anti-hipertensiva de doses em bolus de diazóxido de 1, 2 ou 4 mg/kg durante 5,

10 ou 20 segundos. Foram examinados sete pacientes com hipertensão essencial estável crônica e as médias de pressão arterial média (PAM) entre 122 e 155 milímetros Hg. As curvas de concentração-tempo individuais foram analisadas para determinar o volume aparente de distribuição no *steady-state*, (V_{dss} , 178-250 L/kg), $t_{1/2}$ beta (32-62,5 horas), e a taxa de depuração plasmática (Cl_p , 2,2-5,3 ml/kg.hora-1) para o cálculo da dose de manutenção e doses destinadas a produzir concentrações de *steady state* a 0,5 horas. Com o uso de princípios cinéticos, o diazóxido produziu reduções graduais e previsíveis da PAM em pacientes com hipertensão acelerada, uma vez que a resposta era proporcional à concentração plasmática de diazóxido.

Ogilvie RI, Nadeau JH, Sitar DS. *Diazoxide concentration-response relation in hypertension. Hypertension*. 1982 Jan-Feb;4(1):167-73.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Diazóxido é um derivado benzotiadiazínico anti-hipertensivo, quimicamente semelhante aos diuréticos tiazídicos, porém sem atividade diurética.

Diazóxido é um ativador de canais de potássio, o que provoca o relaxamento do músculo liso, aumentando a permeabilidade da membrana aos íons potássio, que desativa a ligação aos canais de cálcio e inibe a geração de um potencial de ação.

É um potente agente anti-hipertensivo de ação rápida. Liga-se extensamente a albumina sérica e aos tecidos vasculares.

Diazóxido é metabolizado por conjugação oxidativa e sulfídica, sendo excretado lentamente na urina por filtração glomerular de 4 a 5 mL/min ou 10 a 90%, sendo excretado como diazóxido ou metabólitos através dos rins. Diazóxido é parcialmente metabolizado no fígado, sendo que apenas pequenas quantidades são excretadas nas fezes.

O medicamento atravessa a placenta e a barreira hematoencefálica.

A meia vida do diazóxido no plasma é de aproximadamente de 21 - 48 horas em adultos com função renal normal. Porém, valores de até 60 horas foram relatados. Seu longo tempo de meia vida é devido ao fato de 90% do fármaco ligar-se à albumina.

Em crianças a meia vida pode ser menor do que em adultos. Em crianças de 4 meses a 6 anos, a meia-vida plasmática variou 9,5 - 24 horas após administração oral de longo prazo.

A meia-vida é prolongada na insuficiência renal, pois a ligação de diazóxido às proteínas séricas é diminuída. Neste caso a meia-vida sérica aumenta com a diminuição do *clearance* de creatinina. Pacientes com insuficiência renal geralmente requerem doses usuais de diazóxido.

A meia-vida no soro é pelo menos três vezes maior do que a sua ação hipotensora. Quando administrada em intervalos de 4 a 12 horas, a droga se acumula extensivamente no corpo. Não há nenhuma correlação entre a concentração de diazóxido no soro, na fase pós-distribuição e a intensidade da ação hipotensiva, porque este último depende da concentração inicial de droga livre nos vasos.

Diazóxido pode ser removido do corpo por diálise peritoneal ou hemodiálise, porém, em quantidade relativamente baixa, devido a grande ligação à albumina sérica.

A duração da ação após uso intravenoso ocorre dentro de cinco minutos e persiste por 4 - 12 horas. A eliminação do fármaco ocorre entre 20 - 36 horas.

Farmacologia Clínica

O diazóxido reduz rapidamente a pressão arterial no homem, por relaxamento da musculatura lisa da arteríola periférica. O débito cardíaco é aumentado e a pressão arterial é diminuída.

Os estudos em animais demonstram que o fluxo sanguíneo das coronárias é mantido, enquanto o fluxo sanguíneo renal é aumentado após diminuição inicial.

Pode ocorrer hiperglicemia transitória na maioria dos pacientes tratados com TENSURIL®, que normalmente somente requer tratamento nos pacientes com *diabetes mellitus*. A hiperglicemia deve responder às medidas de tratamento usuais, incluindo a insulina.

A glicemia deve ser monitorizada, especialmente nos pacientes com diabetes e naqueles que necessitam de injeções múltiplas de diazóxido. Em alguns animais que receberam doses diárias repetidas de diazóxido intravenoso, observou-se a formação de catarata.

O diazóxido causa retenção de sódio, e as injeções repetidas do produto podem precipitar edema e insuficiência cardíaca congestiva. O volume aumentado do fluido extracelular pode ser a causa da falha do tratamento em pacientes não-responsivos. O aumento no volume do fluido responde caracteristicamente aos agentes diuréticos, se existir função renal adequada. A administração concomitante de diuréticos tiazídicos pode potencializar as ações anti-hipertensiva e hiperuricemia do diazóxido.

O diazóxido liga-se extensamente às proteínas séricas (> 90%). A meia-vida plasmática é de $28 \pm 8,3$ horas; contudo, a duração do seu efeito anti-hipertensivo é variável, permanecendo por não menos de 12 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O TENSURIL® (diazóxido) não deve ser usado no tratamento da hipertensão compensatória, tal como aquela associada com a coarctação da aorta ou fístulas arteriovenosas.

Também não deve ser usado por pacientes que apresentem hipersensibilidade ao diazóxido, outras tiazidas, outros fármacos derivados sulfonamídicos ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS:

Diminuição Rápida da Pressão Arterial

Deve-se tomar cuidado quando da redução acentuada da pressão arterial. O diazóxido somente deve ser administrado utilizando-se a dose em *minibolus* de 150 mg. O uso da dose intravenosa de 300 mg tem sido associado com angina e com infarto do miocárdio e cerebral. Foi relatado um caso de infarto do nervo óptico quando ocorreu uma redução de 100 mmHg na pressão diastólica, após 10 minutos de uma dose única de 300 mg em *bolus*. Em um ensaio prospectivo conduzido em pacientes com hipertensão grave e doença coronariana arterial coexistente, foi observada, após uma dose única de 300 mg de diazóxido em *bolus*, uma incidência de 50% de alterações isquêmicas no eletrocardiograma. Portanto, a redução desejada da pressão arterial deve ser conseguida no período compatível com o estado do paciente. Recomenda-se, no mínimo algumas horas e preferencialmente um a dois dias.

Uma maior segurança com igual eficácia pode ser conseguida administrando-se o TENSURIL® em *minibolus* (1 a 3 mg/kg, a cada 15 minutos, até o máximo de 150 mg em injeção única) até que a pressão arterial diastólica esteja abaixo de 100 mmHg. O produto não deve ser administrado em *bolus* de 300 mg pois, este modo de administração é menos previsível e controlável do que a dosagem por *minibolus*. Se ocorrer hipotensão grave, resultante da redução na pressão arterial que necessite de terapia, normalmente a mesma responde à manobra Trendelenberg. Se necessário, podem ser administrados agentes simpatomiméticos como a dopamina ou a norepinefrina.

Deve-se ter especial atenção com os pacientes com *diabetes mellitus* e com aqueles nos quais a retenção de sal e água pode representar sérios problemas.

Lesões do Miocárdio em Animais

A administração intravenosa de diazóxido em cães induziu a necrose subendocárdica e necrose dos músculos papilares. Essas lesões, que também são produzidas por outras drogas vasodilatadoras (como a hidralazina, minoxidil) e por catecolaminas, presumivelmente estão relacionadas à anoxia resultante da combinação da taquicardia reflexa e de perfusão diminuída.

PRECAUÇÕES:

Gerais: o TENSURIL® injetável é um agente anti-hipertensivo eficaz, que necessita de monitorização constante da pressão arterial do paciente, em intervalos frequentes. Sua administração pode causar ocasionalmente hipotensão, necessitando dessa forma tratamento com agentes simpatomiméticos.

Dessa forma, o produto deve ser usado primariamente em hospitais ou em locais com instalações adequadas para o tratamento dessas respostas adversas. O produto somente deve ser administrado em veia periférica. Deve-se evitar a injeção extravascular ou vazamento, devido à alcalinidade da solução, que é irritante aos tecidos. Se ocorrer vazamento no tecido subcutâneo, a área deve ser tratada com compressas quentes e repouso.

O TENSURIL® deve ser usado com cuidado em pacientes com alterações na circulação cerebral ou cardíaca, isto é, naqueles em que a redução abrupta na pressão arterial pode ser um fator agravante ou naqueles em que a taquicardia leve ou perfusão sanguínea diminuída pode ser deletéria. A hipotensão prolongada deve ser evitada para não agravar eventual insuficiência renal preexistente.

Durante e imediatamente após a injeção intravenosa de TENSURIL®, o paciente deve permanecer na posição supina.

Informe ao seu paciente que ele deve evitar se levantar rapidamente, dirigir veículos e/ou operar máquinas, principalmente durante todo o tratamento.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com diazóxido e até 5 dias após seu término, devido ao dano que ele pode causar ao receptor.

Testes Laboratoriais: Os testes diagnósticos laboratoriais necessários para o estabelecimento da condição e do estado do paciente deve ser realizado antes do tratamento com o produto. Durante e após o tratamento com o TENSURIL®, devem ser realizados testes laboratoriais para monitorizar os efeitos do tratamento com esta droga e as condições do paciente. Entre os testes (não necessariamente todos) estão: hematológico (hematócrito, hemoglobina, leucócito e contagem de plaquetas); metabólico (glicose, ácido úrico, proteína total, albumina); eletrólito (sódio, potássio) e osmolalidade; função renal (creatinina, proteinúria); eletrocardiograma.

Carcinogênese, Mutagênese, Diminuição da Fertilidade: Não foram feitos estudos de longa duração em animais, com diferentes doses, para avaliar o potencial carcinogênico do diazóxido. Não foram feitos estudos laboratoriais do potencial mutagênico ou estudos em animais sobre os efeitos na fertilidade.

Efeitos Não-Teratogênicos: O diazóxido atravessa a barreira placentária e aparece no cordão umbilical. Quando administrado à parturiente, o fármaco pode produzir no feto ou no recém-nascido: hiperbilirrubinemia, trombocitopenia, metabolismo alterado dos carboidratos e possivelmente outros efeitos colaterais que ocorrem em adultos.

Gravidez – Categoria C: O diazóxido mostrou reduzir a sobrevivência fetal e/ou do embrião; também, reduz o crescimento fetal de ratos, coelhos e cães nas doses diárias de 30, 21 ou 10 mg/kg, respectivamente. Em ratos tratados a termo, o diazóxido, em doses de 10 mg/kg e acima, prolongam o parto. A segurança do produto na gravidez não foi estabelecida. O produto não deve ser usado durante a gravidez. A administração durante o parto pode causar interrupção da contração uterina, necessitando da administração de agente ocitócico.

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

Amamentação: Não se tem conhecimento se ocorre a passagem do diazóxido para o leite materno. Devido ao fato que muitos fármacos são excretados no leite materno e devido ao potencial para a ocorrência de reações adversas com o diazóxido em crianças que estejam em fase de amamentação, deve-se tomar uma decisão sobre a descontinuidade da amamentação ou da droga, levando-se em consideração a importância do fármaco para a mãe.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O diazóxido é fortemente ligado às proteínas plasmáticas. Pode ser que desloque outras substâncias também altamente ligadas à proteína, como a bilirrubina, cumarina e seus derivados, resultando em níveis sanguíneos mais altos das mesmas.

Pode ocorrer hipotensão indesejável quando o diazóxido é administrado a pacientes que receberam outra medicação anti-hipertensiva dentro de seis horas.

Em um estudo clínico, um paciente apresentou hipotensão acentuada após administração concomitante de diazóxido com hidralazina e metildopa. Um episódio de hipotensão materna e bradicardia fetal ocorreu em uma parturiente que recebeu reserpina e hidralazina antes da administração do diazóxido. Também existe relato de hiperglicemia neonatal após administração intraparto de diazóxido.

O TENSURIL® não deve ser administrado dentro de seis horas da administração de: hidralazina, reserpina, alfaprodina, metildopa, betabloqueadores, prazosina, minoxidil, nitritos e outros compostos tipo papaverina.

A administração concomitante com tiazidas ou outros diuréticos comumente usados pode potencializar os efeitos anti-hipertensivo e hiperuricemia do diazóxido.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C), protegido da luz.

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

O medicamento deverá ser armazenado em sua embalagem secundária até o momento do uso. Em caso de necessidade, o produto, em sua embalagem primária, poderá ficar exposto à iluminação em ambientes fechados por um período de até 30 dias.

Número de lote e datas de fabricação: vide embalagem.

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

Características físicas do produto: Solução incolor a levemente amarelada, límpida, essencialmente livre de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O TENSURIL® foi inicialmente recomendado para ser administrado em *bolus* de 300 mg. Os estudos recentes demonstraram que a administração em *minibolus*, isto é, doses de 1 a 3 mg/kg, repetidas em intervalos de 5 a 15 minutos são igualmente eficazes na redução da pressão arterial. A administração em *minibolus* geralmente provoca uma redução mais gradual na pressão arterial e dessa forma, espera-se que reduza os riscos circulatórios e neurológicos associados com a hipotensão aguda.

O TENSURIL® é administrado sem diluição, rapidamente, por via intravenosa, na concentração de 1 a 3 mg/kg até o máximo de 150 mg, em dose única. A dose pode ser repetida em intervalos de 5 a 15 minutos até que redução satisfatória na pressão arterial seja atingida (pressão diastólica abaixo de 100 mmHg).

Com o paciente deitado, a dose calculada de TENSURIL® injetável é administrada intravenosamente em 30 segundos ou menos.

O TENSURIL® somente deve ser aplicado em veia periférica. Não deve ser injetado por via intramuscular, subcutânea ou em cavidades do corpo. Deve ser evitado o extravasamento do fármaco para os tecidos subcutâneos.

Após o uso de TENSURIL®, a pressão arterial deve ser monitorizada cuidadosamente até a estabilização. Em seguida, medidas devem ser feitas de hora em hora, durante a fase de equilíbrio, até que não se obtenha qualquer resposta não esperada. Uma diminuição na pressão arterial após 30 minutos ou mais após a injeção deve ser investigada, por motivos outros que a ação do TENSURIL®.

É preferível manter o paciente na posição supina por no mínimo uma hora após a injeção. Em pacientes ambulatoriais, a pressão arterial deve também ser medida com o paciente em pé, antes do término da monitorização.

A administração repetida de TENSURIL® em intervalos de 2 a 24 horas, normalmente manterá a pressão arterial abaixo dos níveis de pré-tratamento, até que possa ser instituído um regime com anti-hipertensivos orais. O intervalo entre as injeções pode ser ajustado pela duração da resposta a cada injeção. Usualmente não é necessário continuar o tratamento com TENSURIL® por mais de 4 a 5 dias.

Pelo fato da administração repetida de TENSURIL® poder levar à retenção de sódio e água, pode ser necessário a administração de um diurético para a redução da pressão arterial máxima e para prevenir a insuficiência congestiva.

Necessário adquirir agulhas. Para a administração intravenosa, recomenda-se o uso de agulhas estéreis descartáveis de calibre 21G–23G, com comprimento de 25–32 mm. A escolha final deve considerar o volume a ser administrado e o critério médico.

PACIENTES IDOSOS:

Inexistem informações sobre a relação entre idade e os efeitos do diazóxido parenteral nos pacientes geriátricos. Contudo, os pacientes idosos estão mais sujeitos à insuficiência renal relacionada à idade, necessitando da redução da dose de diazóxido injetável.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Existe razão para se pensar que a substituição da dose de 300 mg em *bolus* pelo *minibolus*, na clínica prática, resulta em reações adversas similares em características mas, de menor frequência e gravidade.

Na experiência clínica com a administração rápida de 300 mg em *bolus*, as reações adversas:

Comuns (>1% e <10%): hipotensão (7%); náusea e vômito (4%); tontura e fraqueza (2%).

Reações adversas adicionais relatadas com frequência não conhecida, com a dose de 300 mg em *bolus*:

Cardiovascular: ocorre retenção de sódio e água após injeção rápida, especialmente em pacientes com reserva cardíaca diminuída; hipotensão grave (choque); isquemia miocárdica, usualmente transitória e manifestada por angina, arritmias atrial e ventricular, e mudanças eletrocardiográficas acentuadas, levando ocasionalmente ao infarto do miocárdio; infarto do nervo óptico, seguido de diminuição muito rápida da hipertensão grave; taquicardia supraventricular e palpitação; bradicardia; desconforto no tórax ou pressão torácica não relacionada com *angina pectoris*.

Sistema Nervoso Central: isquemia cerebral, normalmente transitória mas ocasionalmente levando ao infarto e manifestada por inconsciência, convulsões, paralisia, confusão ou déficit neurológico focal como dormência das mãos; fenômenos de vasodilatação, como hipotensão ortostática, sudorese, rubor facial e sensações de calor localizadas ou generalizadas. Também, outras várias reações neurológicas transitórias secundárias à alteração no fluxo sanguíneo regional para o cérebro, como a cefaleia (às vezes com pulsação), tontura, indife

rença, sonolência (também citada como letargia), euforia ou “sensação de alegria”, zumbido e perda momentânea da audição, e fraqueza de curta duração; apreensão ou ansiedade.

Gastrintestinal: raramente, pancreatite aguda; náusea, vômito e/ou desconforto abdominal; anorexia; alteração no paladar; inchaço da parótida; salivação; boca seca; íleo; obstipação e diarreia.

Outras: hiperglicemia em pacientes diabéticos, especialmente após injeções repetidas; coma hiperosmolar em crianças; hiperglicemia transitória em pacientes não-diabéticos; retenção transitória de metabólitos nitrogenados, reações respiratórias secundárias ao relaxamento da musculatura lisa, como dispneia, tosse e sensação de asfixia; calor ou dor na veia injetada; celulite sem descamação e/ou flebite no local de extravasamento; dor nas costas e nictúria; reações de hipersensibilidade, tais como rash cutâneo, leucopenia e febre; papiledema induzido pela expansão do volume plasmático secundária à administração do diazóxido, citada em um paciente que recebeu onze injeções (300 mg/dose) por 22 dias; mal-estar e visão turva; catarata transitória em uma criança; hirsutismo e libido diminuída.

ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS:

Os efeitos hiperglicêmicos e hiperuricêmicos do diazóxido impedem a avaliação adequada destes estados metabólicos. Notou-se aumento da secreção de renina, concentrações de IgG e diminuição da secreção de cortisol. O diazóxido inibe a liberação da insulina estimulada pelo glucagon e causa uma resposta falso-negativa de insulina para o glucagon. No rato, cão e macaco, o diazóxido aumenta os ácidos graxos livres séricos e diminui os níveis de insulina plasmática.

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

10. SUPERDOSE

A superdosagem de TENSURIL® pode causar hipotensão indesejável. Isto pode ser controlado com a manobra de Trendelenberg. Se necessário, podem ser administrados agentes simpatomiméticos como a dopamina ou a norepinefrina. A falha no aumento da pressão arterial em resposta a tais agentes sugere que a hipotensão pode ter sido causada por outro motivo que não o diazóxido. A excessiva hiperglicemia resultante da superdosagem responderá à terapia convencional da hiperglicemia.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0298.0041

Farmacêutico Responsável: José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

Registrado por:

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ nº 44.734.671/0001-51

Fabricado por:

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo - SP

CNPJ nº 44.734.671/0008-28

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-701 1918

USO SOB PRESCRIÇÃO.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em xx/xx/xxxx.



R_0041_03-1

Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera abula				Dados das alterações de bula		
Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP /VPS)	Apresentações relacionadas
----	----	10450 - SIMILAR - Notificação de Texto de Bula - RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	<p>VP</p> <p><u>I - Identificação do medicamento</u></p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?</p> <p>6. Como devo usar este medicamento?</p> <p><u>III - dizeres legais</u></p> <p>VPS:</p> <p><u>I - Identificação do medicamento</u></p> <p>5. Advertências e precauções</p> <p>7. Cuidados de armazenamento do medicamento</p> <p>8. Posologia e modo de usar</p> <p>III - Dizeres legais</p>	VP / VPS	Solução injetável 15 mg/mL embalagem contendo 1 ampola de 20 mL.
10/03/2021	0940670/21-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Texto de Bula - RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	<p>VPS:</p> <p>9- Reações adversas</p>	VPS	Solução injetável 15 mg/mL cartucho com 1 ampola de 20 mL
01/09/2016	2244179/16-4	10450 – SIMILAR- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	<p>7.Cuidados de Armazenamento do medicamento (bula do profissional da saúde) e no item 5.Onde e por quanto tempo posso guardar este medicamento?</p> <p>Dizeres Legais</p>	VP	Solução injetável 15 mg/mL cartucho com 1 ampola de 20 mL

01/08/2014	0628136/14-2	10450 – SIMILAR- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2014	0628136/14-2	10450 – SIMILAR- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2014	<p>Identificação do medicamento</p> <p>5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento</p> <p>6. Como devo usar este medicamento</p> <p>9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento</p> <p>Dizeres legais</p>	VP	Solução injetável 15 mg/mL cartucho com 1 ampola de 20 mL
30/06/2014	0513601/14-6	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2014	0513601/14-6	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2014	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP e VPS	Solução injetável 15 mg/mL cartucho com 1 ampola de 20 mL.